



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.

JURADO ASIGNADO:


Presidente	Profr. Gutiérrez Ramos Abel
Vocal	Profr. Bonifaz Trujillo José Alejandro
Secretario	Profr. González Ibarra Misael
1er. suplente	Profr. Aguilar Cárdenas Ana Esther
2do. Suplente	Profr. Bonilla Espinosa Eduardo

Sitios donde se desarrolló el tema:

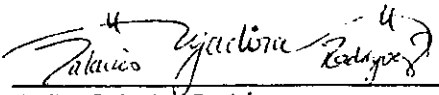
- Laboratorio de Inmunoalergología y Micología Médica del Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud.
- Biblioteca Patronato Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
- Centro Nacional de Investigación Documental en Salud (CENAIDS) Centro Médico Nacional SXXI.
- Biblioteca del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"
- Biblioteca del Instituto Nacional de Pediatría
- Hemerobiblioteca de la Facultad de Medicina UNAM
- Biblioteca de la Facultad de Química UNAM



Q. F. B. Misael González Ibarra
Asesor del tema



Q. F. B. Karina Elvira López Valladares
Supervisora Técnica



Yadira Palacios Rodríguez
Sustentante

Agradecimientos

Es costumbre tener por agradecido al que manifiesta los beneficios de que fue objeto; pero el más agradecido de todos es quien no olvida el beneficio para recordar al bienhechor.

L. Börne, Jean Paul, 1825

* * *

A MIS HERMANOS MILDRED Y JUAN:

Por su desesperante paciencia

A TERESITA MILDRED, ADRIANA L., ANDRÉS T., PINA Y MIRIAM C.:

Amigos incondicionales

A JESÚS VALDÉS:

Por sus enseñanzas, pero sobre todo por su amistad

A ALEJANDRO BONIFAZ Y ABEL GUTIÉRREZ

Por haberme dedicado su tiempo

A KARINA LÓPEZ:

Por tantas correcciones

A PATY H., TERE S. Y JULIO:

Por los buenos momentos en el Hospital Juárez de México

A LA ESCUELITA:

Amigos todos en la Facultad de Química

* * *

Nunca al último sino aparte, por su apoyo constante e infinita paciencia, a mi cómplice, consejero y amigo, JUAN MANUEL ARCE.

* * *

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO:

"Por mi raza hablará el espíritu y por mi Universidad sus Hombres"

*Yadira
Abril del 2000*

Dedicatorias

A mi madre, aquí y ahora

A mi padre, donde quiera que esté

Yadira

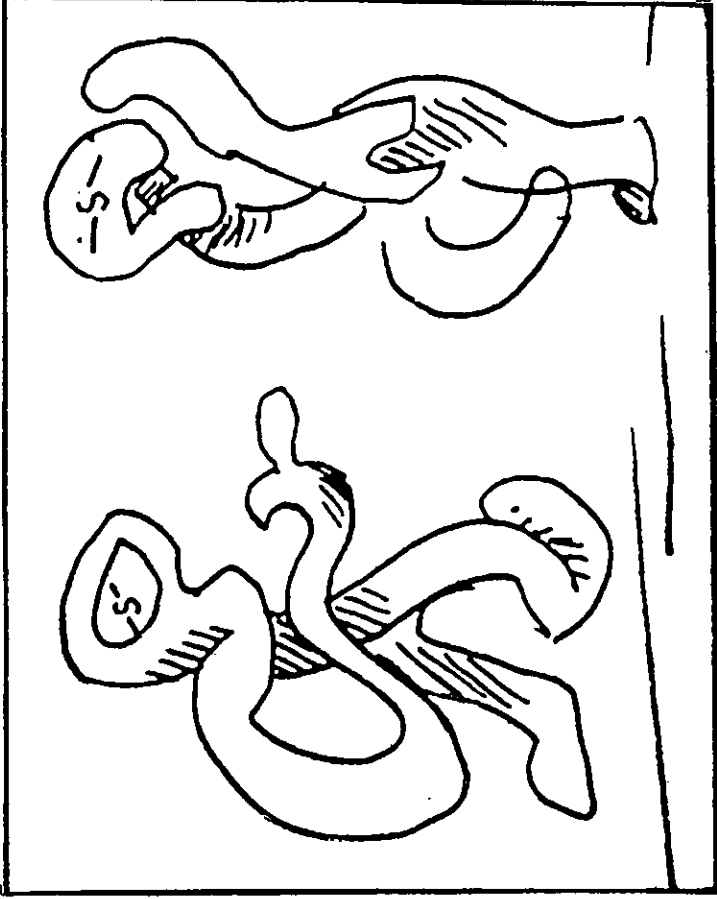
"No puede pensarse en terminar, porque apuntar a las estrellas, tanto en el sentido literal como en el figurado, es un problema que ocupará a varias generaciones; y así, por mucho que se avance, siempre se sentirá la emoción de estar apenas empezando".

Robert Goddard, 1932

HONGOS COMO CAUSANTES DE ALERGIAS

INTRODUCCIÓN	10
OBJETIVOS	12
I. RESPUESTA ALÉRGICA	
1.1 Antecedentes: Historia de la Alergia	13
1.2 Reacciones de hipersensibilidad: clasificación de Gell y Coombs	17
1.3 Fundamentos de la respuesta alérgica	
1.3.1 Factores predisponentes y desencadenantes	18
1.3.2 Células y mediadores que participan en las reacciones de hipersensibilidad inmediata	23
1.3.3 Inmunoglobulina E	31
1.3.4 Mecanismo inmunológico	34
II. HONGOS ALERGÉNICOS	
2.1 Generalidades	37
2.2 Antecedentes como inductores de alergia	43
III. HONGOS COMO AEROALERGENOS	
3.1 Técnicas de muestreo atmosférico	46
3.2 Muestreo con medios de cultivo para hongos	49
3.3 Patrones estacionales	50
3.4 Experiencia nacional e internacional	52

IV. IMPORTANCIA CLÍNICA E INMUNOQUÍMICA DE HONGOS ALERGÉNICOS	
4.1 Zigomicetos	59
4.2 Deuteromicetos (Fungi imperfecti)	63
4.3 Basidiomicetos	87
4.4 Reactividad cruzada	92
4.5 Extractos alérgicos y hongos	
4.5.1 Clases de extractos alérgicos	95
4.5.2 Experiencia con hongos	97
V. ENFERMEDADES ALÉRGICAS CAUSADAS POR HONGOS	
5.1 Organos de choque	104
5.2 Sinusitis Micótica Alérgica	105
5.3 Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica	107
5.4 Rinitis Alérgica	110
5.5 Asma extrínseco	111
5.6 Dermatitis Atópica	113
VI. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO	
6.1 Diagnóstico	115
6.2 Inmunoterapia	121
CONCLUSIONES	128
BICLIOGRAFÍA	131



**¿Por qué te llaman alergeno?
Pues... ¡sólo porque no le gusto a alguien!**

INTRODUCCIÓN

Los hongos se encuentran universalmente distribuidos y con frecuencia constituyen el grueso de materiales biogénicos en suspensión, tanto esporas como conidios y micelios son liberados y transportados por el viento. En la actualidad, es comúnmente aceptado el potencial de los distintos hongos para inducir enfermedades por hipersensibilidad mediadas por anticuerpos de clase IgE.

Aunque existen unas 300,000 especies de hongos, alrededor de unas 100 son necesariamente patógenas para mamíferos mientras que las de interés alergológico no exceden las cuatro decenas.

El papel de los hongos en la patogénesis de las enfermedades alérgicas data desde el siglo XII, siendo Maimonides el primero que relacionó los conidios ambientales con enfermedades respiratorias. Pero no fue sino hasta la segunda mitad de este siglo que se empieza a estudiar a fondo el problema de la alergia causada por hongos.

Las investigaciones recientes sobre aeroalergenos se han enfocado principalmente en ácaros y pólenes, no obstante, los hongos por su ubicuidad son frecuentes no solo en el exterior, sino también en espacios cerrados colocándolos así, en tercer lugar en importancia alérgica. Sin embargo, sus efectos sobre individuos específicos a menudo son difíciles de valorar, por lo que muchas especies todavía están a la espera de un estudio clínico inicial.

Entre los aeroalergenos, sólo las partículas fúngicas se derivan a menudo de fuentes enteramente microscópicas, una situación que limita en gran medida el valor de las observaciones de campo. En consecuencia, los riesgos de la exposición se manifiestan casi exclusivamente a través del muestreo directo de los materiales en suspensión. Sin embargo, debido a la diversidad de sus tamaños, las emanaciones fúngicas se han valorado de una forma menos exacta mediante métodos gravitacionales que tienden a ocultar la prevalencia de las unidades más pequeñas.

Actualmente géneros como *Aspergillus*, *Alternaria*, *Penicillium* y *Cladosporium* son de suma importancia en la etiología de las alergias respiratorias, incluso los niveles de investigación están enfocados a la caracterización de las fracciones alergénicas. Sin embargo, el diagnóstico específico de la enfermedad alérgica por hongos, se ve obstaculizado por la dificultad de obtener extractos alergénicos estandarizados, debido a la complejidad de las características morfológicas, reproductoras e inmunoquímicas de estos organismos.

Por todo lo anterior, surge la necesidad de actualizar y reforzar el conocimiento con que se cuenta en este campo, enfocado al avance científico en el diagnóstico de la alergia causada por hongos y desde luego, encaminado a la obtención de resultados promisorios en el tratamiento del paciente alérgico.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Reconocer la importancia que tienen los hongos en la etiología de enfermedades alérgicas, con base en el análisis de estudios nacionales e internacionales.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Recopilar bibliográficamente las investigaciones y estudios realizados sobre alergias causadas por hongos.
- Identificar los géneros que hasta la actualidad han sido responsables de enfermedades alérgicas, así como las moléculas alérgicas reportadas para cada especie.
- Con la información obtenida, proponer medidas eficaces para el control y prevención de las alergias causadas por hongos.

I. RESPUESTA ALÉRGICA

1.1 ANTECEDENTES: HISTORIA DE LA ALERGIA

Desde hace tiempo se conoce la respuesta alterada del organismo ante la presencia de ciertas sustancias que generalmente para la mayoría de las personas no causarían ninguna reacción, pudiendo ser: pólenes, ácaros, detritus, caspas, epitelios y salivas de animales, alimentos, medicamentos, hongos, etc., encontrándose la mayoría de ellas en el ambiente. La historia de la alergia constituye una demostración del camino que puede seguir el razonamiento científico que, partiendo de un fenómeno inesperado e inexplicable, llega después de varias generaciones a una interpretación racional, que va más allá de la observación inicial y que pone al descubierto nuevas perspectivas útiles para el control de las enfermedades humanas.

Jean Paupé⁶⁸ propuso a Menes, faraón Egipcio, como el alérgico más antiguo al haber encontrado la muerte cuando fue picado por una abeja, situación representada en un jeroglífico (300 años a.C.). De igual manera, fueron muchos los autores griegos que hablaron de esta respuesta del individuo: Ptolomeo, Díoscórides, Galeno, etc. Lucrecio (109-35 a.C.) en su obra <<De rerum natura>> hablaron de “aquellos alimentos que tolerados por unos son venenos para otros”. Posteriormente, Kant describió esta especial forma de reacción como *qualitates occultas*. En 1819 Bostock hizo la primer descripción clínica detallada de la fiebre del heno (rinitis alérgica). Blakey en 1873, demostró que los pólenes de pastos

eran los causantes de la fiebre del heno y no el aroma de las mismas como se creía.⁵⁹

Fueron Richet y Portier en 1902 los que, experimentando en perros, descubrieron un nuevo fenómeno: el animal, tras una segunda administración de antígeno obtenido de extractos de actinas (medusas), llegaba a una situación en la que experimentaba una reacción manifestada por un conjunto de signos y síntomas que recibió el nombre de shock anafiláctico (y que consideraron consecuente con una falta de protección). Esta reacción que podía ser inducida mediante la exposición por segunda vez al antígeno, la denominaron anafilaxia (sin protección). Actualmente se puede afirmar que anafilaxia es el estado de hipersensibilidad específica de un organismo que habiendo estado en contacto con una sustancia sensibilizante (ya sea por inhalación, inyección, ingestión o vía cutánea), desencadena una respuesta hiperérgica violenta, con alteraciones en diversos órganos y sistemas que en grado extremo pueden llevar al shock.^{46,59}

En 1903, Arthus comprobó que las inyecciones subcutáneas de suero de caballo aplicadas en el mismo lugar cada seis días en un conejo, y que fueron bien toleradas las tres primeras veces, en las aplicaciones siguientes produjeron fenómenos inflamatorios a los que siguió una necrosis cutánea que apareció al cabo de seis a ocho horas. Arthus interpretó el fenómeno como una anafilaxia local provocada por una sustancia no tóxica.

Un año más tarde, en 1904, Theobald Smith eligió al cobayo para desencadenar en él un shock anafiláctico después de inyectarle albúmina de huevo. Casi en seguida de la inyección, el animal se echaba, su respiración se hacía más difícil y moría finalmente por una brusca contracción de los bronquios: se trataba de un broncoespasmo experimental, también llamado crisis de asma mortal.^{46,59}

Bela, Shik y Pirquet se dedicaron al estudio de los fenómenos que se presentaban al inyectar de manera subsecuente la antitoxina diftérica con suero de caballo, se dieron cuenta de que al reinyectar esta sustancia, el paciente presentaba a los diez minutos una reacción caracterizada por la formación de roncha y eritema, además de síntomas generales. En 1906 publicaron sus resultados en los que introdujeron el término de alergia (allos-otro, ergos-

respuesta), que sirvió para designar la capacidad que tiene el tejido para reaccionar de forma diferente a la habitual, bajo un estímulo subsecuente a una sustancia extraña sensibilizante; la innovación no tardó en ser marco de discusión en el mundo de la inmunología.⁸¹

Alergia actualmente es sinónimo de hipersensibilidad inmunológica y consiste en el daño tisular caracterizado por una respuesta inflamatoria debida al contacto constante y subsecuente con moléculas alergénicas. Está mediada por la interacción de alérgenos de origen exógeno o endógeno, con anticuerpos (IgG, IgM ó IgE) o linfocitos T sensibilizados. Cuando una respuesta inmunológica se produce de forma exagerada o inadecuada, causando lesiones hísticas, se aplica el término de hipersensibilidad. Las complicaciones se presentan cuando la exposición al alérgeno ocasiona una respuesta inmunológica denominada sensibilización. En este punto el individuo es asintomático hasta posteriores exposiciones al alérgeno en donde ocurrirá la reacción de este último con el anticuerpo específico lo que originará los síntomas y signos de la reacción alérgica.⁷⁹

Entre 1909 y 1910 aparecieron los primeros ensayos de desensibilización a los pólenes por vía nasal (Schepppegrell) o por inyección de extractos (Noon, Freeman y Koessler).

En 1910, Koessler en Alemania y Meltzer en los Estados Unidos mencionaron el origen alérgico del asma. Esta hipótesis volvió a ser tomada en Francia por Widal en 1914, quien la hizo extensiva a la urticaria.

Barger y Dale en 1911 aislaron la histamina y estudiaron a fondo su acción farmacológica, años más tarde, en 1929 se dieron cuenta de que el síndrome tóxico producido por ésta sustancia reproducía de manera fiel diversos síntomas característicos de la anafilaxia aguda. Dale confirmó que al dañarse las células por diferentes procedimientos se podía liberar la histamina en los fluidos tisulares. Lewis la denominó en 1927 sustancia H.⁵⁹

Como consecuencia del surgimiento del concepto de alergia, aparecieron las cutirreacciones para el diagnóstico de la tuberculosis (Von Pirquet 1910), las

pruebas cutáneas con alérgenos para el diagnóstico de enfermedades alérgicas (Cooke 1911) y los primeros trabajos de Noon y Freeman, sobre la hiposensibilización específica en la fiebre del heno.

Ramírez en 1912 identificó que mediante transfusiones sanguíneas era posible transmitir la sensibilización a caballo al paciente receptor y como consecuencia directa, el asma del donador.⁵⁹

La primera descripción del mecanismo de la reacción alérgica la efectuaron Prausnitz y Kustner en 1921, Kustner era alérgico al pescado, inyectaron su suero en la piel de Prausnitz, esto dio lugar a que tras una inyección posterior de antígeno de pescado en el sitio sensibilizado apareciera una reacción inmediata de roncha y eritema; dejando ver con lo anterior que la hipersensibilidad podía transferirse pasivamente.⁸¹ Descubrieron la presencia de un "principio activo" como el responsable de esa transferencia pasiva al que denominaron reagina.

Otro hecho importante fue el concepto de atopia (no común) descrito por Coca y Cooke en 1923 para referirse a la propensión heredada de responder inmunológicamente a diversos alérgenos independientemente de la vía por la cual ingresaran al individuo, en aquellos años, la responsabilidad fue atribuida a "las reaginas circulatorias o atópicas". El descubrimiento subsecuente de transferencia pasiva a otros alérgenos siguió desarrollándose y fue 40 años más tarde cuando Ishizaka en Estados Unidos y Johansson en Suecia, identificaron a la Inmunoglobulina E (IgE), como el anticuerpo reagínico de la alergia inmediata.

En 1963 Gell y Coombs propusieron la clasificación de los fenómenos alérgicos que sigue siendo admitida universalmente.⁹

Por su parte Gunnar Johansson y Hanz Bennich, publicaron el descubrimiento de una inmunoglobulina que llamaron IgND. En 1968 la OMS designó que se trataba de la misma inmunoglobulina reportada por Ishizaka y Johansson, se denominó oficialmente como IgE y sus propiedades quedaron precisadas al correr de los años posteriores.

En una fase inicial los anticuerpos de la clase IgE se detectaron por radioinmunolectroforesis y por técnicas de fijación de antígeno (Ishizaka y Hornbrook, 1967). Sin embargo Wide, Bennich y Johansson desarrollaron en

1968 la prueba de radioalergoabsorbancia(RAST), en la que se medía por vez primera la IgE total y alérgico-específica *in vitro*.

La alergia, al igual que algunas otras disciplinas médicas, se vio arrastrada por el auge creciente de la inmunología en los últimos años. En 1978 se habló por primera vez de la especificidad de la inmunoterapia por Norman y Lichtenstein.⁵⁹

1.2 REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD: CLASIFICACIÓN DE GELL Y COOMBS

La hipersensibilidad es la manifestación debida a la interacción de un antígeno exógeno o endógeno, con anticuerpos o linfocitos T. Esta respuesta inmunológica se produce en forma exagerada, poniéndose de manifiesto en contactos posteriores con el antígeno que la provoca, originando fenómenos inflamatorios y lesiones tisulares.

Basándose en la naturaleza de la reacción inmunológica, Gell y Coombs clasificaron a las enfermedades alérgicas en 4 grupos:^{1,79,92}

Hipersensibilidad tipo I o anafiláctica: caracterizada por la inmediatez de la reacción, mediada por anticuerpos de la clase IgE o IgG₄, la reacción alérgica se manifiesta inmediatamente después del segundo o posteriores contactos con el mismo antígeno (alérgico). Esta reacción depende de la activación y degranulación de mastocitos y/o basófilos sensibilizados que conduce a la liberación de mediadores farmacológicos como histamina, serotonina, factor activador de plaquetas, leucotrienos y prostaglandinas. Estos agentes bioactivos producen vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y contracción del músculo liso, lo que origina las manifestaciones clínicas de rinitis alérgica, asma extrínseco, urticaria y/o angioedema, en función de la severidad de las reacciones y el órgano de choque.

Hipersensibilidad tipo II o citotóxica: Se manifiesta después de la combinación de anticuerpos de clase IgG o IgM con los determinantes antigénicos presentes en células tisulares. El antígeno puede ser parte de la estructura de la célula implicada, exógeno o hapteno que se adsorbe con la membrana originando daño celular por múltiples mecanismos: lisis por complemento, opsonización por

anticuerpos o por complemento, citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células. Algunas de sus inmunopatologías son: enfermedad hemolítica del recién nacido, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica autoinmune , agranulocitosis, alergia por medicamentos, etc.

Hipersensibilidad tipo III o por inmunocomplejos: corresponde a las manifestaciones de hipersensibilidad que ocurren cuando se forman complejos Ag-Ac fijadores de complemento (IgG o IgM), originando depósitos de éstos, de forma soluble y son capaces de producir una respuesta inflamatoria en cualquier tejido que se depositen. Se activa el complemento y los polimorfonucleares son atraídos al lugar del depósito lo que origina una lesión local. La reacción típica de este tipo es la de Arthus y la enfermedad del suero; en la patología clínica figuran: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis y alveolitis alérgica extrínseca.

Hipersensibilidad tipo IV o celular: Los linfocitos T sensibilizados reaccionan con el antígeno, produciendo inflamación a través de la acción de las linfocinas y reclutamiento de otras células inmunocompetentes en el sitio de contacto con el antígeno. Para fines prácticos se subclasifican como: de contacto, tuberculínico y granulomatoso. Las lesiones crónicas muestran necrosis, fibrosis y en ocasiones reacción granulomatosa caracterizada por la presencia de células epiteliodes y células gigantes de Langerhans. La respuesta cutánea clásica es la reacción a la tuberculina, otros ejemplos son: la lepra, dermatitis por contacto, tuberculosis e infecciones micóticas profundas.

1.3 FUNDAMENTOS DE LA RESPUESTA ALÉRGICA

1.3.1 Factores predisponentes y desencadenantes

Existen varios factores de riesgo que predisponen el desarrollo de enfermedades alérgicas.

A. *Predisposición genética.* La predisposición alérgica o atopia se hereda, al parecer, con carácter autosómico dominante a través de un gen situado en el brazo largo del cromosoma 11q. Se presenta en un 15 a 20% de la población en

general, la edad de inicio es antes de los 14 años en un 56.45%; de los 15 a los 30 años en un 35.5%; de 31 a 45 años en 6.6%, y mayores de 46 años de edad, en 1.5%. La probabilidad de expresión en un sujeto en función de sus antecedentes familiares se muestra en la tabla 1.^{9,59}

Tabla 1. Herencia y desarrollo de enfermedades alérgicas⁵⁹

Antecedentes familiares	Probabilidad de hijos enfermos
Ambos padres alérgicos	40-60%
Uno de los padres alérgico	20-40%
Ninguno de los padres alérgico	5-15%
Ambos padres con la misma enfermedad	60-80%
Algún hermano alérgico	25-35%

El parámetro que se ha tomado como referencia para predecir la posibilidad de aparición de enfermedad alérgica, es el nivel sérico de IgE en cordón umbilical. Datos familiares y estudios de gemelos demuestran que los valores séricos totales de IgE tienen carácter hereditario mayor del 50%. Es frecuente observar valores altos de IgE en individuos atópicos, y miembros de la familia que pueden estar genéticamente predispuestos a una producción elevada de IgE. Sin embargo, debe señalarse que una persona genéticamente predispuesta puede desarrollar respuesta IgE únicamente después de la exposición ambiental al antígeno ofensor.

Entre otros factores predisponentes podemos mencionar:

B. Naturaleza y niveles de exposición al alérgeno

C. Edad, sexo y raza

D. Infecciones virales: la asociación entre infecciones virales de las vías respiratorias altas, y los episodios de asma en niños está bien establecida en la actualidad.

E. Factores ambientales: intensidad y duración de la exposición a éstos.

Sin duda alguna, corresponde al alérgeno el papel más importante como factor desencadenante de la respuesta alérgica. El término **alérgeno** denota una proteína, glucoproteína y ocasionalmente polisacáridos, capaces de inducir una reacción de hipersensibilidad tipo I (mediada por anticuerpos IgE). En teoría, cualquier molécula externa puede ser un alérgeno potencial, pero los que se identifican con mayor frecuencia son pólenes, ácaros del polvo casero, hongos y venenos de himenópteros. La mayoría de los que se han clasificado y caracterizado a nivel molecular, tienen un peso entre 10 y 70 Kd.^{9,105}

Un alérgeno es un antígeno capaz de originar una reacción de hipersensibilidad como resultado de los siguientes procesos:^{9,30,59}

- ⇒ La inducción de formación de anticuerpos o bien, el estado de sensibilización que se da por el ingreso del alérgeno (independientemente de la vía), de tal manera que en los individuos susceptibles se induce la formación de anticuerpos IgE.
- ⇒ Las personas sensibilizadas que más tarde entran en contacto con alérgenos en niveles de exposición suficientes, presentarán signos y síntomas producidos por mediadores inflamatorios que se liberan como consecuencia de la interacción del alérgeno con el anticuerpo IgE fijado a las células de los tejidos sensibilizados.

Algunos factores que influyen en la alergenidad son:^{9,30,59}

- ▶ Capacidad para atravesar los mecanismos de defensa primarios: viene dada en primer lugar por su peso molecular
- ▶ Tamaño: entre 10 y 70 Kd
- ▶ Complejidad molecular: son más antigénicos aquellos alérgenos cuyos grupos determinantes poseen una estructura rígida. La inmunogenicidad aumenta con la complejidad de la estructura secundaria, terciaria o cuaternaria de la molécula.
- ▶ Concentración: en general, la cantidad de alérgeno repercutirá sobre su alergenidad.
- ▶ Solubilidad

- ▶ Estabilidad
- ▶ Características bioquímicas: proteínas, glucoproteínas y algunos polisacáridos
- ▶ Frecuencia de exposición: relacionado directamente con factores ambientales

La frecuencia y magnitud de sensibilización al alérgeno reflejan la interacción de todos estos factores.

Los alérgenos que son reconocidos por más del 50% de la población se denominan "mayores"; los que son reconocidos por el 15-35% son conocidos como "intermedios", mientras que aquellos que reaccionan con menos del 10% se llaman "menores".⁹

De acuerdo al origen y vía de entrada al organismo, los alérgenos se pueden clasificar como se muestra en la tabla 2.

Nomenclatura. Por acuerdo internacional, el Subcommittee for Allergen Nomenclature of the International Union of Immunological Societies (IUIS) estableció un sistema de nomenclatura para alérgenos purificados. Son nombrados usando las tres primeras letras del género (en cursivas) seguidas por un espacio; la primera letra de la especie (en cursiva) seguida por un espacio; y un número romano, usualmente asignado en orden cronológico a su descubrimiento. Así por ejemplo, la designación correcta del alérgeno principal de *Alternaria alternata* es *Alt a 1*.^{9,105}

Los alérgenos se clasifican de mayor a menor grado de alérgenicidad e importancia, en función de su potencial alérgico:⁴⁶

- A** = Muy alérgico
- B** = Medianamente alérgico
- C** = Escasamente alérgico

Esta clasificación se utilizará para casos específicos en el capítulo cuatro.

Tabla 2. Clasificación de alérgenos ⁸¹

		Clasificación		
ALERGENOS	EXÓGENO: su acceso al organismo puede ser por vía respiratoria, digestiva, por contacto con la piel o por vía parenteral	INHALABLES: se clasifican de acuerdo a su origen en: Vegetal, Microbiano, Animal e Insectos	Al ser transportados por el aire (anemófilos), se ponen en contacto con la mucosa nasal, bronquial y/o conjuntival	Como ejemplos se pueden mencionar los pólenes, hongos, bacterias, epitelios y salivas de animales, ácaros y cucarachas.
		INGERIBLES	La respuesta puede ser al producto tal como se ingiere o bien a sus metabolitos	Se encuentran en los alimentos y medicamentos administrados por vía oral. Entre los más comunes se tiene a la leche, huevo, pollo, mariscos, pescado, frutas como manzana y plátano. Medicamentos: penicilina, ácido acético salicílico, sulfas y vitaminas del complejo B.
		INYECTABLES	Los alérgenos pueden ingresar por diversas vías: intradérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa	Los venenos de himenópteros y algunos de uso humano como la insulina, vitaminas, penicilina, medios de contraste radiográfico, etc.
		CONTACTANTES	Entran en contacto directo con la piel	Detergentes, cosméticos y metales.
	ENDÓGENO	Referente a enfermedades de naturaleza autoinmune		

1.3.2. Células y mediadores que participan en las reacciones de hipersensibilidad inmediata

A. CÉLULAS

Mastocitos y basófilos

A finales del siglo XIX, Erlich describe dos tipos celulares que se caracterizan por sus prominentes gránulos citoplasmáticos afines a determinados colorantes básicos. El primero de ellos, el mastocito, se encuentra fijo al tejido conjuntivo, mientras que el basófilo, circula libremente en el torrente sanguíneo.⁵⁹

El papel protagonista que se otorga a estas células se fundamenta en tres hallazgos: el descubrimiento de la IgE, la comprobación de la existencia de receptores de alta afinidad para la fracción Fc de la IgE en la membrana de estas células y la observación de que la unión del antígeno a esta IgE que está fija en la superficie de las células, induce la liberación de los mediadores contenidos en sus gránulos.

Todos los *mastocitos* son derivados de progenitores presentes en la médula ósea, normalmente no se encuentran en circulación y la característica más importante de esta célula, que puede adoptar forma redonda u oval, es la presencia de prominentes gránulos citoplasmáticos que ocupan prácticamente todo su citoplasma, que se tiñen intensamente con una amplia gama de colorantes de carácter básico (azul de metileno, azul de toluidina). El tamaño de dichos gránulos oscila entre 0.2 y 0.4 μm de diámetro. Contienen proteoglicanos ácidos. La distribución de estas células por los tejidos es bastante generalizada: piel, tejido linfoide, útero, tracto urinario, lengua, capas submucosa y subserosa del tracto digestivo, y en torno a vasos de diverso calibre. En el pulmón pueden encontrarse tanto en el tejido conjuntivo como en los espacios subepiteliales. En piel se estima una distribución aproximada de 10000 mastocitos por milímetro cúbico.^{1,79,92}

Los *basófilos* comparten ciertas similitudes con los mastocitos. Derivan de la médula ósea y contienen gránulos que ligan colorantes básicos. Su número en sangre periférica varía de entre 20 y 45 células por microlitro, y tienen una vida

media aproximada de tres días. Son capaces de sintetizar algunos de los mediadores que fabrican los mastocitos. Al igual que éstos, presentan receptores de alta afinidad para la fracción Fc de la IgE (FcεR1) y pueden ser activados cuando el alérgeno se une a la IgE. A pesar de las similitudes, el basófilo parece ser un tipo de célula diferente al mastocito. El basófilo madura en la médula ósea y circula en su forma diferenciada. Como otros granulocitos, entra en los tejidos sólo cuando es reclutado en zonas inflamatorias.^{1,79,92}

Eosinófilos

Los eosinófilos son células derivadas de la médula ósea cuyos gránulos contienen proteínas básicas que ligan colorantes ácidos como la eosina y poseen un núcleo bilobulado de 12-17 μm . Esta célula participa tanto en el proceso de inflamación como en la respuesta inmune especialmente relacionada con los procesos alérgicos y la infección por helmintos. Existe un factor activador de eosinófilos: la IL-5, se sabe además que tienen receptores para IgG, así como para las fracciones C3 y C4 del complemento. Poseen dos tipos de gránulos, los primarios o distintivos y los secundarios pequeños y claros que contienen arilsulfatasa, fosfatasa ácida y colagenasa. Las dos proteínas mayores de los gránulos del eosinófilo se llaman proteína básica mayor (MBP) y proteína catiónica del eosinófilo (ECP). La primera se encuentra en el núcleo del gránulo e integra un 55% de su constitución, realiza varias funciones entre las que se encuentra la toxicidad sobre helmintos. La segunda se encuentra en la matriz del gránulo, neutraliza la actividad anticoagulante de la heparina, potencia la activación del plasminógeno, es tóxica para parásitos, posee efecto neurotóxico, inhibe la proliferación de linfocitos y estimula la liberación de histamina por mastocitos.⁵⁹

La proteína de cristales de Charcot-Leyden (CLC) se localiza en la membrana del eosinófilo al cual da actividad de lisofosfolipasa y forma los cristales hexagonales bipiramidales que los distinguen de otras células.

La peroxidasa del eosinófilo tiene un P. M. de 67-77 Kd, se localiza en la matriz del gránulo y entre sus funciones está el destruir microorganismos, células tumorales, inactivar leucotrienos e inducir la liberación de histamina.

Neutrófilos

Es la célula más abundante en la sangre que asume la mayor responsabilidad frente a la infección. Permanece en circulación durante seis horas y presenta en su superficie receptores para C3b y Fc. Tienen gránulos azurófilos (primarios) con la tinción de Wright, y otros llamados específicos (secundarios), cuya composición varía de uno a otro, éstos son los que prevalecen en la célula madura. Cuando el neutrófilo llega a la zona del tejido que está siendo alterado, se generan una serie de procesos que llevan a la destrucción de la bacteria invasiva acabando con la infección. Las partículas opsonizadas con IgG y factores del complemento se adhieren a los neutrófilos por interacción con los receptores para Fc y C3b.^{1,59,79}

Macrófagos y monocitos

Los monocitos no son muy abundantes en la circulación periférica donde representan únicamente del 1 al 6% de todas las células sanguíneas nucleadas. Son producidos en la médula ósea y liberados después a la sangre donde circulan aproximadamente un día antes de establecerse en un sitio de residencia permanente en un tejido. Una vez situados así, las células se denominan macrófagos. Son células relativamente grandes que forman parte de un gran grupo llamado fagocitos-mononucleares. La función fundamental del macrófago es la presentación de antígenos a linfocitos con los que guarda una relación íntima como regulador de la respuesta inmune. Dentro de los macrófagos tenemos los M1 (5-10 μm), M2 (12-15 μm) con receptores para Fc y C3b, y finalmente M3 (10-20 μm) con funciones tisulares.^{1,59}

Plaquetas

Las plaquetas juegan un papel importante dentro de la respuesta inmune, independientemente de su labor como célula fundamental dentro de la coagulación. Cuando se activan producen aumento de la secreción de los basófilos, en concreto de histamina, a través de factores solubles secretados por las propias plaquetas. Estas células se unen con facilidad a los complejos vasoactivos en presencia de complemento (C3, C5a), lo cual unido a las prostaglandinas potencia el proceso de inflamación dando lugar también a

alteraciones en vasos y músculo liso. A su vez el factor activador de plaquetas (PAF), liberado por mastocitos y basófilos conduce a una agregación plaquetaria, lo que se traduce en liberación de histamina y serotonina.⁵⁹

B. MEDIADORES

Es posible clasificar a las sustancias mediadoras bajo tres aspectos:

1. Mediadores primarios o preformados. De rápida liberación.
2. Mediadores generados secundariamente por los primarios en células y tejidos.
3. Mediadores generados por la activación del mastocito. Tardan algunos minutos en formarse.

Mediadores preformados

Histamina

Es una de las sustancias más importantes en la reacción inflamatoria alérgica, se sintetiza en el aparato de Golgi de mastocitos y basófilos mediante descarboxilación de su aminoácido precursor: la histidina. La mayor fuente de histamina (5-beta-imidazol-etilamina) la constituyen los mastocitos y los basófilos. Su principal acción tisular conduce a un incremento de la permeabilidad vascular por dilatación venosa y formación de poros endoteliales. El periodo de máxima liberación en el mastocito suele ser de 10 minutos, mientras que en el basófilo va de 20 a 30 minutos. El estímulo máximo de liberación de histamina es treinta veces más potente en los basófilos que en los mastocitos. Su actividad biológica depende de la activación de receptores celulares de superficie. Hasta el momento se conocen los receptores de histamina H₁, H₂ y H₃. En la tabla 3 se presenta su acción.^{1,59}

Tabla 3. Respuesta mediada por histamina	
Respuesta mediada por receptores H₁	
Contracción del músculo liso	
Incremento de la permeabilidad vascular	
Incremento de la GMPc	
Prurito	
Generación de prostaglandinas	
Taquicardia	
Estimulación de nervios sensoriales	
Respuesta mediada por receptores H₂	
Secreción de ácido gástrico	
Secreción de mucosa respiratoria	
Incremento de AMPc	
Contracción esofágica	
Inhibición de la función de linfocitos	
Inhibición de la degranulación de basófilos (no mastocitos)	
Respuesta mediada por receptores H₁ y H₂	
Hipotensión	
Cefalea	
Flushing (enrojecimiento de la piel)	

Proteoglicanos: constituyen la mayor parte de la matriz del gránulo y son glucoproteínas de carácter polianiónico que determinan las interacciones con el resto de los componentes del mismo, y a su vez determinan la rapidez de respuesta al estímulo antigénico.

Los mastocitos contienen fundamentalmente heparina, mientras que los basófilos presentan condroitín sulfato mezclado con pequeñas cantidades de heparina.

Heparina

La alta densidad electrónica de este compuesto lo hace actuar como mecanismo de almacenamiento de la histamina, factores quimiotácticos y de otros productos

con actividad biológica que se encuentran dentro del gránulo. Es la presencia de zinc en el interior de éste lo que permite la conjugación de histamina y heparina.

Condroitín sulfato

Las funciones de estas sustancias son más desconocidas que la heparina, aunque se supone que son similares, al menos en lo que se refiere a sus características histoquímicas y en su relación a los demás componentes del gránulo. Lo que se conoce mejor es que estos proteoglicanos son codificados por el mismo gen, produciéndose la diferenciación entre ellos mediante reacciones posteriores.⁵⁹

Exoglicosidasas

Su función primordial es separar azúcares terminales de moléculas principales. Junto a la arilsulfatasa forman parte de las hidrolasas ácidas, las cuales se encuentran en una proporción importante en los gránulos de los mastocitos. Las exoglicosidasas son:

1. Beta-hexosaminidasa. En mastocitos humanos predomina el isómero B y se libera a la vez que la histamina. Su función primordial parece ser la degradación de glicoproteínas y proteoglicanos.
2. Beta-galactoronidasa. Su función es la misma que la anterior, se encuentra fundamentalmente en polimorfonucleares y macrófagos, aunque también la encontramos en mastocitos.
3. Beta-galactosidasa. Se libera como las dos anteriores junto a la histamina por activación vía IgE, actuando junto a otras hidrolasas ácidas, pero se desconoce en que forma se encuentra en mastocitos.

Factores quimiotácticos

Estos generalmente se encuentran preformados en los gránulos de las células. Los que más interés generan son los que afectan directamente a neutrófilos y eosinófilos.

1. *Factor quimiotáctico para neutrófilos (NCF)*. Es un oligopéptido de 75 Kd, actúa de modo específico sobre neutrófilos y en menor medida sobre

eosinófilos. A elevadas concentraciones inhibe la migración de ambas células.

2. *Factor inflamatorio de la anafilaxia (IF-A)*. Es un factor quimiotáctico para neutrófilos y células mononucleadas caracterizado como péptido terminal de 1.3 Kd y compuesto de 13 aminoácidos.
3. *Factor quimiotáctico de eosinófilos para la anafilaxia (ECF-A)*. Hay descritos dos tetrapéptidos que son selectivos para eosinófilos y liberados al medio extracelular por un mecanismo mediado por IgE.
4. *Histamina*. También tiene un efecto quimiotáctico sobre eosinófilos que podría explicar la asociación de estas células en la respuesta alérgica.

Bradiquininas y quininas afines. Quininogénasas.

Las quininas son un grupo de pequeños péptidos básicos liberados enzimáticamente de precursores proteicos de alto peso molecular y de un estímulo inflamatorio. La activación enzimática de quininógenos ocurre normalmente a través de una o varias kalicreínas; éstas son serinproteasas, presentes en plasma y tejido en forma inactiva (prekalikreínas). Algunos de los efectos de las quininas incluyen caída de la presión arterial, incremento en la permeabilidad vascular estimulación de la contracción de músculo liso y síntesis-liberación de otros mediadores.⁵⁹

Enzimas oxidativas de mastocitos

La enzima *superóxido dismutasa* facilita la dismutación del anión superóxido en el peróxido de hidrógeno, lo que protege a los tejidos de la acción tóxica de este radical; esta enzima permanece fuertemente unida a la matriz del gránulo después de la degranulación y al liberarse del mastocito en pequeñas cantidades.

La *peroxidasa* es una enzima que cataliza la formación de agua a partir de peróxido de hidrógeno y que se libera en procesos inmunológicos tras estimulación dependiente de IgE. Se conoce su capacidad para inactivar a las sustancias de la reacción lenta de la anafilaxia.

Proteasas neutras

Constituyen un tercio de la proteína total de los mastocitos y son enzimas de acción proteolítica muy intensa a pH neutro. Dependiendo de su procedencia tanto basófilos como mastocitos contienen enzimas con actividad de tripsina, quimiotripsina o ambas.

Mediadores de nueva formación

Mediadores derivados del ácido araquidónico

Productos de la ciclooxigenasa (Prostaglandina y Tromboxanos)

El mastocito es capaz de generar prostaglandinas (PG) y tromboxanos en su citoplasma, así como de inducir su formación en los tejidos adyacentes a sus gránulos. La sustancia más abundante sintetizada tras activación inmunológica de estas células es la PGD₂ que tiene una acción broncoconstrictora. La PGE₂ puede inhibir la degranulación del mastocito, es un probable relajador muscular e inhibidor de la liberación de mediadores químicos. La prostaglandina PGI₂, por su actividad desagregante de plaquetas, y los tromboxanos TXA₂ y TXB₂, favorecedores de la agregación plaquetaria, podrían ser reguladores homeostáticos de la coagulación sanguínea.^{9,59}

Sustancias derivadas de la lipooxigenasa

Estas sustancias producen una prolongada contracción del músculo liso que no es inhibida por la adición de antagonistas para los receptores de histamina. Los de mayor importancia son los leucotrienos sulfopeptídicos que contienen cisteinilo (LTB₄) y los que forman la antes llamada sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (LTC₄, LTD₄ y LTE₄).

Factor activador de plaquetas

Se denomina PAF. Su formación y secreción depende de la IgE y se produce fundamentalmente en monocitos y linfocitos polimorfonucleares. Actúa como agregante plaquetario dependiente de calcio que induce la liberación de los constituyentes contenidos en los gránulos de las plaquetas.

Otros mediadores

Anafilotoxinas, C5A, C3A, C4A

Liberan histamina de monocitos y basófilos. Estimulan la contracción del músculo liso, incrementan la permeabilidad vascular y activan la liberación de gránulos de leucocitos polimorfonucleares.

Citocinas

Tanto linfocitos como monocitos producen sustancias solubles (linfocinas y monocinas), las cuales actúan como controladoras de la respuesta inmune. Tienen un importante papel tanto en la respuesta crónica aguda como crónica de la inflamación y se exponen en la tabla 4.^{30,59}

1.3.3 Inmunoglobulina E (IgE)

Estructura y propiedades fisicoquímicas

La IgE es una glucoproteína con un alto contenido en hidratos de carbono (12%), y un peso molecular de 188.000 d. Es una inmunoglobulina termolábil que no atraviesa placenta ni activa el sistema del complemento por la vía clásica, aunque puede hacerlo por la vía alterna. En condiciones normales, constituye menos del 0.001% de todas las inmunoglobulinas circulantes, siendo su síntesis diaria aproximada de 0.002 mg/kg peso, con una concentración media en suero de 0.05 mg/100 mL y una vida media de dos días. Está formada por dos cadenas ligeras (kappa o lambda), y dos cadenas pesadas épsilon, cuyo peso molecular de 72.500 d sugiere que poseen aproximadamente 550 aminoácidos cada una, distribuidos entre cuatro dominios de la región constante (Ce1, Ce2, Ce3 y Ce4). Existen además varios puentes disulfuro intra e intercatenarios, así como múltiples unidades oligosacarídicas. Tiene importancia como mecanismo defensivo frente a parásitos.^{30,59,79}

Tabla 4. Citocinas

IL	Inducida por	Otra célula	Inducida por	Efectos biológicos
IL-1	Macrófagos, linfocitos B	Endotelio, fibroblastos, etc.	Linfocitos T, B, macrófagos, endotelio, células hísticas.	Activación linfocitaria, estimulación de los macrófagos piroxia, aumento de adherencia leucocitoendotelial
IL-2	Linfocitos T		Linfocitos T	Factor de crecimiento de linfocitos T
IL-3	Linfocitos T		Células primordiales	Factor estimulador de las colonias de linaje múltiple
IL-4	Linfocitos T		Linfocitos T y B	Factor de crecimiento de linfocitos B, regulación y síntesis de IgE, activa, amplifica y mantiene la respuesta alérgica por células Th2
IL-5	Linfocitos T		Linfocitos B	Crecimiento/diferenciación de linfocitos B, quimiotaxis y activación de eosinófilos
IL-6	Linfocitos T, B y macrófagos	Fibroblastos	Linfocitos B, hepatocitos	Crecimiento/diferenciación de linfocitos B, respuesta a fase aguda, síntesis de IgE
IL-7			Linfocitos T y B	Proliferación de linfocitos T y B inmaduros
IL-8				Factor quimiotáctico para PMN y linfocitos T
IL-10			Th1	Suprime síntesis de citocinas de células Th1. Suprime la proliferación de Th1. Inhibe producción de IL-1, IL-6, IL-8
IL-12				Suprime la síntesis de IgE en cultivos. Induce producción de IFN-gamma. Proliferación de linfocitos T activados. Facilita actividad lítica de células NK.

Receptores para la fracción Fc de la IgE

Receptor de alta afinidad

El contacto de los alérgenos con las células diana no se produce de forma directa, sino a través de la IgE previamente fijada a su membrana por medio de receptores específicos de alta afinidad (F_cεRI), que se localizan en mastocitos, basófilos y células de Langerhans. El número de receptores que presentan estas células es variable de un individuo a otro, siendo mucho mayor en individuos alérgicos (hasta 100,000 por célula) que en los no alérgicos (5,300 a 27,000 por célula), ya que la expresión de dichos receptores es modulada por los niveles de IgE. El F_cεRI participa en la regulación de su propio ligando (IgE) y en la proliferación y diferenciación de células que lo expresan. Su alta afinidad (1×10^9 M), permite que una gran parte de ellos estén saturados con IgE a pesar de la baja concentración sérica de esta inmunoglobulina. Asimismo permite que la IgE permanezca fija a los mastocitos durante muchas semanas, con una vida media aparente cinco veces mayor que en el suero.^{59,92}

Receptor de baja afinidad

El receptor de baja afinidad para IgE F_cεRII fue descrito inicialmente en linfocitos. Su expresión en los linfocitos B está restringida a las células maduras, también se expresa en la superficie celular de linfocitos T, macrófagos, eosinófilos, plaquetas y células NK, lo que se ha relacionado con la citotoxicidad frente a parásitos IgE-dependiente y con la liberación de mediadores de la inflamación. Han sido descritas dos especies diferentes de receptor, F_cεRIIa y F_cεRIIb, que se diferencian en seis aminoácidos localizados en la región N-terminal citoplasmática. El F_cεRIIa se expresa en linfocitos B, mientras que el F_cεRIIb se detecta en linfocitos T, eosinófilos y monocitos, por lo que se ha sugerido que esta segunda especie de F_cεRII sería implicada en la fase efectora de la alergia y la infestación por parásitos. La primera vez que el F_cεRII fue identificada se clasificó como CD23, posteriormente se descubrió que se trataba de la misma molécula, actualmente los nombres se usan como sinónimos.^{59,92}

Regulación de la síntesis de IgE

Se ha podido establecer la importancia de algunas citocinas, en especial la IL-4 y el IFN- γ , como sustancias inductoras e inhibidoras, respectivamente de la síntesis de IgE. Además la IL-4 junto con la IL-5 e IL-6 parece participar en la fase efectora de la respuesta IgE, e induce la expresión de los Fc ϵ RII. Las células TH2 productoras de IL-4, IL-5 e IL-6, favorecen la producción de IgE actuando sobre el linfocito B inmaduro, favoreciendo la transcripción de la línea germinal para producir IgE. Las células TH1 por su parte, inhiben su producción.

IgE y enfermedad

La IgE sérica se puede encontrar elevada en distintas situaciones clínicas como son:

- Enfermedades alérgicas
- Parasitosis
- Inmunodeficiencias: síndromes de hiper-IgE, Wiskott-Aldrich, DiGeorge, Nezeloff, Job y déficit selectivo de IgA.
- Otras: mieloma IgE, enfermedad de Hodgkin, hepatopatías crónicas, corrosis alcohólica, síndrome nefrótico idiopático.

1.3.4. Mecanismo inmunológico

La reacción por hipersensibilidad inmediata se inicia cuando las moléculas del antígeno forman un enlace cruzado con los componentes Fab de las moléculas de IgE fijadas al correspondiente receptor en la membrana del mastocito y/o basófilo. La consiguiente aproximación de los receptores Fc de la IgE y el potencial energético que ello trae consigo, van a poner en marcha procesos de activación de membrana y citoplasmáticos en los que las enzimas fosfolipasa C, fosfolipasa A2, proteinquinasa C y metiltransferasa van a jugar un papel sumamente importante. Todo este proceso va a culminar con la liberación de mediadores preformados en gránulos secretores y en la producción y liberación de sustancias de nueva síntesis.

La activación de mastocitos y basófilos da lugar a tres tipos de respuestas biológicas: 1,9,30,59,79,92

1. Exocitosis de sustancias preformadas contenidas en los gránulos de los mastocitos.
2. Síntesis enzimática de mediadores lipídicos derivados de precursores de la membranas celulares y de cuerpos lipídicos.
3. Transcripción, traducción y secreción de linfocinas. Los basófilos se degranulan y sintetizan mediadores lipídicos pero no se sabe si sintetizan citocinas.

El entrecruzamiento de FcεRI da lugar a la activación de una proteína G, la cual activa a la fosfolipasa C de la membrana que cataliza la ruptura del fosfatidil inositol bifosfato a inositol trifosfato (IP3) y diacil glicerol (DAG).

El IP3 aumenta la incorporación de calcio citoplasmático, y el DAG activa la proteincinasa C. En el basófilo la proteincinasa C activada fosforila las cadenas ligeras de la miosina, esto da lugar al desensamblaje de los complejos actina-miosina de la membrana plasmática, lo que permite la fusión de los gránulos con la membrana plasmática y con ello la exocitosis del contenido de los mismos. La concentración de calcio aumenta, propiciando la activación de la fosfolipasa A2 (transmembranal) dando inicio a la vía del ácido araquidónico, que finalmente secreta mediadores sintetizados *de novo*.

Ocurre además la activación de la adenilciclase a través de otra proteína G; tal activación hace que se eleve el AMPc y se active la proteincinasa A, la cual inhibe la degranulación. Quizá esta sea una vía de control del mecanismo de activación. Fig. 1

También se activan otras dos enzimas, la metiltransferasa (que convierte la fosfatidiletanolamina en fosfatidilcolina) y las serinproteasas.

Los acontecimientos que siguen a la degranulación de mastocitos y basófilos, son producidos en respuesta a los mediadores exocitados por estas células y sus efectos se producen dispersos a lo largo de un periodo de tiempo; esto se debe a lo que tarda en disolverse el gránulo que contiene al mediador, y a lo que tarda este en provocar su efecto específico. Las consecuencias fisiopatológicas dependen de la acción de estos mediadores específicos sobre las células y unidades histicas circundantes, y en consecuencia sobre el

correspondiente órgano o sistema. Una vez que se ha producido la degranulación, los mastocitos siguen siendo viables, reconstituyendo sus gránulos en un proceso que aparentemente dura varios días.

Algunos de los mediadores que son liberados en el proceso de degranulación reaccionan con los órganos diana y van a ser los responsables de la aparición de la sintomatología alérgica de tipo inmediato fundamentalmente, pero también los mecanismos IgE-dependientes son responsables de reacciones tardías.

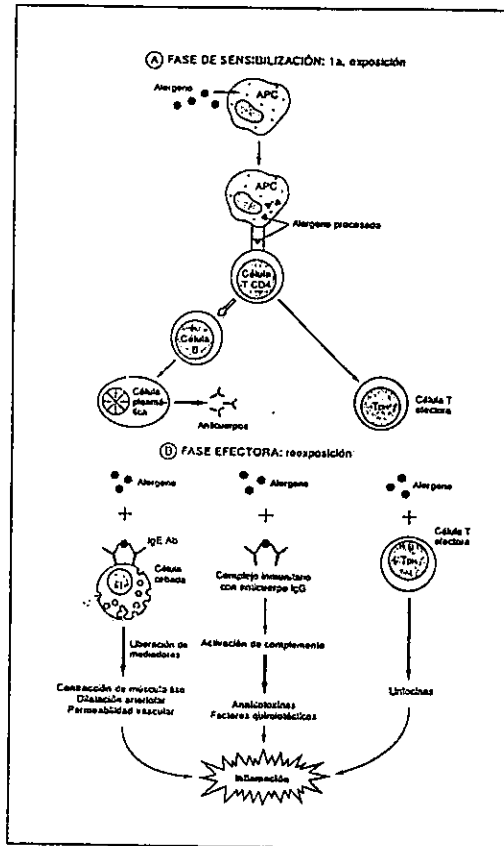


Fig. 1. Función del sistema inmunitario en la alergia. A: Fase de sensibilización que muestra la respuesta inmunitaria a un alérgeno, de un estado no sensible (no alérgico) a uno sensibilizado (alérgico). B: Fase efectora que muestra la reacción a una reexposición del alérgeno con el anticuerpo específico, o a la célula T efectora sensibilizada específicamente.⁹²

II. HONGOS ALERGÉNICOS

2.1 GENERALIDADES

Los hongos son un grupo de organismos de los más variables y polimorfos entre los seres vivos motivo por el que han sido de los de mayor controversia en cuanto a su clasificación. Inicialmente fueron incluidos en el reino *Plantae*, división *Mycota* y subdivisión *Tallophyta*, debido a la similitud existente entre las setas (hongos macroscópicos) con las plantas.¹⁰

Sin embargo, desde 1959 a los hongos se les clasifica dentro del superreino *Eucarionte*, en un grupo independiente: el reino *Fungae*, que a su vez está dividido en *Gymnomycota* y *Mastigomycota* -correspondientes a los hongos acuáticos o inferiores-, y *Amastigomycota* -hongos superiores- que pueden reproducirse sexual o asexualmente y que está constituido por las siguientes subdivisiones: *Zygomycotina*, *Ascomycotina*, *Basidiomycotina* y *Deuteromycotina*.^{10,45}

Actualmente se define a los hongos en general como organismos eucariontes, heterótrofos, macro o microscópicos, uni o pluricelulares, saprófitos, parásitos o simbiontes, que se pueden reproducir sexual y/o asexualmente y cuya unidad anatómica es la hifa.^{10,45}

Existen dos tipos de células fúngicas: las somáticas en las cuales el proceso de división celular es a base de mitosis y las reproductoras en las que la división es por meiosis.

La membrana celular de los hongos contiene gran cantidad de esteroides, principalmente ergosterol; su pared celular está formada por polisacáridos, básicamente quitina (N-acetilglucosamina), celulosa, glucanas y mananas que son las responsables de conferir rigidez a la pared celular y son importantes en las propiedades antigénicas.⁴⁵

Su nutrición es a partir de sustancias orgánicas simples o elaboradas, realizándola de dos maneras: saprófita cuando toman sus nutrientes de materias orgánicas muertas o en descomposición, y parásita cuando se nutren de materia viva. Sus fuentes principales son a base de CO₂, H₂O, sales de nitrógeno y de carbohidratos principalmente glucosa, sacarosa y maltosa. Pueden almacenar ácidos grasos, acil-gliceroles y glucógeno en vacuolas.¹⁰

La mayoría de los hongos tienen un rango de temperatura óptimo entre 20-25°C. Pueden subsistir en rangos de pH amplios aunque crecen en medios ligeramente ácidos (6.0 y 6.5). Un factor importante para su crecimiento es la humedad relativa que favorece su desarrollo del 60 al 80%.

Tanto hongos macroscópicos como microscópicos están formados por estructuras filamentosas que son las unidades funcionales denominadas hifas. Estas estructuras cilíndricas o tubulares, generalmente ramificadas están cubiertas por una membrana que contiene el protoplasma y fuera de ella por la pared celular. Las hifas sirven para sostener a las formas de reproducción. Al conjunto de hifas se le denomina micelio que puede ser homo o heterotálico, dicariótico y rara vez diploide.^{1,13} En los hongos unicelulares la hifa está representada por las levaduras.

A su vez, las hifas se subdividen por algunas características especiales en:^{10,45}

- Hifas *cenocíticas*: se caracterizan por tener un solo protoplasma que se extiende a lo largo de todos los filamentos con numerosos núcleos.
- Hifas *septadas*: están interrumpidas a intervalos regulares o irregulares por septos trasnversales dividiendo a las hifas en células que a su vez pueden ser uninucleadas o multinucleadas.

De acuerdo a su origen se dividen en:

- *Hifas verdaderas*: propias de los hongos filamentosos, formadas a partir de un conidio o espora.
- *Pseudohifas*: propias de los hongos levaduriformes, se forman a partir de gemaciones (blastoconidios).

En cuanto al micelio, de acuerdo con algunas de sus características se pueden distinguir los siguientes tipos:^{10,45}

◆ Por su función:

Vegetativo o de nutrición: se encarga de la absorción y transformación de los nutrientes, se encuentra inmerso en el sustrato.

Reproductivo o aéreo: se encarga de soportar las estructuras y formas de reproducción, se encuentra libre.

◆ Por su forma:

Filamentoso: propio de los hongos mohos, se extiende en el sustrato en todos los sentidos dando aspecto de masa algodonosa.

Levaduriforme: propio de las levaduras, se distinguen por presentar colonias de tipo mucoide.

◆ Por su diámetro:

Macrosifonado: con diámetro mayor a 1 μm .

Microsifonado: con diámetro menor a 1 μm , es característico de los actinomicetos.

De acuerdo a la ausencia o presencia de pigmento:

- *Hialino*: es aquel que carece de pigmento (*Mucorales*, familias *Tuberculariaceae*, *Monilaceae*)
- *Pigmentado*: es aquel que posee pigmento melánico difundido al medio, es propio de los hongos dematiáceos (*Cladosporium*, *Helminthosporium*, *Alternaria*).

Las hifas pueden presentar ciertas modalidades de micelio que son de gran importancia en la tipificación de los hongos. Las más comunes son las siguientes:¹⁰

- Zarcillo: es cuando las hifas se tornan en forma de gancho (*Cephalosporium*).
- Espirales: cuando las hifas toman el aspecto de un resorte (*T. mentagrophytes*).
- Cuerpos nodulares: las hifas parten de un nudo o masa (hongos negros).
- Candelabro fávico: toman el aspecto de candelabro o “cuernos de ante” (lo desarrollan algunos dermatofitos).
- Hifas pectinadas: sufren elongaciones en forma de “peine” (*Cunninghamella*).
- Rizoides: las hifas se difunden en forma de raíz (*Rhizopus*).
- Coremium: Asociación de hifas formando un paquete parecido a un “haz de trigo” (*Cephalosporium*).

Existen estructuras especializadas llamadas también células conidiogénicas, estas estructuras son las encargadas de producir conidios imperfectos o asexuados:

- ▶ Conidióforo: hifa especializada o prolongación del talo que soporta a los conidios.
- ▶ Esterigma: pequeña ramificación o estructura hifal que puede estar unida al conidióforo
- ▶ Fiálide: estructura que nace del micelio en forma de “florero”, internamente produce los conidios expulsándolos al alcanzar la madurez.
- ▶ Esporangióforo: sostiene al esporangio (se presenta en mucorales como *Rhizopus* y *Mucor*).

Existen además otras estructuras que aunque no tienen una función conidiogénica, se consideran especializadas:^{10,45}

- ⇒ Vesícula: prolongación del conidióforo en forma de burbuja, característica del género *Aspergillus*.

- ⇒ Esporangio: estructura membranosa en forma de bolsa en cuyo interior guarda las esporangiosporas.
- ⇒ Columnela: es una estructura estéril formada por la prolongación del esporangióforo, se encuentra dentro del esporangio.
- ⇒ Estolón: hifa que conecta dos grupos de rizoides.

Reproducción. En los hongos la reproducción se puede efectuar por dos procedimientos: sexual (o telemórfica) y asexual (o anamórfica). La mayoría presentan estos dos tipos exceptuando a los *Fungi imperfecti* que carecen de fase telemórfica. A las estructuras de reproducción sexual se les denomina esporas mientras que las de tipo asexual se conocen como conidios.⁴⁵

La reproducción sexual comprende tres procesos:

- Plasmogamia: se unen los protoplasmas de las células sexuales y los núcleos de ambas se aproximan uno al otro.
- Fusión nuclear o cariogamia: los núcleos se fusionan formando uno solo, llevan un número de cromosomas y cuando se efectúa la cariogamia se obtienen núcleos con un número $2n$ de cromosomas.
- Meiosis: aquí se reduce el número de cromosomas a la mitad, por lo tanto se obtienen núcleos con un número n de cromosomas.

Para la identificación de hongos es importante conocer los tipos de esporas sexuales que existen:^{10,27,45}

- ❖ Basidiosporas: características de las setas, emergen de una bolsa o basidio de la que nacen esterigmas que a su vez producen las basidiosporas.
- ❖ Zigosporas: formadas por la unión de dos hifas sexualmente diferenciadas: donadoras (+) y receptoras (-), morfológicamente son iguales, esto es propio de los mucorales.
- ❖ Ascosporas: están contenidas en estructuras cerradas llamadas ascas, éstas emergen en muchas ocasiones de un estroma que forma el cuerpo de fructificación llamado ascocarpo.

En cuanto a la reproducción asexual o imperfecta, no hay unión de micelios sexuales, gametos u órganos especiales. Los conidios asexuales se clasifican en base a su morfología y son denominados de acuerdo al tipo de célula conidiogénica de donde proceden.¹⁰

A. Taloconidios: se forman a partir de la hifa, se dividen a su vez en cinco grupos:

1. Arthroconidios: se forman de la fragmentación de las hifas (*Geotrichum*)
2. Blastoconidios: se forman por gemación (hongos levaduriformes).
3. Clamidoconidios: se forman por el engrosamiento del micelio, son específicas de *C. albicans* y algunos las consideran estructuras de resistencia.
4. Dictioconidios: son conidios multicelulares que se dividen transversal y longitudinalmente (característicos de algunos géneros de la familia *Dematiacea*).
5. Aleuroconidios: son conidios formados directamente de las hifas (dermatofitos).

B. Conidios: tienen su origen sobre estructuras especializadas como conidióforos, esterigmas y vesículas.

1. Microconidios: son unicelulares (*Aspergillus*)
2. Macroconidios: son pluricelulares (*Helminthosporium, Fusarium*)

C. Esporangioconidios: tienen su origen dentro de un saco o bolsa denominado esporangio, es propio de los *mucorales*.¹⁰

El conocimiento de las características descritas es fundamental para el alergólogo ya que ello resulta una herramienta para realizar una correcta identificación micromorfológica del hongo en el hábitat del paciente alérgico.

Macroscópicamente también existen características específicas, se debe mencionar que los hongos mohos pueden formar colonias de diversos aspectos y formas: vellosas, polvosas, algodonosas, aterciopeladas, granuladas,

crateriformes, rugosas, plegadas, planas, convexas, húmedas o secas; de diversos colores: crema, verde, azuladas, amarillentas, rojizas, vino, cafés, negras, opacas; limitadas o ilimitadas. Sin embargo, los hongos levaduriformes crecen dando colonias de aspecto cremoso, rugoso y plegado, generalmente húmedas, de color crema, naranja, amarillo, café hasta negro y son limitadas.

2.2 ANTECEDENTES COMO INDUCTORES DE ALERGIA

En todos los procesos patológicos la historia clínica resulta de vital importancia, la alergia no es la excepción, sobre todo cuando es a pólenes ya que resulta posible relacionar los síntomas con determinada época del año o con los patrones de polinización. En el caso de los hongos esto se dificulta puesto que la mayoría de ellos son ubicuos y no siguen una regla bien definida respecto a en que época del año son más abundantes. Quizá el primero en notar la relación existente entre hongos del ambiente con enfermedades respiratorias fue Maimónides en Egipto (siglo XII), posteriormente en 1726 Sir John Floyer notó el desencadenamiento de una crisis intensa de asma en un paciente que trabajaba en una vinatería.^{24,89}

En 1873 Charles Blackley sugirió la asociación del “catarro bronquial” con *Penicillium* y *Chaetomium*. En 1875 Storm van Leewen reportó la participación de conidios en el asma extrínseco, más tarde junto con Kremer en 1924, realizaron pruebas cutáneas con extractos de hongos comprobando el alto poder alergénico de éstos.^{82,89}

En 1924 Cadham estudió casos de asma debidos a basidiosporas de *Puccinia graminis* (roya del trigo), en pacientes expuestos al trigo.²⁴

En 1928 Hansen aisló del ambiente de pacientes con asma a *Aspergillus fumigatus* y *Penicillium glaucus*. En 1929 Feidelberg reportó como principales alérgenos fúngicos en Norteamérica a *Alternaria* y *Cladosporium*. En 1931 Backemann reportó asma severa en trabajadores de hortalizas de tomates debido a *Cladosporium fulvum*. En ese mismo año Flood e Itkin realizaron estudios de provocación bronquial haciendo inhalar conidios de *Mucor* y *Alternaria*, causando broncoespasmo y rinitis severa en pacientes asmáticos. ^{24,82}

Harris y Pennington en 1941 reportaron de manera independiente asma en pacientes sensibilizados con dictioconidios de *Alternaria* liberados en un cuarto cerrado y aplicados por vía intranasal.³⁹

Por lo que respecta a los estudios en la Ciudad de México, González Ochoa en 1943 encontró en el aire la presencia de *Aspergillus* en primer lugar y *Alternaria* en segundo. En 1948 Salazar Mallén mencionó que después del polvo casero, los conidios de hongos atmosféricos ocupaban un lugar importante en el sur y centro de la República. Encontró además respuesta positiva de tipo inmediato en 64 pacientes con asma y rinitis alérgicas frente a *Mucor* (45%), *Alternaria* (40%), *Penicillium* (31%), *Candida* (29%), *Monilia* y *Aspergillus* (25%).⁸¹

Cueva y Montiel por su parte, en 1955 decidieron estudiar el contenido micótico de muestras de tierra en varias zonas de la ciudad resultando *Penicillium*, *Alternaria* y *Cladosporium* los más frecuentemente encontrados.⁸¹

Ruiz Moreno y Bachmann en 1950, reportaron una frecuencia elevada de *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*, *Alternaria* y *Candida albicans*, esto al realizar pruebas cutáneas y obtener resultados positivos en 150 pacientes con asma y rinitis alérgica.²¹

Rubén López y García-Maynez estudiaron en 1983, 9 mercados populares de la ciudad de México para conocer la frecuencia y abundancia de hongos atmosféricos desencadenantes de alergias. Destacaron a *Penicillium*, *Candida*, *Aspergillus* y *Rhizopus* como los más abundantes aunque aclararon que las condiciones climatológicas fueron determinantes, de tal manera que dada la abundancia de productos alimenticios en los mercados, estos representaban un sustrato óptimo para el desarrollo de una gran variedad de hongos contaminantes.⁴³

En 1985 H. J. Malling y cols., utilizaron cinco extractos: *Cladosporium*, *Alternaria*, *Penicillium*, *Mucor* y *Aspergillus* aplicados mediante pruebas cutáneas por el método de pinchazo a 130 pacientes, obteniendo resultados positivos a los

siguientes: *Cladosporium* 50%, *Alternaria* 24%, *Mucor* 14%, *Aspergillus* 10% y *Penicillium* 2%.⁴⁵

Licorish y cols.³⁹ realizaron en 1985 estudios cuantitativos en pacientes con asma empleando extractos acuosos y dictioconidios intactos de *Alternaria* y conidios de *Penicillium* mediante pruebas cutáneas y de provocación bronquial. En sus resultados encontraron que tanto extractos como conidios completos provocaban asma inmediata, comprobaron con ello que tanto los dictioconidios de *Alternaria* como los microconidios de *Penicillium* eran alérgenos potentes.

Santilli (1990), llevó a cabo otro estudio en 101 pacientes con asma y rinitis alérgicas, se les realizaron pruebas cutáneas con 30 extractos de diferentes hongos. La incidencia más alta fue para *Penicillium notatum* (68%) y la más baja para *Cladosporium cladosporides* (32%).¹¹

En 1993 Marx J. y cols., reportaron la prevalencia de polvo casero (21.6%), ácaros (11.2%), partículas de hollín (11.2%), *Cladosporium* (7.5%) y *Aspergillus* (7.5%), como alérgenos que afectaban a la población de granjeros en Wisconsin, E. U.⁴⁸

Es a mediados de este siglo y hasta la actualidad que se avanza en el estudio de los hongos como factores desencadenantes de alergia; actualmente las investigaciones van más allá de identificar al hongo en el hábitat del paciente alérgico, ahora se intenta caracterizar a los alérgenos principales de cada especie como es el caso de *Alternaria alternata* y *Cladosporium herbarum*, incluso se sabe de nuevos géneros implicados de los cuales ni siquiera se sospechaba.

Los problemas en este campo radican en la dificultad que existe para aislar e identificar a las especies alérgicas, aunado a que no se tienen definidas las posibilidades de cruce antigénico y todavía no hay unificación de criterios en cuanto a la preparación y estandarización de extractos alérgicos.

III. HONGOS COMO AEROALERGENOS

La *aerobiología* es una ciencia que se ocupa del origen, liberación, transporte, depósito y efecto de las partículas biológicas transportadas por el aire.⁵⁴ Sus antecedentes se remontan a investigaciones realizadas con pólenes a través de métodos gravitacionales de recolección de partículas. Actualmente se dispone de técnicas volumétricas en las que incluso se relaciona la cantidad de partículas recogidas con determinado volumen de aire. Los alérgenos inhalables se pueden clasificar de acuerdo a la fuente de que proceden en dos grupos: 1) los derivados de fuentes naturales y 2) los generados por actividad doméstica o profesional humana. Es común que alérgenos tales como los conidios fúngicos posean características de ambas categorías.

3.1 TÉCNICAS DE MUESTREO ATMOSFÉRICO

Las partículas en suspensión experimentan continuamente aceleraciones verticales y horizontales ejercidas por la atmósfera; una vez que están en movimiento, tienden a desplazarse siguiendo trayectorias rectas. Pero estas trayectorias lineales pueden ser modificadas tanto por la fuerza de gravedad como por la fricción de moléculas de aire, y por los cambios continuos de velocidad del medio gaseoso. Estas fuerzas hacen que la trayectoria de las partículas se desvíen de las corrientes de aire que las transportan, efecto explotado por todas las técnicas de recolección en las que los aerosoles se depositan en superficies preparadas.⁵⁴

La tendencia de una partícula a desviarse de la trayectoria de la corriente de aire está prácticamente en función de su tamaño. Mientras más pequeña, mayor es la tendencia a seguir líneas de flujo alrededor de obstáculos, y cuanto mayor es la partícula, mayor suele ser la distancia de parada requerida para realizar estos cambios de velocidad y mayor la probabilidad de que se impacten o se depositen en una superficie que sirve de obstáculo.

El método gravitacional de recolección de partículas ambientales tradicional, es el propuesto por Durham en 1946, éste se adoptó como dispositivo de muestreo estándar por la American Academy for Allergy.

Las recolecciones estándar con el dispositivo de muestreo gravitacional de Durham emplean portaobjetos recubiertos con una capa delgada de gel de glicerina. Se muestrea por periodos de 24 horas y se examinan al microscopio óptico. Los resultados se presentan como partículas por centímetro cuadrado. Para el caso de hongos es posible emplear un medio de cultivo específico y realizar recuentos de colonias.^{15,54}

En cuanto a desventajas podemos citar las siguientes: no se sabe el volumen de aire muestreado, existe mucha variabilidad en los resultados obtenidos de un día a otro y de un lugar a otro. Por ejemplo, si la dirección del viento es perpendicular al portaobjetos fijo, existe una menor superficie de contacto que cuando ambos son paralelos. Las partículas muy pequeñas no son susceptibles de poder monitorearse con este método.²⁴

Cuando se emplean cajas *Petri* con medios de cultivo abiertas para muestrear, surgen problemas idénticos a los citados para el dispositivo de Durham, sin embargo, en la bibliografía se reporta como el método más utilizado dada la facilidad de manipulación y además, para efectos de identificar las especies de hongos predominantes (cualitativamente), satisface las necesidades.^{15,22,31,43,67,105}

A raíz de las deficiencias de los métodos volumétricos simples, con el paso del tiempo se ha centrado más la atención en el desarrollo de técnicas volumétricas

como filtros de membrana en los que el tamaño del poro definido ofrece un medio para relacionar el material obtenido con el volumen de aire.

El dispositivo de Andersen es también muy utilizado, combina succión e impacto sobre una serie de fases, cada una con más de 400 orificios por los que se conduce el aire, las partículas más pequeñas no impactan y pasan con la corriente de aire a una fase posterior. Conforme el aire va pasando por las fases, las partículas atraviesan por orificios más pequeños. Debajo de cada fase se pueden colocar placas de cultivo. Este método es mejor para periodos de recolección cortos a diferencias del Burkard. Para asegurar la eficacia del dispositivo, este debe estar orientado al viento.⁸²

Los hongos son determinados por métodos gravitacionales generalmente, aunque ningún método recoge óptimamente una carga aérea completa de conidios pues muchos aeroalergenos se escapan del recuento. Empleando medios de cultivo puede hacerse específica la detección del aeroalergeno pero si el objetivo es tener una visión general del contenido ambiental, este método puede ser un importante sesgo de selección que todos los medios imponen. Por tal motivo la selección adecuada del medio de cultivo es punto clave para un estudio de este tipo. Se debe considerar por otro lado que para el caso de los hongos, los factores climatológicos y el ritmo circadiano pueden ser factores que afecten el muestreo.

Determinar el contenido atmosférico de alergenos fúngicos es importante por varias razones: permite establecer la carga de conidios en el aire de diferentes zonas geográficas y determinar con ello si es viable establecer algún patrón ambiental de la misma manera que con los calendarios de polinización. Puede ayudar además en el diagnóstico de la enfermedad alérgica, determinando que conidios prevalecen en el medio se puede sugerir el tipo de extracto fúngico a usarse para diagnóstico y tratamiento. De igual manera, en el tratamiento el alergólogo puede orientar al paciente en cuanto a las medidas que se deben tomar para disminuir la presencia del alergeno.

3.2 MUESTREO CON MEDIOS DE CULTIVO PARA HONGOS

La elección del medio es un punto crítico para el muestreo ya que puede resultar una limitante si se opta por un medio muy selectivo –aunque cuando se sospecha de un hongo en particular, esto resulta la mejor opción-; se recomienda por tanto, elegir medios menos restrictivos como Extracto de levadura agar, Papa dextrosa agar (PDA), Papa peptona agar y el clásico Sabouraud dextrosa agar. En todos los casos, su uso está indicado para primoaislamiento y conservación de diversos hongos.

Las técnicas de recolección deben ser elegidas cuidadosamente para que se obtenga un panorama real de los aeroalergenos presentes en la zona estudiada. Las técnicas que se basan solo en el crecimiento de la partícula son excluyentes pues únicamente es posible identificar a las que son viables mientras que por ejemplo, hongos que no crezcan en el medio elegido serán desapercibidos y quizás jueguen un papel importante en la patología de la enfermedad alérgica.

En cuanto a las condiciones del ambiente, no se deben olvidar factores como la velocidad del aire, la dirección y la turbulencia, ya que estos afectan a los niveles de partículas que pueden ser depositados. Debido a que con esta técnica no es posible saber el volumen de aire que es analizado se obtiene un parámetro cualitativo, recordemos que el uso de placas con medios de cultivo resultaba ser un complemento para aquellas técnicas que si arrojan un resultado cuantitativo.

Muchos alergólogos eligen esta técnica por sencilla, económica y además, cuando sólo se desea saber cuál es el hongo que predomina en el ambiente del paciente alérgico, aplicarla resulta muy práctico y orienta en cuanto a la elección del extracto alérgico para la prueba cutánea.

Se ha comprobado que a mayor diámetro de partícula, mayor será la probabilidad de que éstas se depositen dentro de la placa, fig. 2.

Existe por tanto, una exclusión de las partículas pequeñas y esto es importante considerarlo cuando se analizan ambientes de interiores ya que son precisamente los conidios de menor tamaño los que predominan.

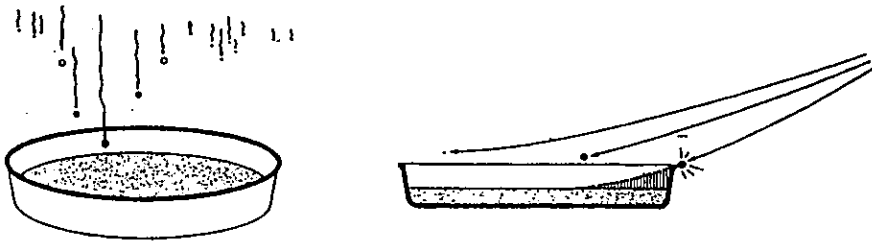


Fig 2. Problemas en el muestreo por el método de placas abiertas. A la izquierda se observa la exclusión de partículas pequeñas sin influencia de aire. A la derecha se presenta un ejemplo de recolección de varios tamaños de partícula, en este caso, el flujo de aire juega un papel determinante.⁹

La aplicación de técnicas específicas para identificación de diversos tamaños de conidios, ha permitido enfatizar la abundancia de muchas basidiosporas y conidios de hongos imperfectos en ambientes intra y extradomiciliarios.

3.3 PATRONES ESTACIONALES

Puesto que los niveles de aeroalergenos varían considerablemente de un día para otro, muchos alergólogos llegan a sentirse confundidos ante la imposibilidad de poder correlacionar los síntomas con los recuentos de alérgenos que se reportan. Cualquiera que sea la fuente, los niveles de aeroalergenos deben acompañarse de una información clara de sus limitaciones clínicas así como el día y la hora en que se obtuvo la muestra.

Tratando de identificar algún patrón estacional, algunos consideran que si los niveles de esporas exceden de 3000 conidios/m³, los pacientes susceptibles pueden presentar complicaciones incluso mortales. De esta forma, se asume que

existe una relación directa entre la magnitud de exposición a alergen^os fúngicos y la severidad de los síntomas.

En Estados Unidos existe el reporte periódico de los niveles de esporas y pólenes por regiones realizado por The Allergy & Asthma Clinic. Los resultados se presentan diariamente vía internet en un reporte de fácil interpretación mostrando cuales son los niveles de pólenes y hongos en el aire. El reporte es cualitativo, se usa una escala que va desde bajo, pasando por moderado, alto y muy alto.¹⁰¹ Fig. 3.

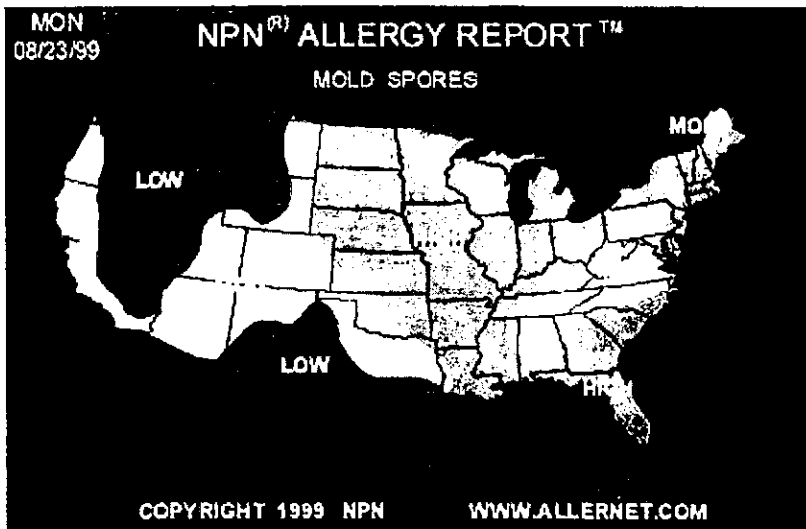


Fig. 3. Niveles de esporas en el aire. Reporte que se presenta diariamente vía internet¹⁰¹

No obstante, es imposible conformar una lista "universal" de los extractos apropiados para diagnosticar la sensibilidad a determinado alergen^o. Para pólenes y hongos se ha tratado de establecer algún mecanismo que oriente en este sentido, pero los resultados no han sido del todo satisfactorios. Establecer un patrón de referencia para un área geográfica es muy arriesgado pues se debe recordar que los niveles de aeroalergen^os se ven influenciados por el clima, la humedad, la actividad humana que se desarrolla, la zona geográfica y la época

del año; de tal manera que un documento de esta naturaleza generalmente resulta incompleto.

3.4 EXPERIENCIA NACIONAL E INTERNACIONAL

Además del ámbito ocupacional, en muchas ocasiones es el ambiente del hogar la principal fuente de alérgenos, de ahí que surgiera el interés de algunos investigadores por conocer las condiciones de exposición a los contaminantes intradomiciliarios. En este sentido, Sarrazola y cols.⁸⁴ identificaron como reservorios importantes de alérgenos intradomiciliarios las alfombras, el tapiz de los muebles, los colchones, sitios de humedad en la paredes y los muebles. Estos reservorios prevalecían siempre que existían fuentes humidificantes, de ahí que los hongos, específicamente *Alternaria*, *Cladosporium* y *Aspergillus* incrementaran sus concentraciones intradomiciliarias durante la temporada de lluvias en la ciudad de México.

Un análisis más en la misma línea fue hecho por Schober en casas holandesas de pacientes alérgicos en las que la tapicería de muebles resultó ser el principal reservorio para *Aspergillus* y *Penicillium*.⁸⁶

Otros autores reportaron que era posible asociar algunas características de la construcción de edificios con la presencia de ciertas especies, por ejemplo *A. alternata* prevalece en construcciones con cubiertas de aislamiento térmico (lana-mineral).⁹⁹

En Puebla Méndez y cols.⁵¹ trataron de establecer un patrón de referencia en cuanto a los hongos que son responsables para las enfermedades alérgicas más comunes (rinitis y asma). Sin embargo debido a la gran variabilidad de especies, en ninguno de los casos lograron identificar algún hongo como aeroalergeno predominante.

En 1987 se hizo una investigación en el estado de Tabasco⁵ en la que se incluyeron 152 niños con alergia respiratoria. Los resultados para hongos fueron interesantes: el 57.2% de la población presentó prueba cutánea positiva a pólenes y hongos, el 30.9% sólo dio prueba positiva a hongos y el 11.8% únicamente a

pólenes. Realizaron la identificación de los hongos y los más frecuentes fueron *Curvularia*, *Penicillium* y *Rhizopus*. Este resultado no se esperaba ya que los pólenes son los aeroalergenos más frecuentemente reconocidos; sin embargo, en climas cálidos y húmedos se ha reportado una frecuencia a hongos entre el 35.9% y el 63%.¹¹

En este caso si fue posible relacionar alergenopadecimientos mediante pruebas cutáneas, y se encontró que en los pacientes con asma predominaron *Monilia*, *Curvularia* y *Rhizopus*; en el grupo de rinitis fueron *Rhizopus*, *Curvularia* y *Cladosporium*; y en los niños con asociación asma-rinitis predominaron *Penicillium*, *Rhizopus* y *Alternaria*.

Los autores propusieron que debido a las condiciones climatológicas del estado de Tabasco, era propicio el desarrollo de hongos; los granos de polen por ser higroscópicos se hidrataban con la humedad y ello dificultaba su diseminación por el aire. En consecuencia, los hongos resultaron los aeroalergenos más abundantes y de fácil diseminación.

Este es un caso particular en el que los hallazgos confirmaron la sospecha respecto a que en ese medio la alergia a hongos es más importante que a pólenes, como consecuencia del alto grado de humedad.

Como se ha mencionado, el predominio de hongos depende de factores como temperatura, grado de precipitación, viento, factores climatológicos estacionales, ritmo circadiano, disponibilidad de sustratos y grado de humedad atmosférica.⁷⁶ El clima de Tabasco cumple con las condiciones mencionadas motivo por el que resulta un hábitat ideal para el desarrollo de hongos.

En Texas se hizo un análisis sobre factores que promovían el desarrollo de hongos en interiores. En las casas muestreadas se detectó que el medio de propagación de los aeroalergenos eran los sistemas de aire acondicionado.²²

Un caso similar se reportó en Montreal, aquí los trabajadores de un edificio comenzaron con problemas respiratorios. Se efectuó el muestreo e identificación de los alergenopadecimientos; a los trabajadores se les realizaron pruebas cutáneas que en su mayoría fueron positivas para *Alternaria*. Finalmente, se pudo asociar este problema con el sistema de aire acondicionado pues los filtros resultaron

ineficientes.⁵² Aprovechando esta situación han salido a la venta numerosos sistemas purificadores de aire a los que actualmente se les hace difusión vía internet presentando resultados de estudios similares a los dos anteriores. Aunque a raíz de estudios como estos se ha incrementado la atención hacia los ambientes intradomiciliarios se debe tener precaución en la información proporcionada al paciente, es decir, subrayar la importancia del control ambiental sin necesidad de alarmarlo.

En relación a estudios europeos, sí se ha propuesto algún comportamiento estacional para los hongos. Tal es el caso del trabajo que realizaron Cosentino, et. al.¹⁵ en Cagliari, Italia. Determinaron la prevalencia de pólenes y hongos en la atmósfera de esta ciudad italiana en un periodo de 3 años: de 1986 a 1988. En la tabla 5 se presentan los resultados que obtuvieron.

Tabla 5. Niveles atmosféricos de conidios en Cagliari Italia ¹³

Año	Niveles conidio/m ³
1996	33,515
1997	31,732
1998	46,061

Identificaron 2 periodos predominantes: el principal fue de abril a julio, con un pico máximo en junio; el segundo pico fue de septiembre a octubre. La concentración de conidios disminuyó durante el invierno y agosto. Se pudo establecer además que los periodos con mayores niveles de polinización fueron distintos a los de hongos.

Cladosporium fue el hongo más abundante seguido de *Ustilago*, algunos basidiomicetos, *Alternaria* y *Fusarium*.

Cladosporium se colectó en un mayor número de conidios durante la primavera (mayo-junio) y en el otoño (septiembre-noviembre), las concentraciones disminuyeron durante el invierno y el verano (julio-agosto).

Ustilago presentó los valores máximos de abril a julio con un pico máximo en mayo-junio. Los conidios de *Alternaria* se encontraron en altas concentraciones a finales de abril a julio y durante el otoño.

Fusarium fue uno de los más variables durante los tres años aunque también se visualizaron dos picos máximos entre mayo-junio y septiembre-octubre.

Existió una limitante en esta investigación puesto que los autores no reportaron otros hongos importantes como son *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor*, *Rhizopus* y *Candida*, esto debido a que la técnica de muestreo no fue la más viable para dichos géneros.

En el reporte de Verhoeff⁹⁵ se consiguió aislar un total de 64 géneros diferentes de hongos; dada la abundancia de especies, reportaron como principales a *Alternaria alternata*, *Aspergillus sp.*, *Aerobasidium pullulans*, *Cladosporium sp.*, *Mucor sp.*, *Penicillium sp.*, *Ullocladium chartarum*, *Scopulariopsis sp.* y *Rhodotorula sp.* Sin embargo, los autores concluyeron que no fue posible relacionar los hongos identificados en las casas, con los padecimientos respiratorios alérgicos de los niños. Esta investigación es un claro ejemplo de lo importante que resulta la selección de un medio de cultivo adecuado. Para este trabajo se eligió el medio agar V-8, motivo por el que se promovió el desarrollo de varios géneros.

En 1995 un grupo en Chicago⁵² examinó la relación existente entre las muertes por asma que ocurrieron en esa ciudad durante 1985 y 1989 en personas de 5 a 34 años de edad, así como la cuenta ambiental de niveles de conidios y pólenes, suponiendo que estos hubieran jugado un papel importante en el fallecimiento de los pacientes. Los niveles de distribución se obtuvieron por el National Weather Service (NWS) reportados como pólenes o conidios/m³. En esos tres años identificaron un nivel máximo de conidios durante los meses de Julio-Octubre, aunque los niveles incrementaron paulatinamente después de la nieve. La cuenta más alta que se reportó fue de 18,735 conidios/m³.

Este estudio sugirió que el aumento de los niveles de conidios podía contribuir a las muertes causadas por asma. La probabilidad de morir para

pacientes alérgicos a hongos, en los días con niveles de conidios mayores o iguales a 1000 esporas/m³ fue 2.16 veces más alta que en los días con niveles menores, en la ciudad de Chicago.⁹⁵

En Noruega, en otro estudio similar, de 256 ataques de asma entre 169 niños, se encontró que ocurrían más ataques “estacionales” de mayo a junio (época en que predominaba *Cladosporium* en el área), en aquellos niños con alergia a este hongo, que en los que no eran alérgicos al mismo.⁹⁵ De la misma manera en Ontario, Escocia, Inglaterra y Gales las muertes por asma han resultado paralelas a las cuentas máximas de conidios.⁹⁵ Lo anterior sugiere que en efecto, los hongos son un factor de riesgo no solo en los síntomas de la enfermedad alérgica, sino también como desencadenantes de crisis que culminen con la muerte del individuo.

No se sabe que otros factores intervienen para esta relación; probablemente sea importante considerar además, los niveles de contaminantes como SO₂, O₃ y NO₂. Algunos proponen incluso la posibilidad de que los conidios puedan asociarse o interactuar con otros alergenios ambientales y que ello aumente el poder alérgico.⁶⁰

Estudios como los descritos en este apartado son necesarios para establecer métodos de control en los pacientes alérgicos como:

- 1) Selección adecuada de alergenios para diagnóstico y tratamiento.
- 2) Control de las fuentes que pueden fungir como reservorio de conidios.
- 3) Control de las fuentes que pueden diseminar los conidios (sistemas de ventilación y aire acondicionado) y dado que la erradicación es imposible, se puede recurrir en casos extremos al uso de funguicidas.

El principal problema clínico es que cualquier síntoma alérgico puede ser atribuido a hongos de la misma manera que a ácaros de polvo casero, pólenes,

etc., debido a que la exposición a estos alergenos es continua, y la posibilidad de establecer patrones estacionales se limita a cada región geográfica.

IV. IMPORTANCIA CLÍNICA E INMUNOQUÍMICA DE HONGOS ALERGÉNICOS

A pesar de que en los últimos años se ha trabajado intensamente en el estudio detallado de las propiedades químicas e inmunológicas de la mayoría de los hongos, no se han identificado aún todos los alérgenos responsables de desencadenar enfermedades alérgicas, sin embargo, se ha demostrado la respuesta clínica ante las especies que se mencionan en este apartado.

Las principales investigaciones se han centrado en los hongos que se consideran universales, en función de su prevalencia y capacidad de generar hipersensibilidad. En estos casos se ha demostrado que los alérgenos son moléculas glicoproteicas, proteicas y algunas polisacaridicas presentes en la pared celular de esporas, conidios y micelios fúngicos. Entre los más frecuentes sobresalen deuteromicetos (*fungi imperfecti*), zigomicetos y basidiomicetos.

El examen microscópico directo de depósitos de polvo proporciona un método alternativo para estudiar la presencia de hongos en el ambiente, así que además de los métodos descritos en el capítulo 3, en este capítulo se incluyen imágenes microscópicas de algunas especies, aunque el alergólogo debe tener presente las limitaciones de la identificación visual.

Los hongos que se describirán a continuación han sido asociados con patologías alérgicas, algunos de ellos se han reportado en casos clínicos específicos, en

otros, se ha atribuido su actividad al obtener pruebas cutáneas positivas asociadas a la presencia del hongo en el hábitat del paciente.

Se ha hablado también de patrones estacionales en general; en esta sección se hará lo propio pero en casos específicos.

4.1 ZIGOMICETOS

Clase: *Zygomycetes*

Orden: *Mucorales*

Familia: *Mucoraceae*

De esta familia destaca su micelio macrosifonado, cenocítico, hialino y sus formas de reproducción asexuales, donde los esporangioconidios son las estructuras alérgicas. Crecen principalmente dentro del domicilio del paciente alérgico, sobre sustratos ricos en sacarosa, formando colonias secas de aspecto algodonoso. Son considerados aeroalergenos intradomiciliarios.

Mucor racemosus

Alergenicidad: A

Hábitat: Intradomiciliario

Crece frecuentemente en frutas blandas, jugos de frutas y mermeladas, es también un hongo predominante en el suelo de las casas por lo que es considerado un hongo de interiores. Sus esporangioconidios son redondos, miden de 3-5 μm de diámetro, presentan esporangióforos ramificados, columnela pequeña y ovoide.^{10,24,45}

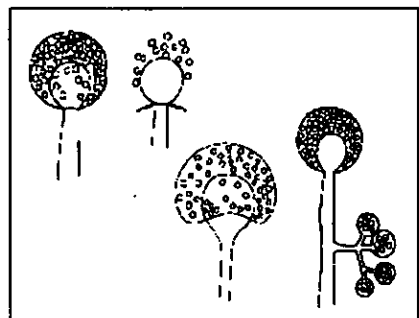


Fig 4. *Mucor racemosus*

Experiencia clínica

Diferentes estudios clínicos indican que es un importante hongo alergénico causante de cuadros de rinitis alérgica y asma extrínseco.⁹⁸ Morales Santelices estudió a 64 pacientes que presentaban alergia respiratoria con sensibilidad únicamente a hongos en donde obtuvieron reacciones positivas a *Mucor racemosus* en un 45.3%. Otras especies alergénicas son *M. mucedo* y *M. plumbeus*.⁸¹

Rhizopus nigricans

Alergenicidad: A

Hábitat: Intradomiciliario

Se relaciona estrechamente a *Mucor*, es uno de los miembros más comunes de los *Mucorales* y tiene una distribución mundial. Frecuentemente se ha informado de su predominio en los hábitats húmedos. Es posible aislarlo tanto de bosques como de tierras cultivadas. Otros sustratos que se conocen son papas, dulces, fresas y nidos de pájaros.^{98,102}

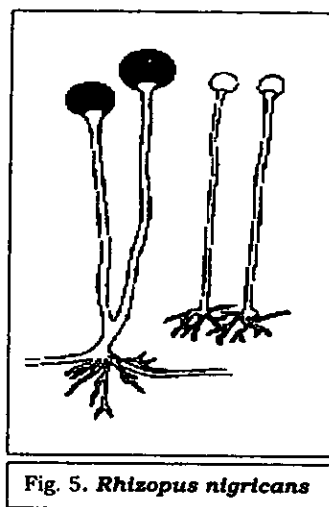


Fig. 5. *Rhizopus nigricans*

Sus esporangioconidios son redondos, miden de 6-8 μm de diámetro. Presentan esporangióforos que no se ramifican, tienen una columna en forma ovoide, rizoides y estolones.¹⁰

Experiencia clínica

Los trabajadores de la industria de la malta padecen enfermedades ocupacionales pulmonares debido a este hongo, han sido detectados niveles elevados de anticuerpos IgE en el suero de éstos.⁹⁸ *Rhizopus* es considerado un

aeroalergeno importante en enfermedades que presentan los leñadores debido a que crece frecuentemente sobre la madera.⁸ El riesgo profesional también incluye a comerciantes de frutas y legumbres pues el hongo puede desarrollarse durante el almacenamiento de los mismos. En E.U. se estima que la mitad de los pacientes alérgicos a hongos es susceptible a *Rhizopus*.¹⁰²

Rhizopus debe estar siempre incluido en la lista de hongos para la realización de pruebas cutáneas.

Se ha reportado la identificación de proteínas alergénicas en extractos de *Rhizopus* por inmunoelectroforesis cruzada (CIE):⁹¹

- Rhiz IIIb de 12.4 kd
- Rhiz IVb de 14.2 kd.

Rhizomucor sp.

Alergenicidad: B

Hábitat: Intradomiciliario

La especie *Mucor pusillus*, que presenta estolones y rizoides rudimentarios, ha conducido a incluirla en un género separado: *Rhizomucor*.⁴⁵

Presenta colonias de color gris que se convierten en un color oscuro sombreado cuando envejecen. Se observa la presencia de rizoides ramificados irregularmente (que lo diferencia de *Mucor*). Los esporangios son negros, cortos y con frecuencia presentan ramificaciones subterminales (que lo diferencia de *Rhizopus*). La columnela es lisa.^{23,45}

Experiencia clínica

Goldstein y cols.²³ reportaron el primer caso de sinusitis alérgica fúngica debida a este hongo, en una mujer de 26 años de edad. El diagnóstico residió en las confirmaciones del análisis macro y microscópico, es decir, la búsqueda de elementos fúngicos en el material mucoide y medio de cultivo, además de la

presencia de eosinófilos, restos celulares, cristales de Charcot-Leyden, edema y filtrados inflamatorios. Las pruebas cutáneas resultaron positivas no sólo a *Rhizomucor*, sino también a pólenes estacionales, además de *Alternaria sp.*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Curvularia sp.*, *Mucor sp.*, *Phoma sp.* y *Rhizopus nigricans*.

La paciente presentaba además los síntomas clínicos característicos de esta enfermedad: congestión nasal, dolor a la presión de senos nasales y flujo nasal. No quedó duda sobre la responsabilidad del hongo como agente etiológico sin embargo, el estudio se limitó a la identificación y tratamiento de la paciente. Sus moléculas alergénicas no han sido identificadas.

Absidia sp.

Alergenicidad: C

Hábitat: Intradomiciliario

Se encuentra como saprófito de materia orgánica soluble estiércol, restos de vegetales y en animales en desintegración. Las colonias son vellosas, de color blanco-grisáceo.

Presenta un micelio que se extiende sobre el sustrato formando rizoides en raras ocasiones y esporangióforos ramificados de 4-8 μm de diámetro; su membrana es delgada sin cutícula; las columnelas son semiesféricas o en forma de pera, los esporangios van de redondos a elípticos.^{10,45}

Experiencia clínica

Es un hongo considerado alergénico aunque no se conoce la naturaleza química de sus alérgenos.²⁴ Se reporta comúnmente en las cuentas de aeroalérgenos ambientales.¹⁰¹

4.2 DEUTEROMICETOS (*FUNGI IMPERFECTI*)

Debido a que los Deuteromicetos aparentemente carecen de una fase reproductora sexual son denominados hongos imperfectos o *fungi imperfecti*.

La mayor parte son saprófitos o parásitos débiles de plantas, muchos son fitopatógenos, otros causan micotoxicosis y micosis en animales y seres humanos. Presentan micelio bien desarrollado, septado y ramificado, con células generalmente multinucleadas. La mayoría se reproduce por medio de artroconidios, blastoconidios, dictioconidios, aleuroconidios, micro y macro conidios, además de endoconidios (esporangioconidios).²⁷

Hiattinos

Clase: *Hyphomycetes*

Orden: *Moniliales*

Familia: *Moniliaceae*

Esta familia involucra a 7 géneros alérgicos, en donde los conidios son las estructuras alérgicas. Generalmente crecen sobre plantas, cereales, frutas y semillas.

Penicillium notatum

Alergenicidad: A

Hábitat: Extradomiciliario/Intradomiciliario

Crece en zonas boscosas y suelos cultivados. Se ha aislado de plantaciones de cítricos, cebada, semillas de cereales, nidos de pájaros, nueces, frutas secas y jugos de frutas ácidas.²⁴

La superficie de la colonia es aterciopelada con tonalidades de verde, azul verde, marrón y amarillos marrones.

Las hifas son septadas y ramificadas. Los conidióforos presentan ramificaciones en forma de cepillo que asemejan los dedos de una mano. Las cadenas de pequeños conidios esféricos se originan en las fiáldes, en forma de

botella en la parte superior de las mótulas ramificadas. Sus microconidios redondos miden de 1-3 μm . Presentan conidióforos de 10 μm de largo y esterigmas que dependiendo de la especie fluctúan entre 3-6 μm .^{10,45} Es considerado altamente citofílico.

Experiencia clínica

Penicillium ha sido considerado como el más importante agente causal del asma extrínseco.

Alergenos identificados:

- > Al parecer, el principal alérgeno de *P. notatum* es un componente de 68 Kd identificado por electroforesis en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) e inmunoblot.

La sensibilidad por inhalación a conidios de especies de *Penicillium* no aumenta específicamente el riesgo de aparición de respuestas adversas a penicilinas.

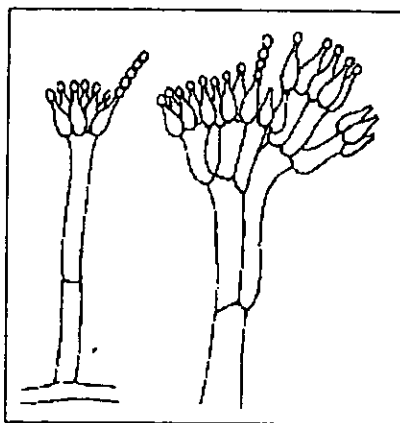


Fig. 6. *Penicillium notatum*

Hughes y cols. consideraron la existencia de determinantes antigénicos comunes entre *P. solani* y *P. notatum*, sin embargo no ha sido confirmado.³³

Resulta junto con *Alternaria* uno de los hongos que predomina prácticamente en todos los ambientes.

Otras especies de *Penicillium* que se han identificado como alérgicas son: *P. chrysogenum*, *P. digitatum*, *P. expansum*, *P. italicum*, *P. roqueforti* y *P. oxalicum*. El alérgeno común es una proteinasa alcalina de 34 Kd.

Aspergillus fumigatus

Alergenicidad: A

Hábitat: Extradomiciliario

Se encuentra en nidos de gallinas, tierra, pinos plantas de café, verduras deterioradas, arroz, raíces de cereza y tabaco. Las colonias se desarrollan entre 3 y 5 días, son ilimitadas polvosas o aterciopeladas, de color verde y en ocasiones presentan un halo micelial blanco rodeando la colonia, raras veces se ve un pigmento color ocre al reverso.¹⁰

Presenta hifas de nutrición septadas de 2-4 μm de diámetro y posee conidióforos cortos (20-30 μm), que terminan en una vesícula ligeramente alargada, de la que nace una sola serie de esterigmas que miden 20-100 μm de diámetro; de los esterigmas nacen microconidios redondos de aproximadamente 1-2 μm .¹⁰

Experiencia clínica

Los conidios de las diversas especies de *Aspergillus* están en el medio ambiente y constantemente se respiran por lo que los individuos atópicos siempre están expuestos. Pueden generar rinitis, asma o alveolitis de tipo alérgico.

A. fumigatus es asociado con varias enfermedades respiratorias como la aspergilosis invasiva, alveolitis alérgica extrínseca (pulmón del granjero o pneumonitis por hipersensibilidad), asma mediada por IgE y aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).

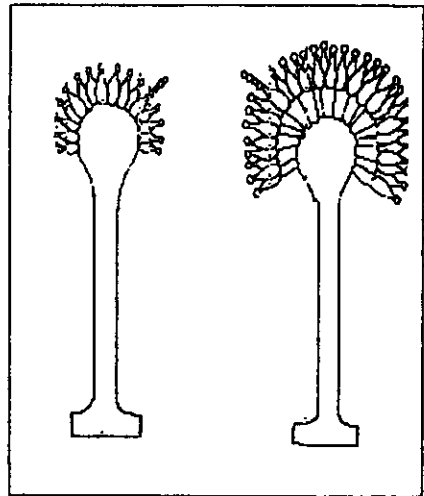


Fig. 7. *Aspergillus fumigatus*

Esta última fue descrita en 1952 por Hinson y cols. como una hipersensibilidad pulmonar caracterizada por infiltrados pulmonares recurrentes, eosinofilia en sangre y esputo, prueba cutánea positiva a *A. fumigatus*, niveles séricos elevados de IgE específica, e IgG.²⁸ Al parecer la ABPA es una fase tardía de la reacción asmática y consecuencia de la exposición continua al alérgeno. Resultado de la exposición es también la producción de IL-4, IL-5 e IL-10.

El síndrome de sinusitis alérgica por *Aspergillus* fue descrito por Katzenstein en 1983.²³

Se estima que en los pacientes con asma, la alergia a *A. fumigatus* varía del 16 al 28%. Un estudio reportó que el 23% de los asmáticos en Londres y el 28% en Cleveland presentaron prueba cutánea positiva a *Aspergillus*.⁸⁷

La respuesta inmune a proteínas alérgicas individuales de *A. fumigatus* es de distintas intensidades en los diversos estadios de las enfermedades, y menor si se compara con la respuesta al extracto crudo.

En cuanto a identificación de alérgenos, se han realizado diversos estudios en los que se describen los siguientes:

- *Asp f I*: es un alérgeno potente, se ha reportado también como Ag 3, su peso molecular es de 18 Kd.⁴¹ Se encuentra en pequeñas concentraciones en conidios y en altas concentraciones en filtrados de cultivos.³ Esta proteína reacciona con el suero del 75% de los pacientes con ABPA activa.⁷
- *Asp f II*: se trata de una proteína de 37 Kd.⁷
- Ag 5: es una proteína que se localiza en la superficie de conidios germinales.^{7,55} Su peso molecular es de 35 Kd. Sus niveles aumentan gradualmente conforme avanza la ABPA, por lo que puede monitorearse durante el transcurso de ésta.⁹⁴
- Ag 7 (conocido también como aspergilina): ha sido descrito como el principal alérgeno en pacientes con ABPA, es un componente intracelular citoplasmático del micelio, el cual es liberado al medio después de seis días de

crecimiento *in vitro* a 37°C. Se ha identificado por radio-inmunolectroforesis cruzada (CRIE) como una glucoproteína con un peso molecular de 66 Kd por lo que algunos la denominan también gp66.⁴¹

➤ Ag 13: es un componente micelial intracelular.⁴¹

Los antígenos de *A. fumigatus* son heterogéneos y la concentración de proteínas individuales varía enormemente entre cepas y aún entre diferentes preparaciones de la misma cepa.⁷

Una investigación acerca de propiedades antigénicas y alergénicas de *A. fumigatus*, demostró que si los extractos alergénicos se preparan previa desintegración mecánica de conidios, existe mayor sensibilidad en cuanto a unión a IgE y pruebas cutáneas. Lo anterior sugirió que *in vivo*, los componentes alergénicos pueden ser liberados solamente con la destrucción de los conidios después de la inhalación.⁹⁴

En un estudio efectuado para determinar si existe diferencia entre en los componentes antigénicos de conidios, conidios germinales e hifas así como la reactividad de anticuerpos circulantes en pacientes con diferentes formas clínicas de aspergilosis, se concluyó que los conidios germinales jóvenes e hifas cortas casi siempre presentan una alta concentración de componentes alergénicos.⁷⁷

El equipo de Moser⁵⁵ reportó un estudio clínico en el que comparó la actividad de un alérgeno recombinante: *rAsp f I/a*, expresado en *E. coli*, con dos extractos comerciales de *A. fumigatus*. Para ello realizaron pruebas cutáneas: pinchazo e intradérmicas y ensayos serológicos (ELISA).

rAsp f I/a resultó un alérgeno relevante en individuos alérgicos al hongo; actualmente se contempla para uso en elaboración de extractos. Con productos como este se pretende mejorar la calidad de los extractos de hongos, puesto que con ello se descarta la presencia de partículas no alergénicas.

Se enlistan a continuación otras especies de *Aspergillus* que se han considerado alergénicas con su respectivo ATCC (American Tipification Collection Center):

<i>A. clavatus</i>	58869
<i>A. fumigatus</i>	42824
<i>A. glaucus</i>	9294
<i>A. niger</i>	1004
<i>A. orizae</i>	9362
<i>A. terreus</i>	7860

Monilia sitophila

Alergenicidad: C

Hábitat: Extradomiciliario/Intradomiciliario

Es fitopatógeno de tortillas, árboles de duraznos y otros frutales parecidos, causando pudrición en los frutos.

Las colonias son polvosas y secas, de color amarillo-naranja, algunas cepas son de color blanco amarillento y de crecimiento ilimitado, tiende a cubrir todo el medio de cultivo. Presenta un pigmento naranja poco difusible. Posee micelio macrosifonado (4-8 μm), septado y hialino. Presenta blastoconidios (que forman cadenas ramificadas, son globosos u ovoides, con apariencia de rosario), artroconidios y artroblastoconidios.^{10,45}

Experiencia clínica

En Suecia, un estudio de 64 pacientes con alergia respiratoria, demostró que el 25% presentó reacciones positivas a *Monilia y Aspergillus*.⁹⁸

No se han identificado sus moléculas alergénicas.

Botrytis cinerea

Alergenicidad: C

Hábitat: Extradomiciliario

Tiene una amplia distribución en el mundo, sobre todo en regiones húmedas y subtropicales. Existe regularmente en el suelo, es un parásito facultativo de tulipán, azucena, ajo y cebolla, causando plaga en flores y frutos. Es llamado el hongo gris de la col, remolacha de azúcar, frijol, trigo, cebada y jitomates.²⁵ Las colonias son de aspecto semi-veloso de color gris a café oscuro. Los conidióforos son sencillos o muestran muchas ramas que pueden ser delgadas o gruesas y se angostan en un punto donde se truncan, presentan verrugas hinchadas en las puntas. Las células conidiógenas se inflan hasta formar una ampolla, la cual lleva simultáneamente los conidios producidos.⁴⁵

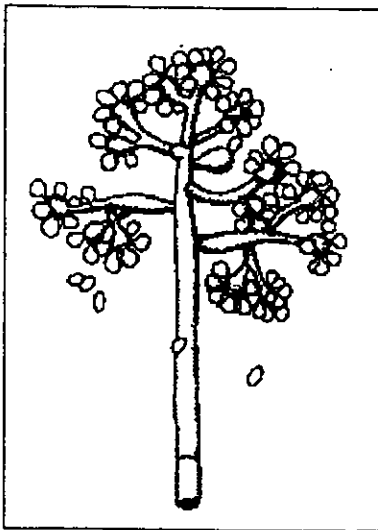


Fig.8. *Botrytis cinerea*

Kauffman y cols. estudiaron en E. U. las propiedades alergénicas de este hongo en diferentes estadios de enfermedades bronquiales con sospecha de alergia. A los pacientes se les realizó una prueba de pinchazo con *Botrytis*, los resultados mostraron que un 7.3% de la población presentó una fuerte respuesta cutánea de roncha y eritema en donde se aplicó este alérgeno.¹⁰²

En Suecia, un estudio en 1250 pacientes con alergias respiratorias demostró que el 50% de la población era susceptible a este hongo pues mostraron prueba cutánea positiva e IgE específica.¹⁰²

Trichoderma viridae

Alergenicidad: C

Hábitat: Extradomiciliario

Se encuentra en áreas alpinas y regiones subtropicales. Se ha aislado de tierras cultivadas y bosques, así como de cocinas en donde crece sobre cerámica no vidriada. Puede causar problemas en el cultivo industrial de setas y frecuentemente infecta a los bulbos de los tulipanes.⁹⁸

Las colonias se extienden rápidamente y varían de delgadas a vellosas blancas, convirtiéndose con frecuencia en verdes amarillentas o verdes oscuras en sólo pequeñas áreas que son el lugar de conidiación.

Se reproduce por microconidios hialinos a partir de fiálides en forma de botella, estas surgen solas o en grupos, dentro de una bolsa viscosa (gliospora).⁴⁵

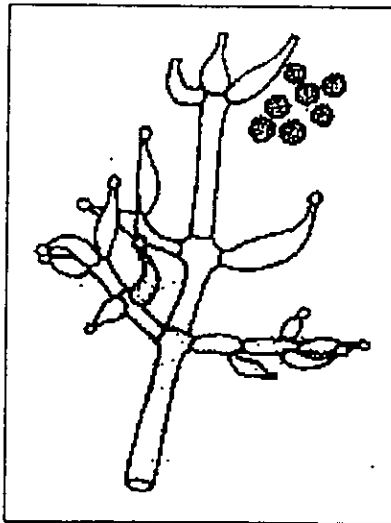


Fig. 9. *Trichoderma viridae*

Experiencia clínica

Es uno de los agentes de la alveolitis alérgica, se ha reportado en trabajadores de lana por la inhalación de conidios contaminantes del polvo.⁹⁸ No se han caracterizado sus moléculas alergénicas.

Dematiaceos

Familia: *Dematiaceae*

Alternaria alternata

Alergenicidad: A

Hábitat: Extradomiciliario

Es muy común y cosmopolita, se encuentra en suelo, alimentos y textiles, además de almacenes de raíz, madera podrida, compostas y nidos de pájaros.

Es considerado un hongo que prevalece en exteriores y en épocas calurosas.

El cultivo es de crecimiento rápido, las colonias son de tamaño ilimitado, tienden a cubrir todo el medio de cultivo, son de color negro con tonalidades de color café a gris oscuro, la superficie es lanosa y con bordes irregulares.^{10,45}

Los dictioconidios son de forma variable, aunque la gran mayoría son alargados, con una base ancha y el extremo distal un poco más alargado. *Alternaria alternata* presenta dictioconidios de forma piriforme de 18 μm de longitud y 5-8 μm de diámetro.

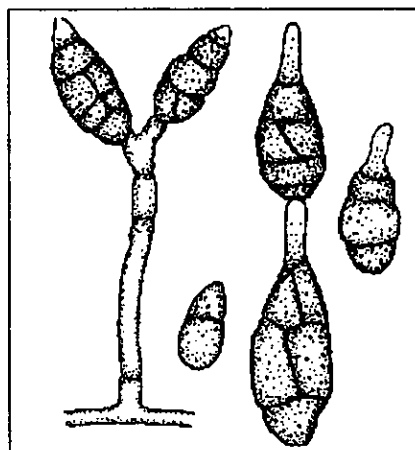


Fig. 10. *Alternaria alternata*

Presentan septos longitudinales y transversales. Pueden estar aislados o formando cadenas.^{10,45,78}

Experiencia clínica

Los dictioconidios de *Alternaria* son los más importantes en el Norte de América y Europa; se encuentran tanto en interiores como en exteriores. Dada la abundancia y alto poder alergénico de este hongo, *Alternaria* ha sido estudiado desde hace varios años como uno de los aeroalergenos más importantes.

En 1935 se describió el caso de un hombre de 37 años de edad que presentaba cuadros asmáticos cuando estaba en áreas de humedad. Deliberadamente se le provocó la inhalación de *Alternaria* aislada de áreas húmedas y de esta manera identificaron la hipersensibilidad al hongo.⁸⁹

En 1941 Harris y Pennington encontraron en investigaciones independientes, pacientes con asma debido a la exposición a conidios de *Alternaria* en un cuarto de almacén de algodón.⁸⁹

Licorish y cols.³⁹ analizaron el papel de este hongo en la patogénesis del asma destacando la importancia del tamaño de partícula pues si bien, transversalmente no es viable su acceso a vías respiratorias, longitudinalmente sí lo es. En el área geográfica estudiada, California E. U., de acuerdo con los niveles muestreados, si un adulto se exponía a los niveles máximos de conidios de *Alternaria*, en 24 hrs. inspiraría cerca de 2×10^4 conidios, niveles que resultarían suficientes para causar ataques asmáticos severos.⁸⁹ El muestreo ambiental que efectuaron detectó a *Alternaria* y *Penicillium* como los más abundantes. Los niveles se presentan en la tabla 6.

Tabla 6. Muestreo ambiental de conidios de *Alternaria* y *Penicillium*⁸⁹

	Niveles extradomiciliarios	Niveles intradomiciliarios
♦ <i>Alternaria</i>	177 a 1589	200 a 1389
♦ <i>Penicillium</i>	424 a 5791	753 a 73,345

Los niveles se expresan en UFC/m³ de aire, obtenidos con dispositivo Andersen, en 50 casas muestreadas del sur de California, E.U.

Weiss reportó un patrón estacional en los E. U., detectó que pacientes entre 5 y 35 años de edad, morían por asma en la etapa de abril a julio, época en que predominaba el hongo en el ambiente.⁹⁷

Los reportes de identificación de alérgenos han sido los siguientes:

- *Alt a I*: Fue aislado e identificado por Yunginger.¹⁰⁴ Es el alérgeno principal de *Alternaria*. Se trata de una glucoproteína, con peso molecular aproximado de 30 Kd, pI entre 4.0-4.5. Es capaz de inducir reacción intradérmica positiva a concentraciones que varían desde 6 pg/mL a 60 ng/mL, en pacientes susceptibles al hongo. La reacción cutánea por pinchazo es positiva a concentraciones de 0.01 mg/mL, pero la que mejor identifica a los pacientes alérgicos es de 1.0 mg/mL. *Stemphyllium* tiene un alérgeno inmunquímicamente idéntico a *Alt a I*, esto se determinó por métodos inmunoelectroforéticos.² El alérgeno se ha obtenido de conidios y de micelio, aunque en diferentes proporciones.^{2,29} Yunginger reportó que esta fracción puede ser separada en 5 subfracciones, cada una de las cuales tiene actividad alérgica similar.¹⁰⁴ Sin embargo, Portnoy y cols. efectuaron la separación del alérgeno por cromatografía con fenil-sefarosa, reportaron la obtención de 3 fracciones con distintas concentraciones de carbohidratos y proteínas: 4, 2 y 1 mol/L. La mayor cantidad de carbohidratos se recuperó en la fracción 4 mol/L, y también fue la que presentó mayor actividad alérgica. Las concentraciones se indican en la tabla 7.⁷⁰

Tabla 7. Fracciones de *Alt a I* separadas por fenil-sefarosa. Contenido total de carbohidratos y proteínas de 10 mg peso seco por mL.⁷⁰

Fracción	Peso seco (mg)	Carbohidratos (mg)	Proteínas (mg)	Actividad alérgica (U/mL)
4	52	2.2	12.7	5.8
2	10	6.9	4.2	0.6
1	1.5	2.8	0.8	0.3
Fracción completa ALT-I		2.7	7.5	2.8

En 1983 Nyholm identifica otro alérgeno al cual nombra Ag 1, sin embargo los resultados demostraron que se trataba de *Alt a 1*, las pequeñas variaciones radicaban en que se trabajó con diferentes cepas.⁵⁸

A pesar de que *Alt a 1* es sin duda el alérgeno más importante de *Alternaria*, las curvas obtenidas por inhibición de RAST sugieren que no toda la actividad alérgica en los extractos crudos está contenida en esa fracción.^{58,70,104}

Otros alérgenos reportados son:

- *Alt GP70*: se trata de una glucoproteína de 70 Kd
- *Alt GP29*: es una glicoproteína de 29 Kd

Diferentes grupos de trabajo reportaron la identificación de una molécula de 29-31 Kd, obtenida de distintas cepas de *Alternaria*. Los resultados de cada grupo se presentan en la tabla no. 8.

Tabla 8. Características de una molécula común en diferentes cepas de *Alternaria*⁵⁸

LABORATORIO	NOMBRE	PESO MOLECULAR (KD)	PUNTO ISOELÉCTRICO	INMUNOQUÍMICA
Pharmacia Ltd, Montreal Quebec, Canadá	Alt-a-29	29	4.1-4.15	Proteína
Matthiesen y cols. ⁶¹	Alt-a-1	28	4.5	Proteína
Deards y Montague ⁶²	Alt a Bd 29k	29	4.2	Proteína
Paris y cols. ⁶³	Alt a I ₁₅₆₃	31	4.25-4.35	Proteína

Vijay presenta esta recopilación de resultados en la que mediante la comparación de todos los experimentos, se observa que se trata de la misma proteína. Las pequeñas diferencias pueden atribuirse a que cada grupo emplea una cepa diferente, las condiciones de crecimiento y trabajo también son diferentes. Pese a ello todos reportan características inmunoquímicas muy similares.⁹⁶

La importancia de este antígeno es que resulta un inhibidor potente de la unión específica de anticuerpos IgE, obtenidos de pacientes alérgicos a *Alternaria* en la prueba de RAST. Esta proteína induce en ratas y ratones, la formación de anticuerpos IgG pero no IgE. En humanos aún no se comprueba lo anterior. Dada su poca variabilidad, parece ser que esta proteína posee las características biológicas requeridas para ser un agente terapéutico pues presenta una potente inmunogenicidad y poca alergenicidad.⁹⁶

La posibilidad de contar con una molécula purificada para uso terapéutico, derivada de uno de los hongos alergénicos más comunes, puede tener un gran alcance en aplicaciones clínicas. Se ha comprobado mediante la prueba de Ames que no es mutagénico y está libre de micotoxinas.^{18,49,63,96}

Yunginger ya había reportado que tanto en conidios como en micelio existían fracciones alergénicas, Paris por su parte analizó mediante RAST, inmunoelectroforesis, inmunoabsorción y pruebas cutáneas, extractos obtenidos de conidios y micelios.⁶⁴

La potencia obtenida con las fracciones de conidios, mediante RAST y pruebas cutáneas, fue mayor en comparación con las de micelio. La comparación se hizo también con extractos comerciales y en todos los casos estos últimos fueron menos potentes.

Obtener extractos uniformes de *Alternaria* es muy complejo, no solo por la variabilidad entre cepas, sino porque presentan perfiles enzimáticos (proteasas) muy altos lo cual origina la degradación de los alérgenos y por tanto, el contenido alergénico es variable.⁷¹

Además de la ya mencionada relación alergénica con *Stemphyllium*, también se ha reportado con *Curvularia*.²⁴

Cladosporium sp.

Alergenicidad: A

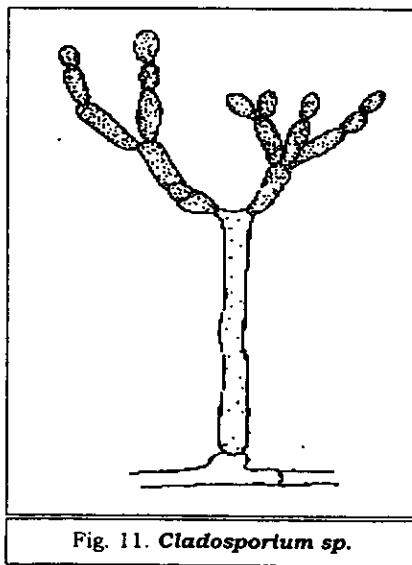
Hábitat: Extradomiciliario/Intradomiciliario

Es común encontrarlo en plantas, particularmente en las hojas como los helechos, musgos, plantas acuáticas y desérticas, también en suelos, alimentos como cereales, pepinos, tomates y duraznos. Frecuentemente se encuentra en refrigeradores sucios, ventanas de granjas, casas con poca ventilación y húmedas, también se ha aislado de tanques de combustible, cremas faciales y pinturas.^{24,25}

Su crecimiento es rápido y el cultivo presenta color verde oscuro a negro, cuyo pigmento melanoide se difunde en el medio. Presenta micelio abundante, delgado (2-4µm), macrosifonado, septado y oscuro. La reproducción es a base de microconidios dispuestos en hormodendrum corto.^{10,45}

Experiencia clínica

Cladosporium es también uno de los hongos encontrados más frecuentemente tanto en interiores como en exteriores, dado que se transporta fácilmente en el aire. En Alemania se han reportado niveles de hasta 35000 conidios/m³. Dependiendo del clima los conidios comienzan a aparecer en la atmósfera durante la primavera y van incrementando hasta alcanzar niveles máximos a finales del verano y principios del otoño.^{50,101}



En un estudio realizado a 1300 niños asmáticos de Finlandia, el 7.1% presentó reacción cutánea positiva a *Cladosporium*.⁵⁰

Alergenos identificados:

- Ag-32: Identificado en *Cladosporium herbarum*, tiene un peso molecular de 13 Kd. El punto isoeléctrico está entre 3.4 y 4.4. Induce reacción cutánea positiva en la mayoría de los pacientes alérgicos a él.^{24,67}
- Ag-54: Aislado también de *Cladosporium herbarum*. Se trata de una glicoproteína cuyo peso molecular es de 25 Kd y punto isoeléctrico de 5.0. Es reactivo en un porcentaje pequeño de pacientes.^{24,67}
- Lei Zang y cols., purificaron y caracterizaron otro alergeno de elevado peso molecular que resultó una proteína de 41 Kd.³⁸

Helminthosporium halodes

Alergenicidad: B

Hábitat: Extradomiciliario

Es un parásito de cereales y pastos, es frecuente aislarlo de maíz, caña de azúcar, avena y textiles.⁹⁸ Las colonias son café oscuras, aterciopeladas y producen un pigmento negro difusible al medio. Presentan micelio macrosifonado de 2-4 μm , septado y oscuro, en ocasiones presenta cuerpos nodulares, se reproduce por macroconidios alargados que terminan en pico.¹⁰

Experiencia clínica

De 110 pacientes pediátricos en Washington D. C., con síntomas de rinitis alérgica y/o asma extrínseco, el 20% presentó pruebas cutáneas positivas a *Helminthosporium*.²⁴ Collins y cols., realizaron pruebas de provocación nasal con hongos en 150 niños con rinitis alérgica, encontrando reacciones positivas hacia este en un 32%.^{98,102} No se han caracterizado sus alergenios.

Curvularia lunata

Alergenicidad: B

Hábitat: Extradomiciliario

Es un saprófito del suelo. Se encuentra en el algodón, arroz, habas, maíz y trigo, además de monocotiledoneas y en lugares tropicales.¹⁰² Las colonias son café oscuras. Su micelio es septado de color café. El nombre del género deriva de la configuración de los conidios que tienen aspecto de boomerang.^{45,98}

Experiencia clínica

Chapman & Williams reportaron que un 7.3% de los pacientes atópicos en Missouri, eran extremadamente sensibles a *Curvularia*.¹⁷ También existe el reporte de enfermedad broncopulmonar alérgica causada por *Curvularia*. Sus moléculas alergénicas no han sido caracterizadas.

Aerobasidium pullulans

Alergenicidad: C

Hábitat: Extradomiciliario/Intradomiciliario

Común en zonas templadas, es conocido como invasor primario de todo tipo de hojas principalmente durante el verano. También se ha encontrado en semillas de trigo, cebada, avena y tomate.

En interiores se llega a encontrar en cocinas y baños. Al principio presenta aspecto levaduriforme, color blanco o rosado, con el tiempo se torna negro y adquiere un aspecto plegado. Las hifas son cortas, multiseptadas, de paredes gruesas y pigmentadas de donde nacen microconidios.^{45,98,102}

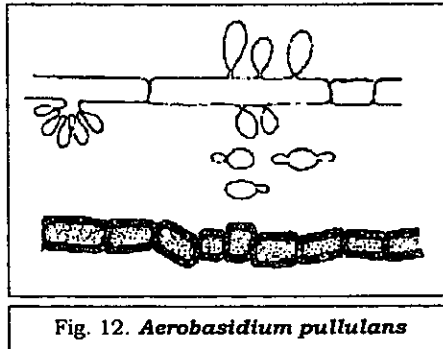


Fig. 12. *Aerobasidium pullulans*

Experiencia clínica

No es común encontrar pruebas cutáneas positivas a este hongo salvo en reacciones de provocación. El único dato reportado es en un grupo de pacientes escandinavos, en donde *Aureobasidium* fue encontrado como agente de sensibilización.¹⁰² No se conocen sus moléculas alergénicas ni se ha estudiado en México.

En la familia dematiacea existen otros hongos que han sido asociados con enfermedades alérgicas (rinitis y asma), como *Ulocladium* y *Stemphylium* de los que no se conocen sus alérgenos específicos.

Familia: *Tubercularaceae*. Involucra dos géneros alergénicos: *Fusarium* y *Epicoccum*.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Fusarium moniliforme

Alergenicidad: B

Hábitat: Extradomiciliario/Intradomiciliario

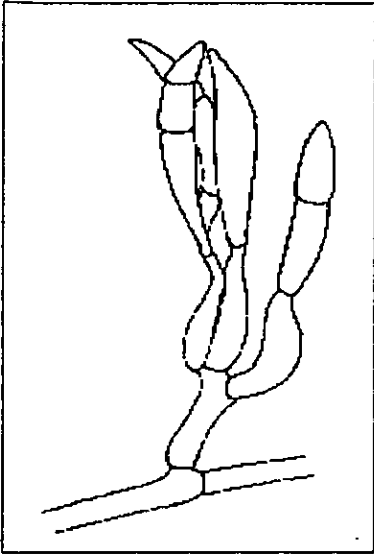


Fig. 13. *Fusarium moniliforme*

Se encuentra distribuido en gramíneas como el maíz y el sorgo, causa frecuentemente enfermedades en las plantas y es el principal parásito del arroz y caña de azúcar, se encuentra también en el plátano macho, tomate, sandía y otras frutas y vegetales.⁹⁸ Las colonias son vellosas-secas, producen un pigmento de color rojo o rosa. El micelio macrosifonado mide de 1-2 μm de diámetro.⁴⁵ Produce macro y microconidios. Los primeros son en forma de luna creciente, miden 1-2 μm de ancho y 5-8 μm de largo, los segundos son en forma de lágrima.^{10,45}

Experiencia clínica.

Es causante de alergias respiratorias debido a humidificantes.⁹³ Algunos pacientes con alergia a *Alternaria* presentan respuestas a extractos de *Fusarium*.⁹⁸ Se han encontrado también proteínas de 14-70 Kd en *Fusarium solani* presentes en micro, macroconidios y micelio. El alérgeno identificado es *Fus s I* con P. M. 14-18 Kd. En pacientes alérgicos a este hongo se ha reportado que el 64-66% presentan IgE específica.

Collins y cols., realizaron en Washington D. C., pruebas de provocación nasal con hongos a 150 niños con rinitis, el 13.3% reaccionaron positivamente a *Fusarium*.^{98,101,102}

Epicoccum nigrkans

Alergenicidad: B

Hábitat: Extradomiciliario

Posee una amplia distribución, ocupa el segundo lugar en la descomposición de plantas, suelo, papel y textiles, se ha aislado de cereales y frutas. Es por ello que resulta un alérgeno ocupacional, pues afecta particularmente a campesinos.^{19,98}

La colonia es de color amarillo naranja, algunas especies elaboran un pigmento difusible de color rojo púrpura que se observa al reverso. La colonia desarrolla áreas oscuras a medida que los conidios maduran.¹⁰⁴ Las células conidiógenas están agrupadas en agregados (esporodoquios). Los conidios son cortos y oscuros, producen dictioconidios multitabicados tanto longitudinal como transversalmente en forma de red.⁷⁸

Experiencia clínica

Dixit y cols.,¹⁹ realizaron aislamientos atmosféricos de *Epicoccum* en San Luis Missouri y Corpus Christi, E. U. En estudios previos se identificó que el hongo era frecuente en el ambiente de estos lugares. De 28 pacientes analizados en San Luis, 13 presentaron pruebas cutáneas positivas frente al extracto de *Epicoccum*, mientras que en Corpus Christi, fueron 36 pacientes de los 98 analizados los que dieron las mismas pruebas positivas. Cabe señalar que los pacientes presentaban síntomas de rinitis, conjuntivitis o asma estacionales, lo cual se podía correlacionar con las épocas de niveles máximos de conidios. De estos aislamientos se obtuvieron extractos de conidios y micelio que fueron usados para pruebas cutáneas y la técnica de Inmunoblot. En la separación por electroforesis en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE), reportaron que el número total de bandas en conidios y micelio fue de 40 y 38 respectivamente. De estas, 34 bandas estuvieron en ambos extractos, mientras que seis fueron únicas para conidios y cuatro solo para micelio.

La banda más frecuente correspondió a 42 Kd que reaccionó con 11 de los 17 sueros probados.

Dado que los resultados fueron semejantes en ambos tipos de extractos, y estos se elaboraron de cepas obtenidas por muestreo atmosférico, se puede concluir que no existen diferencias significativas entre las cepas. Además, las fracciones alergénicas están tanto en conidios como en micelio.

En los extractos se presentó una baja actividad proteolítica, situación contraria a extractos de *Cladosporium* y *Alternaria*. De tal manera que cuando se usa un extracto de *Epicoccum* se puede tener la seguridad de que habrá la mínima degradación de los alérgenos por efecto de proteasas.

Levaduriformes

Clase: *Blastomycetes*

Orden: *Criptococales*

Familia: *Cryptococcaceae*

Esta familia involucra tres géneros alergénicos en los que los blastoconidios son las estructuras alergénicas.

Candida albicans

Alergenicidad: A

Hábitat: Extradomiciliario/Intradomiciliario

El hábitat de las diversas especies de *Candida* son el humano y algunos animales homotérmicos, agua, suelo, restos de plantas, frutos, líquidos fermentados y alimentos lácteos.²⁷

Las colonias son limitadas, planas cremosas, opacas y lisas, aunque algunas veces se presentan rugosas, de color blanco o blanco amarillento.¹⁰

Forma pseudomicelio largo y ramificado; cuando se siembra en el medio de corn meal más tween 80 al 1%, forma clamidoconidios terminales e intercalares que miden de 10-12 μm de diámetro con una doble membrana bien formada.¹⁰

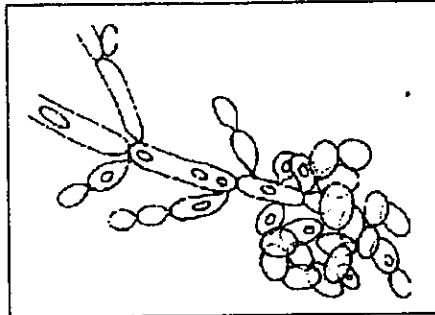


Fig. 14. *Candida albicans*

Experiencia clínica

Se han demostrado anticuerpos IgE específicos contra *Candida* en pacientes con asma y rinitis de tipo alérgico.

Alergenos identificados:

- Longbotton y cols.,^{24,92} encontraron tres antígenos polisacarídicos en la pared celular y una fracción proteica en el citoplasma.
- Otro alérgeno identificado que se presume es el principal, es una proteína de 40 Kd la cual, mediante determinación de la secuencia de nucleótidos de dos clonas obtenidas demostraron que es una alcohol-deshidrogenasa.^{24,26} En un estudio aplicando pruebas cutáneas los mismos investigadores reportan que 10 de 13 niños atópicos presentaban anticuerpos IgE contra este.⁸⁵
- Se han reportado otros dos alérgenos menores de 16 y 135 Kd.

Rhodotorula rubra

Alergenicidad: C

Hábitat: Extradomiciliario/Intradomiciliario

Se ha aislado de diferentes fuentes alimenticias, quesos y productos lácteos, aire, suelo y agua.⁹⁸

La colonia es plana, limitada, cremosa y lisa, presenta pigmentos carotenoides de color naranja. Sus blastoconidios son ovoides, pequeños y alargados, pueden presentarse individualmente en cadenas cortas o racimos; su diámetro es de 2-4 μm con células alargadas hasta 14 μm . No forma pseudomicelio.¹⁰

Se ha reportado en los muestreos atmosféricos, sin embargo, participa escasamente como alérgeno inhalable.^{75,102}

Malassezia furfur (Pityrosporum orbiculare/ovale)

Alergenicidad: B

Hábitat: Piel

Es un miembro de la microflora humana en piel y coloniza primariamente las áreas sebáceas. Se debe estar bajo condiciones predisponentes para que actúe como patógeno. Es levaduriforme, sus blastoconidios miden entre 3 y 8 μm de diámetro, están acompañados de hifas gruesas y tabicadas de hasta 30 μm de largo.¹⁰

Experiencia clínica

Cuando prolifera en la piel de pacientes con dermatitis atópica, puede generar la producción de anticuerpos IgE-específicos y exacerbar la sintomatología.²⁴

Se reportó recientemente la relación existente entre sensibilización por anticuerpos IgE hacia este hongo y la presencia de eccema atópico. Se concluyó

que la presencia de IgE puede ser un parámetro importante en estos pacientes.^{98,102}

Rokugo y cols., encontraron pruebas cutáneas positivas a *P. orbiculare* en 75% de los pacientes con dermatitis atópica. Ellos concluyeron que el hongo jugaba un papel importante como alérgeno derivado del ambiente.⁸⁰

Se han identificado algunos alérgenos principales de *M. furfur*.

- Mal f 1: Es el alérgeno principal y el primero que se identificó y clonó. Se trata de una proteína con peso molecular de 36 Kd (determinado por la secuenciación de aminoácidos).¹⁰⁶

En Suecia se logró obtener el primer alérgeno recombinante de *M. furfur*: *rMal f 1* a partir de Mal f 1. Se expresó y purificó en células procarióticas (*E. coli*) y en células eucarióticas. Los productos de ambos sistemas fueron evaluados por su capacidad de reconocer IgE de pacientes alérgicos a *M. furfur*. El 61% de los sueros de 95 pacientes mostró RAST positivo en *rMal f 1* expresado en el sistema eucariótico, mientras que para el procariótico fue del 43%.¹⁰⁶

La importancia de contar con alérgenos recombinantes radica en la necesidad de contar con extractos confiables.

Clase: *Coelomycetes*

Orden: *Sphaeropsidales*

Familia: *Sphaeropsidaceae*

Phoma bethae

Alergenicidad: C

Hábitat: Extradomiciliario

Es un hongo común en tierra, daña plantas y papas. La colonia es de color gris en algunas ocasiones el crecimiento micelial es importante. Sus estructuras de fructificación son los picnidios, estructuras membranosas de forma globosa con una pequeña papila en la punta. En el interior del picnidio se producen abundantes conidios a partir de conidióforos distribuidos en forma de cordones. Cuando maduran, los conidios se vierten al exterior del picnidio simulando un volcán.⁴⁵

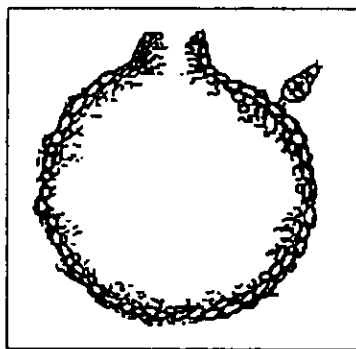


Fig.15. *Phoma bethae*

Experiencia clínica

En algunos campos de E. U. se encontró que el 10% de pacientes con asma estacional presentaban crisis durante el verano, época en la que predominaba el hongo. En dicho estudio se logró establecer que se trataba del segundo hongo más común en el ambiente, después de *Alternaria*.¹⁰²

No se han identificado sus moléculas alergénicas.

4.3 BASIDIOMICETOS

Las royas (orden *Uredinales*) y tizones (orden *Ustilaginales*) son grupos de basidiomicetos parásitos que infectan a un amplio espectro de plantas de cultivo y silvestres.

Clase: *Heterobasidiomycetes*

Orden: *Uredinales*

Familia: *Pucciniaceae*

***Puccinia graminis* (roya)**

Alergenicidad: C

Hábitat: Extradomiciliario/Intradomiciliario

Presenta cuatro subespecies dependiendo de la gramínea infectada: la *trici* (trigo), la *hordei* (cebada), la *secalis* (centeno) y la *avenae* (avena). Son fitopatógenos de cereales y se comportan como parásitos estrictos. Crecen sobre estas gramíneas formando pequeñas colonias de aspecto polvoso color café, también se les conoce como royas anaranjadas o negras.^{10,21,24,54}

Experiencia clínica

En las regiones agrícolas los polvos de cereales sobre todo del trigo, son una fuente importante de esporas de *P. graminis* que en pacientes atópicos, son capaces de inducir alergias ocupacionales. El primer estudio clínico donde se comprobó su alergenidad fue el realizado por Peterson en 1801 en tres pacientes asmáticos. En Río de Janeiro (1949), Murida reportó también la frecuencia de sensibilización a este hongo.⁶⁵

En E.U. Hamilton (1985) y Wich (1991), lo consideraron de gran importancia sobre todo como responsable de causar alergias ocupacionales en campos de gramíneas.⁶⁹ No se han reportado sus moléculas alergénicas.

Orden: *Ustilaginales*

Familia: *Ustilaginaceae*

Ustilago maydis

Alergenicidad: C

Hábitat: Extradomiciliario

A este orden se le denomina comúnmente carbones o tizones, debido a que sus fructificaciones producen masas negras de esporas parecidas al carbón o al tizne.

U. maydis es conocido como carbón del maíz o cuitlacoche. Su ciclo biológico se inicia con la germinación de las basidiosporas que producen un micelio primario que a su vez infecta a los tejidos del elote (maíz), dentro de los granos se efectúa la unión de las hifas de los micelios compatibles, denominada dicariorización, ocurriendo posteriormente la esporulación formando teliosporas. Éstas forman masas de color negro delimitadas por una membrana, constituyéndose así los telios, también llamados soros o agallas (estructuras carnosas de varios cm de tamaño). La teliospora constituye la estructura alérgica.^{21,27}

Experiencia clínica

La forma de sensibilización a éste es por inhalación de las teliosporas, a través del tracto respiratorio superior. El primer reporte de *Ustilago maydis* como alérgico fue descrito en 1861 por Zapater.⁸¹

En un estudio realizado en la Universidad de Michigan en 1985 por Burge se encontró que *Ustilago maydis* interviene en el asma extrínseco y rinitis alérgica, provocando reacciones positivas inmediatas en pruebas cutáneas, considerando así su importancia como aeroalergeno estacional. No se han identificado alérgenos específicos.



Fig. 16. *Ustilago maydis*

Aunque la mayoría de los estudios se han enfocado a los deuteromicetos, existen regiones en que los basidiomicetos aumentan su incidencia ambiental y clínica. Tal es el caso de Inglaterra en donde se reportaron altas concentraciones de basidiosporas de junio a septiembre; al igual que para Escocia y Gales. En los años sesenta, se reportó en estas últimas regiones que el 29% del total de esporas aéreas correspondían a basidiomicetos, mientras que el 25% era para los *Fungi imperfecti*. En esos estudios, la frecuencia de pacientes sensibilizados a basidiomicetos era más importante que a deuteromicetos.⁴⁴

En Nueva Orleans y Seattle, Butcher y cols., confirmaron su hipótesis acerca de que las basidiosporas eran el principal aeroalergeno fúngico en estas regiones. Su estudio lo realizaron en 42 pacientes adultos con asma y rinitis estacionales. Las especies más importantes fueron: *G. saccatum*, *C. quadrifidus*, *Scleroderma sp.*, *P. cubensis*, *P. ostreatus* y *A. tabescens*.¹²

El equipo de Calderón¹³ realizó en 1995 el primer estudio de prevalencia de basidiomicetos en la Cd. de México a lo largo de un año en el Centro de Ciencias de la Atmósfera de la UNAM. El trabajo se dividió en dos áreas de dicha ciudad con distintos grados de urbanización.

Los basidiomicetos fueron el segundo grupo de alérgenos fúngicos más abundante que se encontró después de los deuteromicetos, conformando el 32% del total de esporas en una zona residencial y el 28% en un área comercial urbana. Los resultados se presentan en la fig 17.

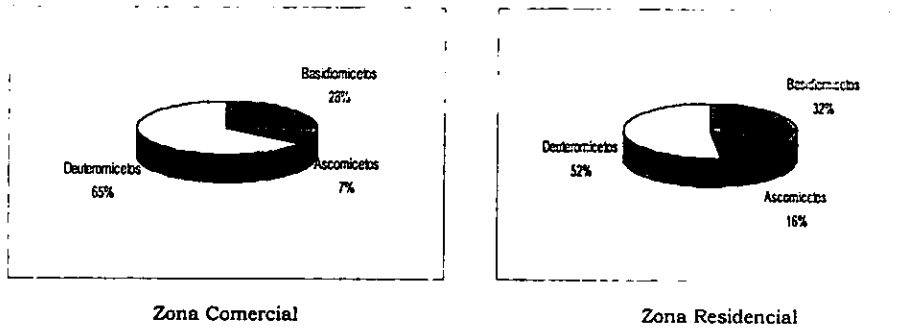


Fig. 17. Contribución de distintas clases de hongos, en el aire de dos zonas de la Ciudad de México.

Durante las épocas de lluvia y humedad relativa de 70-80%, los niveles estuvieron por encima de 400 esporas/m³. Este nivel estuvo por debajo de la concentración diaria en otras áreas urbanas, que rara vez excedió de 2000 esporas/m³. Sin embargo, existen casos extremos como el de Nueva Zelanda que es por encima de 5000 esporas/m³. Bajo estas condiciones climatológicas, también se detectó una variación diurna, ya que las concentraciones aumentaron por las mañanas.

En este caso, *Coprinus* fue el más abundante, con una cuenta de 103 esporas/m³, seguido de *Inocybe*, *Agrocybe*, *Boletus*, *Russula*, *Bovista*, *Panoleus*, *Tilletia* y *Ustilago*.

Esta investigación y la de Lehrer³⁷ son además un ejemplo de que los análisis con la subdivisión *Basidiomycotina* son relativamente nuevos, es por ello que se elige un amplio rango de especies con lo que se pretende ir definiendo un panel más específico, aplicable tanto a diagnóstico como en inmunoterapia de pacientes alérgicos, tabla 9.

Tabla 9. Basidiomicetos seleccionados para estudio.³⁷

Basidiomiceto	Hábitat	Patrón Estacional	Tamaño de espóra (µm)
<i>A. amara</i>	Abono	jul-ago	5.5 a 7 por 10 a 12
<i>A. muscaria</i>	Bosques con pinos	jul-oct	7 a 9 por 9 a 12
<i>A. tabescens</i>	Raíces en putrefacción	sep-dic	4 a 6 por 6 a 7
<i>C. cibarius</i>	Bosques	jul-ago	4 a 5 por 7 a 9
<i>C. molybdites</i>	Áreas con hierbas	may-dic	6 a 7 por 8.5 a 9
<i>C. quadrifidus</i>	Maderas duras deterioradas	jun-sep	4 a 5 por 7 a 9
<i>P. ostreatus</i>	Madera dura en extrema putrefacción	sep-feb	2 a 2.5 por 5.6
<i>P. cubensis</i>	Estiércol de vaca y caballo	feb-oct	7 a 10 por 10 a 17
<i>B. merulioides</i>	Micorrhizales	jul-ago	6 a 7.5 por 7 a 10
<i>Boletus sp.</i>	Áreas con hierbas	jul-ago	4 a 9 por 12 a 24
<i>G. lucidum</i>	Raíces en putrefacción y maderas duras	jun-dic	6 a 7 por 10 a 11
<i>I. ludovicianus</i>	Raíces en putrefacción	jul-sep	3.5 a 4 por 5 a 6
<i>C. cyanthiformis</i>	Áreas con hierbas	jul-oct	3.5 por 7.5
<i>P. tinctorius</i>	Micorrhizales, árboles	jun-oct	8 por 12
<i>Scleroderma sp.</i>	Áreas variadas	ago-dic	6.5 por 10

Lehrer y su equipo determinaron que la reactividad cutánea frente a Basidiomicetos era mayor con extractos de micelio que con los de esporas, la comparación también se hizo contra extractos comerciales. Del panel que este grupo decidió aplicar, se reportó la frecuencia de sensibilización de cada especie; de 83 pacientes analizados, el 58% dio prueba cutánea positiva a 2 hongos -no necesariamente los mismos-, mientras que el 27% sólo reaccionó a 1. La información se presenta en la tabla 10.³⁷

Tabla 10. Basidiomicetos usados para pruebas cutáneas⁸³⁷

Extracto	No. de pacientes que reaccionaron	
<i>Scleroderma sp.</i>	13	17
<i>C. quadrifidus</i>	10	13
<i>P. cubensis</i>	9	12
<i>I. ludovicianus</i>	9	12
<i>G. lucidum</i>	8	11
<i>C. cyanthiformis</i>	7	9
<i>B. merulioides</i>	7	9
<i>A. amara</i>	7	9
<i>Boletus sp.</i>	7	9
<i>A. tabescens</i>	7	9
<i>P. ostreatus</i>	6	8
<i>P. tinctorius</i>	5	7
<i>A. muscaria</i>	5	7
<i>C. molybdites</i>	5	7
<i>C. cibarius</i>	4	5

En el campo de la purificación y caracterización de componentes alergénicos específicos, existe el reporte para *Pleurotus ostreatus*, especie que abunda en algunas regiones de E. U y Europa.³² Se obtuvo una fracción alergénica con P.M. entre 10.5 y 25 Kd. Por su parte Ibanez logró obtener fracciones de *Calvatia cyathiformis*, *Geaster saccatum*, *Pisolithus tinctorius* y *Coprinus quadrifides*, también con P.M. entre 10.5 y 20 Kd. El único que se salió del rango fue *Scleroderma aerolatum* con 70 Kd. de P.M.³⁴

La alta alergenicidad de basidiosporas ha sido bien documentada, incluso son alérgenos igualmente importantes a los *Fungi imperfecti* en zonas geográficas específicas. Sin embargo, esta actividad depende no solo de la concentración en el ambiente, sino también de la potencia alergénica de cada especie y de la susceptibilidad de los individuos.^{12,13,32,34,37,44}

4.4 REACTIVIDAD CRUZADA

Un individuo alérgico a hongos frecuentemente está sensibilizado a varias especies. Muchos asumen que este comportamiento es debido a la "reactividad alergénica cruzada".

Entre los alergólogos este es un término comúnmente usado para expresar similitudes entre diferentes especies con respecto a la sensibilización y reacciones en el sistema inmune relacionadas con el anticuerpo IgE. Los inmunólogos son más precisos, para hablar de identidad alérgica o de identidad parcial a nivel molecular, ésta se debe establecer por técnicas bioquímicas e inmunológicas en las que se compruebe si los determinantes antigénicos tienen una región similar o idéntica.

En este trabajo se emplea el término "reactividad cruzada" para referir reacciones con respuesta de anticuerpos IgE. Se asume que un antígeno con carácter de alérgeno en una especie fúngica, es capaz de sensibilizar a un individuo produciendo anticuerpos IgE hacia este alérgeno. Si un alérgeno de otra especie fúngica es capaz de unirse específicamente a estos anticuerpos IgE, se dice entonces que los dos antígenos y las dos especies fúngicas presentan reactividad cruzada.

El grado de reactividad cruzada entre dos especies va a depender del número y la relativa importancia de los alérgenos individuales que cruzan. Queda claro que reportar el término "reactividad cruzada" debe estar respaldado por técnicas inmunoquímicas como electroforesis en gel de poliacrilamida (SDS-PAGE), inmunolectroforesis cruzada (CIE), radioinmunolectroforesis cruzada (CRIE), enfoque isoelectrico (IEF), inhibición de RAST, etc. Quizás la alternativa ideal de comparación deba ser a nivel genotípico, como el uso de técnicas de hibridación de DNA. Dependiendo del "nivel" que sea escogido, será la seguridad que se tenga en el grado de reactividad alérgica cruzada establecida.

Para hongos el proceso es complicado. Es posible compararlos por su apariencia macro y microscópica; inmunológicamente se puede hacer con base en su composición antigénica y alérgica. Esta última resulta más relevante para el caso que nos ocupa. Sin duda, una complicación en los hongos es que poseen una extraordinaria tendencia a variar en composición y morfología, por otro lado, no existe garantía de que las condiciones de crecimiento usadas para una cepa en particular produzcan en la preparación final una adecuada representatividad del

potencial de todos los alérgenos en esa cepa. Pese a ello, algunos investigadores han podido identificar los siguientes comportamientos:

1. En algunos casos existe poca o nula reactividad cruzada entre diferentes géneros. Karr y cols. no encontraron reactividad cruzada entre *Aspergillus fumigatus* y *Alternaria alternata*.⁴

Salvaggio y Aukrust encontraron un antígeno común (cuya actividad alérgica no ha quedado establecida), en *Alternaria alternata* y *Cladosporium herbarum*.^{32,44}

Otro estudio demostró que en dos basidiomicetos: *Cantharellus cibarius* y *Coprinus comatus* tampoco existía reactividad cruzada.³⁷

En un estudio realizado por la asociación de Alergólogos para la Investigación Micológica (Texas E.U) se trató de encontrar una evidencia de reactividad cruzada ente dos géneros: *Fusarium* y *Epicoccum* pero no tuvieron éxito, sin embargo, si fue posible reconocer que *Epicoccum* es más alérgico.⁷³

2. Reactividad cruzada significativa. Hoffman y Kozak demostraron reactividad cruzada entre *Alternaria*, *Stemphylium* y *Curvularia*.²⁹ Otro ejemplo importante es la gran similitud entre *Ulocladium* y *Alternaria*, se presume que ambos poseen el alérgeno principal Alt-I (identificado inicialmente en *Alternaria*).^{25,58}

3. Así como especies del mismo género pueden presentar similitudes, también presentan diferencias significativas. Hoffman y Aukrust reportaron diferencias entre *Cladosporium herbarum* y *Cladosporium cladosporides*.^{4,29,82} Karr lo hizo con *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus flavus*.⁹

4. Existen también diferencias entre cepas de algunas especies. Aukrust demostró que 10 diferentes cepas de *Cladosporium herbarum* presentaban diferencias inmunológicas y bioquímicas considerables.⁴ Lo mismo se reportó para cepas de *Alternaria alternata*.⁷¹ Wallenbeck llegó a las mismas conclusiones cuando estudiaba 10 cepas de *Aspergillus fumigatus*.⁴

Existe una serie interminable de variantes que obstaculizan la investigación de reactividad cruzada entre hongos. Como se expuso, algunos muestran similitudes mientras que otros presentan claras diferencias en cuanto a población de alergenos. Por tales motivos, las relaciones taxonómicas no implican una relación alérgica, lo que conlleva a evidenciar que se requiere de investigación más profunda para establecer el grado de reactividad cruzada entre hongos.

4.5 EXTRACTOS ALERGÉNICOS Y HONGOS

A través de los años se ha establecido que un extracto alérgico de cualquier naturaleza es una mezcla heterogénea compleja, constituida por proteínas, carbohidratos, enzimas proteolíticas, pigmentos y que además puede contener componentes de bajo peso molecular como lectinas, endotoxinas, toxinas hemolíticas e histamina, que no necesariamente presentan actividad alérgica.⁷⁴

4.5.1 Clases de extractos alérgicos

Desde que se inician los tratamientos inmunoterapéuticos a principios de este siglo, las diversas escuelas y los autores que han profundizado en este campo han venido recomendando distintos tipos de extractos. Básicamente podemos considerar por su mayor difusión a los siguientes:⁵⁹

a) *Extractos acuosos*. Son en general los más utilizados y a los que se les ha observado menor índice de efectos secundarios. Su principal inconveniente radica en que precisan de un mayor número de aplicaciones para alcanzar la dosis de mantenimiento. El material alérgico es extraído en solución salina fisiológica, a 4°C durante 24 horas y se esteriliza por filtración.

Los extractos acuosos se encuentran disponibles en cuatro formas:

1. *Extractos conservados en fenol*: Usados para terapia. El fenol al 0.2-0.5% inhibe el crecimiento microbiano. Pierden potencia más rápido que los extractos glicerinados sobre todo con incremento de la temperatura de almacenamiento y a bajas diluciones. Se deben conservar en refrigeración a 4°C.

2. *Extractos glicerinados*: al 50% en glicerina con o sin fenol. Son usados para pruebas cutáneas por pinchazo e intradérmicas y diluidos a menos del 5% en glicerina. Pueden utilizarse en inmunoterapia, pero se debe cuidar la concentración de glicerina pues al incrementarla, la frecuencia de reacciones locales se eleva.
3. *Extractos liofilizados*: material estable que se puede almacenar hasta dos años a temperatura ambiente. Dado que el proceso incrementa el costo, estos extractos por lo general se usan en investigación.
4. *Solución al 0.03% de albúmina sérica humana*: la albúmina sirve como un excelente estabilizador, se debe adicionar además 0.09% de cloruro de sodio y 0.4% de fenol.

b) *Extractos retardados (depot)*. Se trata de extractos de liberación lenta en el sitio de la aplicación ya que el alérgeno es adsorbido en hidróxido de aluminio, tirosina, etc. Esto tiene la ventaja de permitir la administración de un número menor de dosis a intervalos mayores, aunque al administrarse dosis más altas las reacciones secundarias son mayores que las obtenidas con los extractos acuosos.

c) *Extractos modificados*. Se trata de extractos polimerizados llamados alergoides sometidos a modificación química mediante tratamiento con formaldehído, glutaraldehído, alginato, etc., y acoplados a polímeros de alto peso molecular, o a un gel de hidróxido de aluminio. En este grupo también se encuentran los extractos modificados por combinación de métodos físicos y químicos, como los de tiroxina-glutaraldehído. La dosificación y administración de ellos es muy similar a los *depot*.

La potencia de un extracto es afectada por factores como 1) el tiempo, 2) temperatura de almacenamiento, 3) concentración, 4) volumen del frasco vial, 5) presencia de enzimas proteolíticas, 6) presencia de estabilizadores y antimicrobianos.^{36,74}

4.5.2 Experiencia con hongos

Con algunas excepciones notables -*Alternaria*, *Penicillium*, *Cladosporium* y *Aspergillus*-, la importancia alérgica de los hongos aéreos comunes es todavía difícil de aceptar por muchos alergólogos. Esta incertidumbre refleja en parte del hecho de que la carga aérea estacional de conidios está formada por muchas partículas codominantes, cualquiera de las cuales o todas ellas podrían actuar como alérgenos. En general, los esfuerzos realizados para correlacionar patrones de síntomas con agentes específicos fracasan debido a la complejidad de tales exposiciones, de modo que los criterios clínicos se basan en su mayor parte en patrones de reactividad cutánea utilizando extractos de los hongos más frecuentes. Sin embargo, no se han propuesto estándares de preparación o de actividad biológica definitiva en México, además, los extractos más utilizados se basan en micelios vegetativos desarrollados en medio líquido o simplemente en diluciones del medio en el que se produce tal crecimiento. Estas preparaciones son ricas en componentes somáticos y en productos de excreción, y provocan respuestas papuloeritematosas válidas en muchos pacientes atópicos, pero no está claro que estas sustancias miceliales reactivas sean también alérgenos inhalables clínicamente significativos ya que la sensibilización humana podría producirse alternativamente por ingestión o por inhalación de estos agentes en pequeñísimas cantidades.

En 1942 Browning explica por qué el uso de medios de cultivo convencionales para elaborar extractos alérgicos ofrecía solamente un 50% de eficacia en el diagnóstico de alergia y comienza a realizar una serie de experimentos para mejorar los extractos de hongos. En 1944 se empiezan a observar resultados favorables, pero no fue hasta 1947 en que se hizo un reporte confirmando que el cultivo en caldo representaba una mejor fuente de alérgenos comparado con el cultivo en placa, desde entonces se ha implementado este medio para la producción de alérgenos. Dado que el proceso de extracción antecede a la diálisis, todos los nutrientes residuales son eliminados.⁷³

En 1953 Sheldon estableció que para efectuar el aislamiento ambiental, los hongos debían ser obtenidos y cultivados en medio sólido, y de ahí proceder al cultivo en medio líquido.⁷³

El objetivo que se ha perseguido es claro: obtener extractos potentes, no irritantes y confiables tanto para diagnóstico como para terapia. En la práctica ha quedado demostrado que tanto micelios como esporas y conidios pueden ser empleados en la preparación de extractos con fines diagnósticos y terapéuticos.

En casos específicos como *Alternaria alternata* las enzimas que pueden interferir en los extractos son proteasas como la alfa-glucuronidasa y la amino peptidasa, así como las glucosidasas alfa-glucosidasa, beta-galactosidasa, beta-glucuronidasa y alfa-manosidasa.^{64,71,96}

Al trabajar con extractos que se adquieren comercialmente, se debe tener en cuenta que algunos de sus efectos no se pueden controlar ya que existe la presencia de otros componentes además de la fracción alerógena, en cantidades desconocidas. Por otro lado, los métodos de estandarización empleados presentan gran variabilidad, aún cuando los extractos provengan de la misma casa comercial.

Se han buscado alternativas para disminuir la variabilidad, tal es el caso del trabajo realizado por Moser⁵⁵ en donde obtuvieron un alérgeno recombinante de *Aspergillus fumigatus*: *rAsp f I/a*. El alérgeno resultó relevante en individuos con ABPA y alergia a *A. fumigatus*. La comparación se realizó contra dos extractos comerciales, con pruebas cutáneas, intradérmicas y ensayos serológicos (ELISA). El alérgeno *rAsp f I/a* no indujo falsos positivos y no se reportó toxicidad tanto en estudios con ratones a los que se les inyectó 500 µg, como en humanos. La máxima cantidad usada en pruebas cutáneas fue 10⁴ veces menor a la usual (50ng), pero generalmente una cantidad menor de *rAsp f I/a* es suficiente para inducir reacción cutánea positiva en pacientes alérgicos.

Este estudio demostró el potencial de alérgenos recombinantes para el desarrollo de preparaciones antígeno-alérgeno estandarizadas, que pueden usarse tanto en diagnóstico como en inmunoterapia, de esta manera se evitan componentes no deseados. Sin embargo, los autores no mencionaron nada

acerca de la relación costo-beneficio que en países como el nuestro resulta muy importante.⁵⁵

No todas las fuentes de variación dependen del que elabora el extracto, algunos alérgenos purificados y aparentemente homogéneos pueden ser contaminados por productos de degradación o por componentes alérgicos de reactividad inmune similar. Los dictioconidos de *Alternaria alternata* están pigmentados por un compuesto polifenólico: la melanina. Los fenoles precipitan con proteínas alérgicas y ello conlleva a una disminución en la potencia del extracto.

Las proteasas también tienen efectos de degradación de proteínas. Para prevenir esta degradación enzimática se adiciona PMSF (fluoruro de fenil metil sulfonato) que reacciona con el sitio activo de las proteasas y además EDTA, agente quelante encargado de inhibir el Ca^{2+} del que dependen las enzimas.^{55,64,71,96}

Se ha identificado a la extracción como el paso crítico para obtener un buen alérgeno. La extracción de alérgenos específicos depende del tiempo: 1-24 h. En general, alérgenos con P. M. de 42, 50, 70 y 140 Kd se extraen rápidamente (1 hora).⁹⁶ Algunos alérgenos pueden ser liberados por incubación pasiva en solución de coca. Para el caso específico de *Alternaria alternata*, el método de rompimiento de células con buffer de carbonatos más aditivos del tipo polivinil pirrolidona (PVP) PMSF y EDTA, es eficiente para evitar la precipitación de proteínas con fenoles, no solo en la extracción sino también para ofrecer estabilidad en los extractos.^{64,96}

En el proceso de diálisis se eliminan partículas de pesos moleculares menores a 10 Kd. Los extractos sometidos a este proceso son mucho más potentes que los extractos crudos, probablemente porque en los primeros ya no existe interferencia de componentes del medio ni metabolitos que puedan bloquear los sitios de unión.⁶⁴

Método de preparación de extractos alergénicos

Se presenta a continuación el método seguido en el Hospital Juárez de México de la SSA, para la preparación de extractos alergénicos de hongos.

I. Equipo requerido

Autoclave
Microscopio óptico
Equipo Millipore
Balanza Granataria
Balanza analítica
Bomba de vacío
Kejdhall

II. Reactivos

Medio de cultivo Sabouraud dextrosa agar
Medio de cultivo caldo Sabouraud dextrosa
Colorante azul de algodón
Solución de KOH al 10%
Solución de Coca débil
Solución de Evan's
Glicerina
Acetona
Alcohol etílico
Fenol al 5%
Sol. Albúmina sérica humana al 20%

III. Proceso

➤ Elaboración, extracción y estandarización.

1. Identificación

a) Características micromorfológicas mediante examen directo con solución de KOH al 10% y azul de algodón, buscando formas miceliales y de reproducción características de cada género y especie.

b) Características macromorfológicas: se observará anverso y reverso de cada colonia fúngica.

2. Obtención de la semilla fúngica: se procede a inocular el medio líquido (caldo Sabouraud dextrosa 100 mL) en frascos de 500 mL con tapón de gasa previamente esterilizados. Se dejan en incubación a temperatura ambiente por 10 días en posición horizontal.

3. Control de calidad de la semilla fúngica: se confirma la pureza de los cultivos realizando el examen directo con solución de KOH al 10% y azul de algodón, así como observación macroscópica.

4. Obtención de Biomasa: una vez confirmada la pureza de las cepas se procede a realizar la obtención de la biomasa fúngica filtrándola a través de papel filtro de poro cerrado.

5. Inactivación y Secado: la biomasa es secada a temperatura ambiente por 24 horas. Después se trata con acetona 1:5 dejándola reposar por 12 horas (inactivación). Pasado este tiempo se filtra. El material obtenido se tritura y pesa.

6. Extracción de los alérgenos: de la biomasa se procede a realizar una dilución 1:5 peso/volumen con solución extractante de coca débil, durante 72 h.

7. Obtención del extracto: después del tiempo de extracción se procede a la etapa de filtración:

a) Prefiltración (con papel filtro)

b) Filtración (membrana AP 25 y 15)

c) Clarificación (membrana de hemicelulosa AP 0.8)

8. Diálisis del extracto alergénico fúngico: se coloca el extracto dentro de la membrana para diálisis, se sella, se introduce en un baño de solución amortiguadora de fosfatos pH 7 durante 72 horas con el fin de eliminar pigmentos carotenoides, flavoides y otras moléculas orgánicas menores de 5000 daltons.

Se toma una muestra del extracto alergénico fúngico dializado y se determina el pH que debe oscilar entre 6.8 y 7.2, de no ser así volver a dializar con solución amortiguadora de fosfatos hasta alcanzar el pH deseado.

9. Glicerinado: el extracto alergénico fúngico (e.a.f.), es glicerinado al 50% con glicerina al 87%.

10. Clarificación: el e.a.f. glicerinado se filtra en membrana de 0.45 μ en matraz Kitassato.

11. Esterilización: el e.a.f. clarificado se esteriliza a través de membrana hidrofílica de celulosa de 0.20 μ en equipo Millipore adaptado a matraz Kitassato, todo en condiciones de esterilidad, utilizando bomba de vacío.

12. Envasado: el e.a.f. glicerinado se envasa en frascos de 50 mL con tapón de hule, estéril y despirogenizado, en campana de flujo laminar. Cada frasco vaciado y tapado se sella con gárgolas de aluminio

13. Etiquetado: Cada frasco de e.a.f. es etiquetado anotando nombre completo, concentración, fecha de elaboración y caducidad.

14. Control microbiológico: Se verificará la probable contaminación microbiana realizando cultivos por duplicado a cada frasco de e.a.f. utilizando los medios de B.H.I. (aerobios) y tioglicolato (anaerobios), incubando a 37° C por 15 días.

15. Estandarización: se realiza por el método de Kjeldahl, determinando Unidades de Nitrógeno Proteico por mililitro (UNP/mL).

16. Liberación de producto terminado: la negatividad en cada cultivo (ausencia de desarrollo microbiano) autoriza la liberación de los e. a. f. para su uso.

V. ENFERMEDADES ALÉRGICAS CAUSADAS POR HONGOS

A parte de la hipersensibilidad mediada por IgE existen otras enfermedades respiratorias inducidas por hongos. En este sentido algunos individuos susceptibles han desarrollado respuestas de hipersensibilidad a hongos que guían a síndromes clínicos reconocidos como Sinusitis Micótica Alérgica (AFS), Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA), Pneumonitis por hipersensibilidad, y Dermatitis atópica. Algunos sugieren que estos desórdenes patológicos no corresponden a una colonización saprofítica de hongos sino a una reacción de hipersensibilidad. La situación inmune del huésped, la carga ambiental o masa de conidios e hifas presentes y las condiciones estructurales locales de los senos paranasales u otros tejidos que causan hipoxia tisular, son factores que predisponen a la aparición de una alergia fúngica específica.

5.1 ÓRGANOS DE CHOQUE

En las alergopatías se encuentran involucrados uno o varios órganos, o bien un sistema puede presentar manifestaciones diversas como las que se mencionan en la tabla 11.

La activación y degranulación de células cebadas conduce a la llamada reacción anafiláctica en la que intervienen conjuntamente piel, aparatos digestivo, respiratorio y cardiovascular.

Tabla 11. Manifestaciones alérgicas	
Enfermedad	Órgano de choque
Dermatitis atópica	Piel
Angioedema	Piel
Urticaria	Piel
Rinitis alérgica	Mucosa nasal
Asma Bronquial Extrinseco	Tracto respiratorio superior
Conjuntivitis	Conjuntiva ocular
Gastroenteropatías	Mucosa Gástrica

5.2 SINUSITIS MICÓTICA ALÉRGICA

La sinusitis micótica alérgica se reportó por primera vez en 1971 por Plaignaud. Se trataba de una enfermedad relativamente nueva que afectaba los senos paranasales; en 1983 Katzenstein y colaboradores la describieron como "sinusitis alérgica a *Aspergillus*". El término "sinusitis micótica alérgica" (AFS por sus siglas en inglés) en lugar de "sinusitis alérgica a *Aspergillus*" es en la actualidad de uso generalizado debido a que se ha demostrado que otros hongos provocan un cuadro clínico similar.^{14,88} En Europa y Estados Unidos, géneros como *Aspergillus*, *Mucor*, *Candida*, *Penicillium* y *Fusarium* son los causantes comunes de este padecimiento. Otras especies aisladas incluyen a hongos de la familia *Dematiacea* como *Dreschlera*, *Curvularia* y *Alternaria*. Goldstein presentó el primer reporte de AFS causada por *Rhizomucor*.²³

La AFS es una enfermedad no invasiva de los senos paranasales que puede ser causada por una variedad de organismos fúngicos. La naturaleza de la sinusitis paranasal por hongos ha sido categorizada dentro de 4 distintas formas clínico-patológicas:

- 1) Sinusitis crónica indolente
- 2) Sinusitis invasiva
- 3) Masa o "pelotas" fúngicas
- 4) Sinusitis alérgica fúngica

Diagnóstico. La descripción clínica inicial de la sinusitis alérgica por *Aspergillus* indicaba que los pacientes tenían antecedentes de múltiples cirugías sinusales y opacificación de senos paranasales en radiografías simples; también había con frecuencia antecedentes de poliposis nasal. Las radiografías de tórax eran normales. El diagnóstico se establecía comúnmente en el momento de la cirugía, cuando el descubrimiento de moco viscoso llevaba a la búsqueda de una causa micótica. En la actualidad, todos los casos de sinusitis alérgica fúngica presentan características radiológicas y patológicas similares que incluyen pólipos nasales, opacidad radiológica en senos paranasales y presencia de escasos elementos fúngicos en moco. Es importante que los especímenes obtenidos de la cirugía sean sometidos a análisis micro y macroscópico a través de medios de cultivo para búsqueda de hongos. La valoración histopatológica de las muestras quirúrgicas revela "mucina alérgica" que contiene eosinófilos, restos celulares, cristales de Charcot-Leyden e hifas. Existe además reactividad cutánea inmediata contra alérgenos de la especie responsable, elevación de IgE sérica total, elevación de IgE e IgG específicas.^{14,88}

Los mecanismos patógenos responsables de AFS pueden ser diferentes de los de aspergilosis broncopulmonar alérgica. En particular una elevada exposición en las vías aéreas superiores predispone la colonización fúngica de "mucina alérgica" dentro de los senos paranasales.

Los cambios fisiológicos en los senos paranasales y la presencia de mucina sinergizan y representan un ambiente favorable a la proliferación fúngica.

Los parámetros séricos alergológicos incluyen niveles séricos de IgE total, cuenta total de eosinófilos y pruebas cutáneas.

Casos clínicos. De 138 casos de AFS reportados hasta 1995, las especies que resultaron responsables fueron *Aspergillus*, *Bipolaris/Dreschlera*, *Curvularia*, *Alternaria*, *Helminthosporium* y *Rhizomucor* (único caso detectado de sinusitis alérgica fúngica por un mucoral, ya que estos siempre se habían reportado como

causantes de sinusitis crónica indolente y sinusitis invasiva).^{23,88} La proporción de incidencia entre hombres y mujeres es 1:1.

Tratamiento. Tiene dos vertientes: quirúrgico y farmacológico. El primero ha consistido sobre todo en drenaje de los senos afectados por procedimientos convencionales como etmoidectomía externa. Puesto que en general el diagnóstico se estableció al momento de la cirugía se ha definido bien el tratamiento farmacológico postoperatorio. Varios autores han sugerido el uso de corticosteroides sistémicos, tratamiento local con esteroides vía intranasal, cromoglicato disódico, anfotericina B, irrigación nasal con solución salina más esteroides orales. La administración de antifúngicos locales y sistémicos se recomienda cuando la sinusitis fúngica es invasiva.^{14,23,88}

5.3 ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), es una enfermedad pulmonar usualmente atribuible a *Aspergillus fumigatus* y *A. niger*. Esta enfermedad fue descrita por vez primera en 1952. En E. U. se hizo el primer reporte en 1965 en un niño de 9 años. Actualmente se considera que del 1-2% de pacientes con asma crónica y el 11% de los que padecen fibrosis quística presentan ABPA.^{9,79,92}

Se presenta en adultos jóvenes atópicos con asma alérgica originada por una respuesta concomitante de anticuerpos IgE e IgG contra *Aspergillus*. Origina bronquiectasis y otros cambios pulmonares destructores, pero es posible prevenir el daño tisular si se diagnostica y se trata adecuadamente.

Cuadro clínico. La inhalación de conidios de *Aspergillus* induce una reacción broncoespásmica inmediata, mediada por IgE, éstos quedan atrapados en el moco intraluminal de los bronquios proximales grandes. Cuando los conidios germinan y se produce micelio, la reacción de anticuerpos IgE contra éste, ocasiona daño tisular e inflamación, quizá como resultado de la formación de complejos inmunitarios. Los ataques repetidos debilitan la pared bronquial y originan bronquiectasia focal. El proceso inflamatorio se extiende hacia el parénquima

pulmonar peribronquial y ocasiona infiltrados inflamatorios agudos que culminan con la destrucción crónica del parénquima y fibrosis.^{9,79,92} Las hifas de *Aspergillus* y células inflamatorias se pueden encontrar en los tapones de moco. En la pared bronquial adyacente se infiltran células mononucleares y eosinófilos.

El cuadro clínico de ABPA es el del asma con ataques agudos de fiebre, tos y tapones mucosos, dolores torácicos y malestar general, rinorrea, edema de la mucosa nasal, estornudos constantes, conjuntivitis y prurito nasal. Puede haber hemoptisis. Como síntomas no específicos puede haber cefalea, artralgias y mialgias.^{9,92}

Diagnóstico. La prueba cutánea intradérmica origina una reacción doble de roncha y eritema mediada por anticuerpo IgE contra *Aspergillus*, seguida de reacción de Arthus. En el 70% de los casos se encuentran precipitinas séricas contra *Aspergillus*. Las pruebas de RAST y ELISA pueden detectar anticuerpos IgE e IgG.⁴⁰

La IgE total se encuentra aumentada. La eosinofilia está presente en sangre y esputo. Los cultivos y frotis de tapones mucosos o esputo pueden revelar presencia de *Aspergillus*. La radiografía de tórax puede mostrar varios datos pero también es posible que sea normal. Durante la fase aguda, los tapones mucosos pueden originar áreas focales de atelectasia o incluso colapso de un segmento o lóbulo. La enfermedad crónica por lesiones agudas repetidas, puede ocasionar pérdida de volumen, en particular de lóbulos superiores, ver tabla no. 12.

Tabla 12. Criterios de diagnóstico para ABPA.⁹²

1. Obstrucción bronquial episódica
2. Eosinofilia en sangre periférica
3. Reacción cutánea positiva inmediata
4. Anticuerpos séricos precipitantes
5. IgE sérica elevada
6. Antecedente de infiltrados pulmonares
7. Bronquiectasia central
8. Cultivo de esputo positivo a *Aspergillus*
9. Antecedente de expectoraciones de tapones o partículas color marrón
10. Reacción cutánea de Arthus

Diagnóstico diferencial.

Aspergilomas o saprofitación pulmonar. Los aspergilomas se forman en lesiones cavitatorias previas por la aspiración constante de conidios. Comienzan a invadir los espacios dando origen a las "pelotas fúngicas" constituidas por masas de micelio compacto, entremezcladas con moco; generan irritación bronquial y obstrucción, pero no invaden los tejidos. Cuando comienza la colonización de los hongos no hay sintomatología hasta que el aspergiloma se ha formado. Los pacientes presentan tos en ocasiones mucopurulenta con hemoptisis recurrente; algunos refieren fiebre, disnea y malestar general. Cursan con IgG elevada, la IgE puede estar aumentada o no, en los casos en que se incrementa el paciente presenta cuadro alérgico.¹⁰

Infección pulmonar invasiva. Se observa en pacientes inmunosuprimidos. En este proceso sí se invade el tejido pulmonar como resultado de la formación constante de conidios y micelios originando lesiones pulmonares crónicas, que dan el aspecto de neumonía necrosante o de abscesos pulmonares. En este caso se presentan cuadros de tos constante, espectoración mucopurulenta, hemoptisis, fiebre, disnea, astenia y adinamia. Se genera trombosis de los vasos y necrosis localizada por lo que la infección se puede diseminar a diversos órganos. En la imagen de rayos X se observa cuadro de broncopulmonía con infiltrados y múltiples zonas de consolidación. Hay deficiencia de inmunidad celular; los anticuerpos IgE e IgG no se encuentran elevados.¹⁰

Tratamiento. El diagnóstico es importante debido a que la terapéutica sistémica con corticosteroides a altas dosis origina resolución rápida del episodio alérgico inflamatorio agudo, previene daños bronquiales y de parénquima bronquial irreversible a largo plazo. Una dosis diaria inicial de 60 mg de prednisona en dosis divididas deberá mantenerse hasta curación clínica y radiológica, después de lo cual una disminución lenta de la dosis con mantenimiento de 20 a 30 mg cada tercer día previene recaídas. Es útil llevar el seguimiento de los valores totales de IgE sérica que se reduce durante las remisiones y se eleva con las

recurrencias. Las radiografías torácicas seriadas deben ser también parte del proceso de seguimiento. ^{9,30,79,92}

El asma concurrente se debe tratar de la manera habitual lo cual incluye antihistamínicos, antimicóticos e inmunoterapia, excepto con *Aspergillus* dado que en teoría, aumenta los niveles de IgG.¹⁰

5.4 RINITIS ALÉRGICA

Se trata de la forma más común de enfermedad alérgica que afecta al 15% de la población. La rinitis alérgica se puede definir como una enfermedad inflamatoria no infecciosa de los conductos nasales, debida a hipersensibilidad frente a alérgenos exógenos; puede ser estacional o perenne.

Es un padecimiento muy frecuente en los niños, pero se presenta a cualquier edad; muchas veces no es diagnosticado y tratado debido a que no pone en peligro la vida del paciente; llega a ser catalogado como gripe constante razón por la que los padres no le dan la importancia debida. La rinitis puede ser estacional cuando están implicados pólenes, o perenne cuando la responsabilidad recae sobre ácaro del polvo doméstico, caspa de animales u hongos, pudiendo haber la participación de las tres causas.

Los alérgenos inhalados son responsables de la rinitis en el 90% de los casos. La rinitis crónica es causa, trastorno coexistente o factor predisponente de muchos casos de otitis media serosa y rinosinusitis crónica.^{79,92}

Los alérgenos inhalados son depositados en la superficie mucosa de la parte anterior de la cavidad nasal, donde liberan componentes alérgénicos solubles en agua dentro de la capa de moco. Estos reaccionan con células sensibilizadas con IgE que se produce de forma local en los tejidos linfoides y en la mucosa. Las células responsables son probablemente los basófilos en el moco y los mastocitos del epitelio. ^{30,79,92}

Cuadro clínico. Tiene lugar la liberación de mediadores con dilatación subsiguiente de vasos sanguíneos y edema junto con irritación nerviosa; esto conduce a síntomas de congestión, rinorrea con secreción hialina, prurito, lagrimeo y estornudos en serie. Algunos individuos experimentan una respuesta

tardía durante la cual hay una afluencia de células inflamatorias en la mucosa nasal entre las 4-12 horas posteriores al contacto inicial con el alérgeno. Estas células consisten en un 50% de neutrófilos, 30% de eosinófilos, 20% de células mononucleares y 1% de basófilos.^{30,79,90,92}

Diagnóstico. La inspección de la nariz es parte integral del examen físico en todos los pacientes. La revisión y palpación de la nariz externa permiten descubrir desviación del tabique o ensanchamiento del dorso óseo de la nariz, como consecuencia de la obstrucción nasal persistente. El saludo alérgico, término que describe el rascado y la manipulación dorsal de la nariz puede producir una arruga transversal externa. No debe omitirse la exploración ocular (enrojecimiento, lagrimeo, etc.). Las determinaciones rutinarias de laboratorio deberán incluir sistemáticamente el estudio de la citología nasal, predominando los eosinófilos, mastocitos neutrófilos, células epiteliales y bacterias. La radiografía puede mostrar opacificaciones de senos, engrosamiento de la mucosa, quistes, pólipos, etc. Se debe monitorear los niveles séricos de IgE total.

Las pruebas cutáneas son el procedimiento de diagnóstico más adecuado para identificar alérgenos específicos para cada paciente atópico.^{30,79,90,92}

Tratamiento. Consiste en medidas ambientales para evitar la exposición al alérgeno. Los antihistamínicos son los fármacos de uso más frecuente. Los descongestionantes nasales administrados por vía oral, pueden ser de utilidad solos o en combinación con antihistamínicos. Las gotas oftálmicas simpaticométicas y antihistamínicas son de utilidad para la conjuntivitis. Los corticosteroides sistémicos pueden ser eficaces en extremo para aliviar los síntomas de la rinitis alérgica, pero ya que la enfermedad es un estado crónico recurrente y benigno se deberán usar con mucha precaución. La inmunoterapia ha demostrado ser eficaz para tratar la rinitis alérgica.^{30,79,90,92}

5.5 ASMA EXTRÍNSECO

Conocida también como enfermedad obstructiva reversible de vías respiratorias, se caracteriza por hiperrespuesta del árbol traqueobronquial. Es

importante entender que asma y atopia pueden coexistir, pero solo alrededor de la mitad de población de asmáticos tiene atopia, y un porcentaje menor de pacientes atópicos sufre asma.

Los pacientes con asma extrínseca desarrollan la enfermedad en la vida temprana, generalmente en la infancia o en la niñez. Los ataques de asma pueden ser consecuencia de exposición a alérgenos como polen, ácaros, hongos, escamas de animales, etc. ^{6,92}

Cuadro clínico. Se caracteriza por ataques de respiración sibilante y disnea, que puede variar en gravedad desde una molestia ligera hasta insuficiencia respiratoria que ponga en peligro la vida del paciente. El ataque de asma ocasiona falta de aliento, sibilancias y opresión torácica. Casi siempre hay tos y con el asma prolongada puede producirse un esputo espeso y adhesivo, fatiga, malestar general irritabilidad y sudoración. ^{6,92}

Diagnóstico Es importante hacer una evaluación inicial que incluya historia clínica completa así como exploración física que investigue los siguientes datos: ^{6,20,92}

- a) Historia: determinar el inicio y duración del episodio, identificar factores precipitantes, ingesta de líquidos, vómito diuresis, medicamentos administrados, dosis y tiempo.
- b) Exploración física: estado general y de conciencia, hidratación, signos de dificultad respiratoria, disnea, cianosis, frecuencia respiratoria y cardíaca, tensión arterial, pulso, temperatura, peso, talla, retraso espiratorio, sibilancia y otro tipo de estertor o ausencia de murmullo vesicular.
- c) Datos de laboratorio: en ocasiones se puede considerar la necesidad de estudios de laboratorio como biometría hemática, radiografías de tórax y senos paranasales, gasometría, si la edad y condiciones del paciente lo permiten, espirometría, niveles de IgE total y específica así como pruebas cutáneas, cuenta de eosinófilos en sangre total, periférica y en secreciones nasales. El análisis de esputo revela eosinófilos y cristales de Charcott-Leyden.

Con los signos de dificultad respiratoria las crisis se clasifican como: leve, moderada o grave; y de acuerdo con lo encontrado en la historia y examen físico, se decide si el paciente puede ser manejado como externo o amerite hospitalización.

Tratamiento. Es indispensable el control ambiental. Los broncodilatadores como adrenalina y salbutamol son eficaces y se utilizan en el ataque agudo o para manejo a largo plazo. Los glucocorticoides son muy eficaces incluso cuando han fallado otros tratamientos; se inicia con dosis alta y se continúa hasta que se alivia la obstrucción, regresando a la normalidad los datos físicos y los índices de flujo. Como tratamiento profiláctico a largo plazo es común administrar cromoglicato disódico en dosis de 20 mg mediante inhalación. La efectividad del tratamiento con inmunoterapia se ha comprobado en varios estudios controlados.⁹²

5.6 DERMATITIS ATÓPICA

La dermatitis atópica (conocida también como neurodermatitis, eccema atópico o prurigo de Besnier) es un trastorno cutáneo crónico con características familiares e inmunológicas de atopia. Se caracteriza por una respuesta inflamatoria dérmica pruriginosa que induce a una erupción cutánea característica de distribución simétrica, con predilección por ciertos sitios. Existe aumento de IgE total sérica.⁹²

Cuadro clínico. La enfermedad casi siempre se inicia en la lactancia o infancia temprana. Muchos casos se alivian alrededor de los dos años de edad. La persistencia en la infancia tardía y vida adulta se caracteriza por ciclos frecuentes de remisión y exacerbación. El síntoma principal es el prurito. A menudo se empeora durante la noche y se estimula por cambios de temperatura, sudor, ejercicio, estrés emocional y angustia. El rascarse y friccionarse ocasiona que se incremente la erupción cutánea eccematosa típica. El prurito también se exagera por irritantes como lana, jabón y solventes desengrasantes. La piel tiene apariencia seca y escamosa. Las lesiones cutáneas activas se caracterizan por

pápulas inflamadas muy pruriginosas, eritema y descamación. El rascado origina efusión serosa y descamación. Las lesiones crónicas aparecen engrosadas y liquenificadas. A menudo está afectada la cara y los pliegues con predilección antecubital y cuello.⁹²

Diagnóstico. En 60 a 80% de los casos se presenta elevación de IgE total sérica. Al microscopio, la lesión aguda se caracteriza por edema intercelular, la dermis está infiltrada con células mononucleares y linfocitos CD4+. Son inusuales neutrófilos, eosinófilos, células plasmáticas y basófilos, no hay vasculitis pero pueden observarse células cebadas degranuladas. La dermis está infiltrada con células mononucleares, de Langerhans y cebadas. La elevación marcada de IgE es confirmatoria. Por lo general no se requiere biopsia. Las pruebas cutáneas *in vivo* e *in vitro* casi siempre originan resultados positivos que pueden reflejar alergias respiratorias concomitantes o sensibilización asintomática.

Tratamiento. La dermatitis atópica es una enfermedad crónica que requiere del cuidado cutáneo adecuado, control ambiental, fármacos y evitar alérgenos. Ya que la piel seca incrementa la tendencia al prurito, la medida preventiva más importante es la aplicación frecuente de lubricantes tópicos no irritantes. Áreas pequeñas de eccema activo responden bien a corticosteroides tópicos, pero es posible que la afección aguda de grandes áreas de la piel justifique el uso de corticosteroides por vía sistémica, comenzando con una dosis alta y disminuyendo de forma gradual y lenta hasta que desaparezca la erupción aguda. Los antihistamínicos orales ayudan a controlar el prurito. Se deberán evitar los irritantes como jabón, tela, lana y detergentes. La limpieza en uñas y manos es importante para evitar infecciones secundarias, y si éstas se presentan se deberá prescribir el antibiótico adecuado.⁹²

VI. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

6.1 DIAGNÓSTICO

En 1873, Blackley describió por primera vez una reacción de enrojecimiento y edema posterior a la escarificación con polen en una persona sensible. Este fue el inicio de un método diagnóstico de gran importancia hasta la actualidad.

Las pruebas de alergia no diagnostican enfermedades alérgicas: sólo determinan la presencia o ausencia de anticuerpos IgE específicos para el alérgeno. Aunque éstos últimos son un componente necesario en la patogenia de la enfermedad alérgica, la decisión final será la conjunción del análisis de: la historia clínica, las condiciones ambientales, el examen físico y las pruebas de gabinete. Así las cosas, las pruebas de alergia son un complemento del proceso y todo en conjunto permite llegar a la terapéutica específica para cada paciente.

Pruebas *in vivo*

El término pruebas *in vivo* corresponde a todas las efectuadas directamente sobre el cuerpo. Las más comunes son cutirreacciones inmediatas, cutirreacciones tardías, pruebas de parche, prueba conjuntival, prueba oral y prueba de exposición bronquial. Para el estudio que nos ocupa, nos limitaremos a las cutirreacciones inmediatas, que son el método más utilizado para determinar la presencia de IgE específica para alérgeno. La piel es un órgano conveniente para probar, ya que está equipada con todos los elementos

necesarios para despertar una reacción alérgica localizada y controlada, aunque la enfermedad esté dirigida contra otro órgano. La ventaja de estas pruebas es que son confiables, baratas, con resultados disponibles en poco tiempo, y se pueden probar varios alérgenos de manera simultánea. La desventaja es que pueden presentar riesgos para el paciente, se prohíbe su aplicación en piel hipersensible, dañada o con dermatografismo.^{9,92}

La respuesta puede ser inmediata/tipo I, que es máxima a los 15 minutos, o tardía/tipo IV, que es máxima hasta 24-48 h.

Las cutirreacciones se subdividen en pruebas epicutáneas e intradérmicas. Los métodos difieren básicamente en la cantidad y profundidad a la cual se introduce el extracto y en la técnica utilizada para introducirlo en la piel.

Tipos de pruebas cutáneas. Introduce en un solo punto de la epidermis una pequeña cantidad de alérgeno suficiente para reaccionar con los anticuerpos IgE fijos a las células cebadas cutáneas, para que liberen mediadores y originen una pápula visible y eritema. La prueba de punción probablemente sea la más utilizada. Se lleva a cabo colocando una gota de extracto sobre la piel y luego se punciona con una aguja que atraviesa el extracto formando un ángulo de 45°. Una pequeña cantidad de extracto reviste la aguja y penetra en la piel. La prueba de punción es similar a la de pinchazo (prick), una lanceta se introduce en la piel, a través de una gota de extracto. Las pruebas de escarificación o dermabrasión se efectúan ejerciendo un pequeño rasguño a través de la gota de extracto o bien aplicando la gota de extracto a un pequeño rasguño efectuado previamente. En todos los casos la reacción se mide y registra después de 15 a 20 minutos. Los resultados se pueden interpretar de acuerdo a la tabla 13.

Se pueden aplicar en la espalda y en la parte interna de los brazos. En el caso de la espalda se pueden llegar a probar 50 o más alérgenos simultáneamente, pero los sitios por probar deberán estar separados al menos 3.5 cm. Se debe incluir un control negativo que corresponde al diluyente del alérgeno o bien solución amortiguadora de fosfatos (Evan's), que no producirá ninguna reacción local, y un control positivo de fosfato de histamina acuosa o

glicerizada, la que siempre formará roncha+eritema entre 5-20 mm (dependiendo del tipo de prueba).^{9,92,105}

No se deben ingerir antihistamínicos (incluyendo los no sedantes o de segunda generación), antidepresivos tricíclicos, corticosteroides, teofilina, simpaticométicos y cromolina, 24 horas antes de la prueba.⁶²

Tabla 13. Interpretación de resultados en pruebas cutáneas.⁹²

Prueba	Reacción	Apariencias
Punción/ Escarificación	Neg.	Sin roncha o eritema.
	1+	Diámetro de eritema: 11-20 mm. Diámetro de roncha: 5-10 mm.
	2+	Diámetro de eritema: 21-30 mm. Diámetro de roncha: 5-10 mm.
	3+	Diámetro de eritema: 31-40 mm. Diámetro de roncha 10-15 mm con pseudópodos.
	4+	Diámetro de eritema: mayor de 40 mm. Diámetro de roncha: mayor de 15 mm con pseudópodos.
Intradérmica	Neg.	Sin roncha o eritema.
	1+	Roncha del doble del tamaño del control; eritema < 20 mm de diámetro.
	2+	Roncha del doble del tamaño del control; eritema > 20 mm de diámetro.
	3+	Roncha tres veces más grande que el control; eritema.
	4+	Roncha con pseudópodos; eritema.

Pruebas intradérmicas. En este caso se introduce en la dermis un volumen de alérgeno que va de 0.05 a 0.1 mL, pero casi siempre es de 0.1mL. Se detectan respuestas mediadas por IgE (atópicas o anafilácticas) o mediadas por linfocitos T efectoras (hipersensibilidad celular o tardía). Solamente se deben aplicar en el brazo, de manera que se pueda utilizar un torniquete en caso de reacción sistémica. Existe una respuesta tardía (después de 12 horas) de eritema e induración. Una prueba positiva consiste en induración de 10 mm o más de diámetro. La prueba intradérmica es 1000 veces más sensible que las otras pruebas cutáneas.^{9,62,92}

Las técnicas de aplicación para las pruebas cutáneas se presentan en la figura 18.

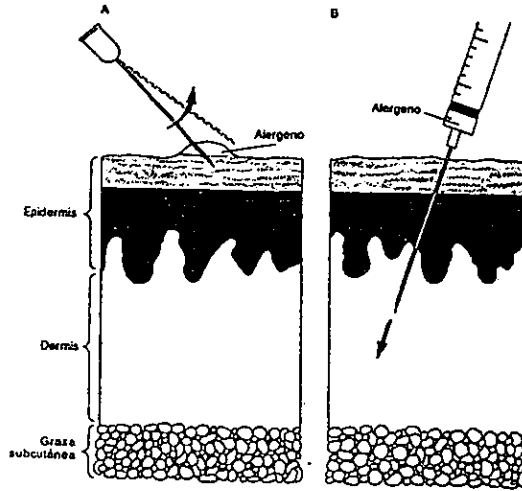


Fig. 18. Técnicas para pruebas cutáneas. A: Pinchazo (prick). B: Prueba intradérmica.⁹²

Pruebas *in vitro*

Las pruebas *in vitro* disponibles actualmente para la determinación de IgE alérgeno-específica se basan en el mismo principio. Todas son pruebas alérgosorbentes (-AST), lo cual significa que el alérgeno correspondiente se fija a un soporte sólido, formando un alérgosorbente. Este se expone al suero del paciente, si contiene IgE específica para el alérgeno, se fijará. La IgE que no se fija es eliminada por lavado, junto con el resto del suero. El alérgosorbente se hace reaccionar después con un anticuerpo anti-IgE humana marcada. El grado de fijación de anti-IgE es proporcional a la cantidad de IgE unida al alérgosorbente, por tanto, estableciendo cuantitativamente la cantidad de anti-IgE unida; puede estimarse la cantidad de IgE específica que hay en el suero.⁶²

Los diferentes sistemas de pruebas *in vitro* para IgE varían principalmente en dos aspectos: el primero es que depende del tipo de sostén sólido utilizado para producir el alérgosorbente; así, la prueba de RAST utiliza algún tipo de celulosa (celulosa microcristalina, sefarosa o discos de papel). Los alérgenos se fijan a la celulosa en forma covalente después que es activada químicamente con bromuro de cianógeno. Otros sostenes sólidos incluyen hilo de celulosa, tubos de

plástico, placas de plástico para microtitulación, esferas de plástico y membranas sintéticas.

La segunda diferencia es el método utilizado para marcar el anticuerpo anti-IgE. Las primeras marcas fueron moléculas radiactivas, generalmente I^{125} . En fechas más recientes se han popularizado marcas enzimáticas que producen valoraciones inmutosorbentes dependientes de enzima (ELISA).

El equipo necesario para llevar a cabo los ensayos depende de la marca utilizada. La prueba de RAST requiere contadores gamma; las señales enzimáticas se descubren por la conversión de un sustrato en otro producto -por acción de una enzima- que suele ser colorido. Existe un nuevo sistema de detección (MAST) en donde la reacción enzimática es luminiscente, es decir, la reacción química produce luz y ésta se descubre por una placa fotográfica que se revela automáticamente. Un densitómetro puede medir el grado de exposición que sufrió la película o bien, a través de un luminómetro que mide la luminiscencia producida en función de la cantidad de anticuerpos IgE específicos presentes. Por último, existe el FAST en el que se mide la fluorescencia producida. figs. 19,20,21 y 22. 62,92

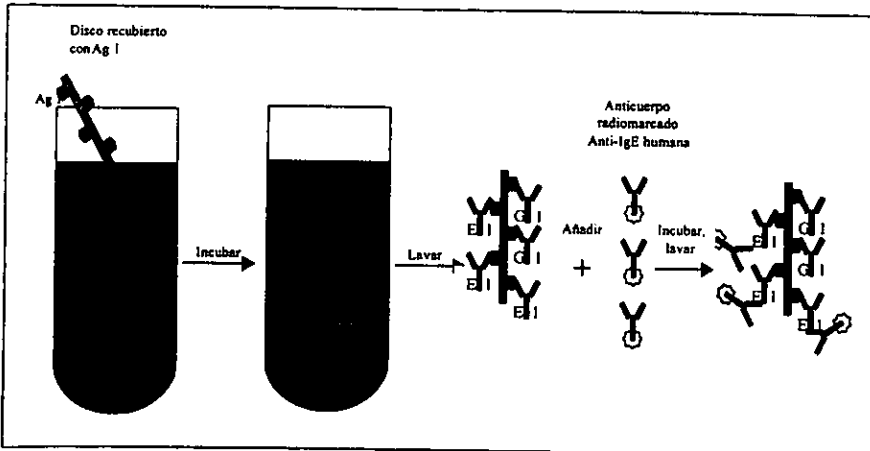


Fig. 19. Diagrama de la prueba radioalergosorbente RAST. El anticuerpo anti-IgE se marca con I^{125} cuya radiactividad se mide fácilmente en un contador gamma. Cuanta mayor sea la radiactividad detectada, mayor será la cantidad de anticuerpos IgE específicos en la muestra.⁹²

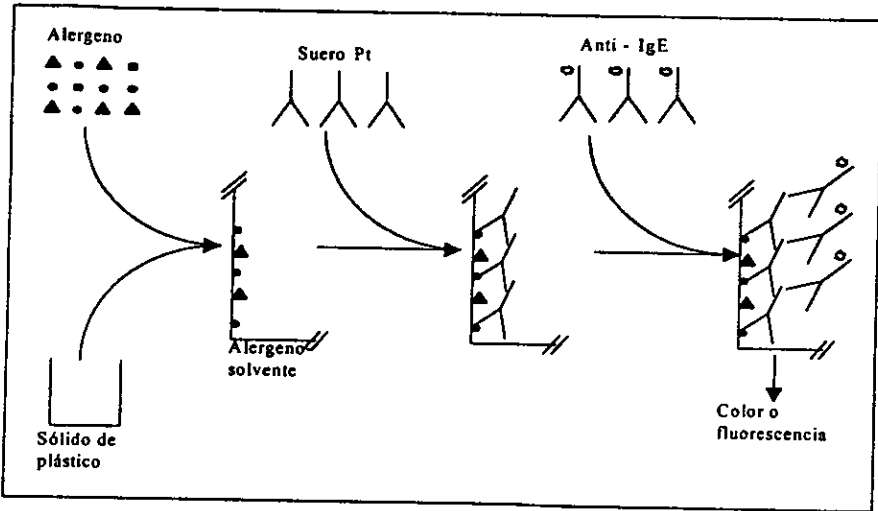


Fig. 20. Sistema ELISA, el (*) representa una enzima que puede descubrirse por conversión de un sustrato en un producto coloreado.⁶²

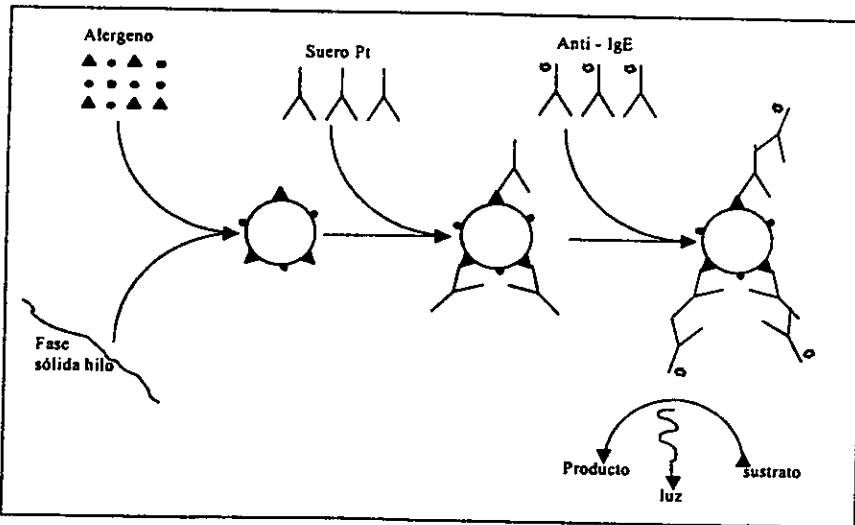


Fig. 21. Otro sistema enzimático utilizado en la valoración: MAST; el (*) representa la marca enzimática que se descubre por producción de luz cuando la enzima cataliza la conversión del sustrato.⁶²

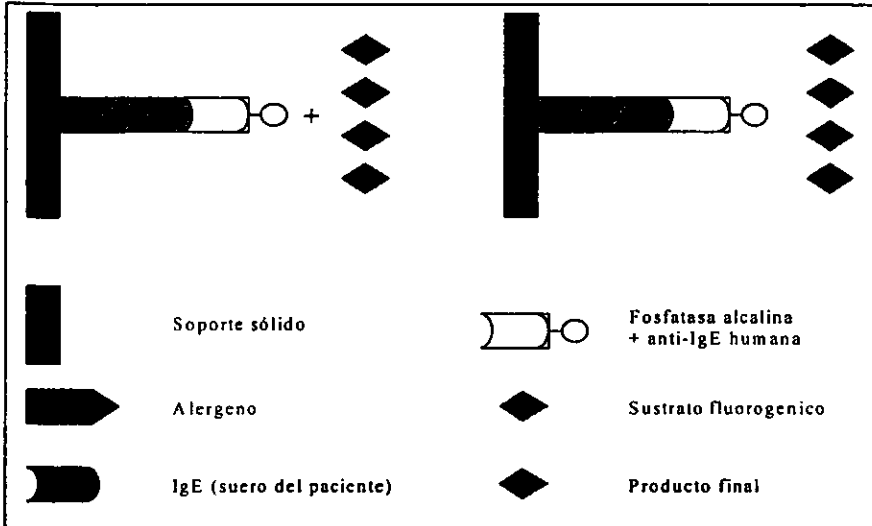


Fig. 22. En el ensayo fluoroalergosorbente (FAST) el alérgeno de interés se inmoviliza en el interior de una superficie para microtitulación. Se emplea un anticuerpo anti-IgE marcado con la enzima (fosfatasa alcalina). El sustrato que se añade da un producto fluorescente.⁶²

6.2 INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia se ha usado desde 1911 en un intento por Noon y Freeman de modificar los síntomas de pacientes con asma y rinitis alérgicas. Administraron extracto de polen a sus pacientes y el resultado fue la disminución de los síntomas. Estudios controlados han demostrado que es efectiva para pacientes con rinitis, asma y conjuntivitis, entre otros.¹⁶

La inmunoterapia en alergia se define como la administración repetida de alérgenos específicos a pacientes atópicos para disminuir los síntomas de la respuesta alérgica y reacciones asociadas a la exposición natural de alérgenos. Consiste en aplicar subcutáneamente dosis incrementadas del extracto alérgico fúngico (diluido) de 2-3 veces por semana si es acuoso, incrementando mensualmente la concentración. La preparación ideal para inmunoterapia es aquella que posee una potente inmunogenicidad y carece de alergenidad.

Está indicada en pacientes que han demostrado evidencia de IgE específica hacia alérgenos clínicamente relevantes. La necesidad de iniciar con inmunoterapia depende del grado sintomático y del control farmacológico que se pueda establecer en el paciente.

A pesar de la variedad de cambios inmunológicos que ocurren después de la inmunoterapia, el o los mecanismos precisos responsables de la eficacia clínica no se han determinado. Algunos postulados incluyen: decremento en la respuesta celular, la producción de anticuerpos bloqueadores, presencia de anticuerpos anti-idiotipo, activación de células T supresoras, cambios en los niveles de IgG e IgE alérgeno específicas, citocinas y eosinófilos.

El riesgo principal de la inmunoterapia es el choque anafiláctico, motivo por el que debe ser administrada bajo supervisión de personal especializado. No se debe iniciar durante el embarazo, pero sí puede mantenerse durante éste. No existe evidencia de que sea peligroso para el feto, tampoco incrementa el riesgo de aborto o malformaciones.⁵³

Duración. Esto no ha sido establecido. Algunos aconsejan de cuatro a cinco años en pacientes que se observa una clara mejoría. Otras veces, los síntomas pueden exacerbar y ello induce a suspender el tratamiento, pero si la respuesta clínica no ha sido adecuada después de dos años de tratamiento, debe suspenderse definitivamente. De cualquier forma, la decisión debe tomarse individualmente.^{16,53,56,66,100}

Mecanismos inmunológicos. Los cambios son asociados con incrementos de anticuerpo IgG₄ (bloqueador), disminución de IgE, presencia de IgA e IgG en secreciones nasales y de células T supresoras alérgeno específicas, disminución de la respuesta en linfocitos, en algunos pacientes disminuye la liberación de histamina en basófilos circulantes. Hay supresión de reacciones nasales y bronquiales, de la migración de eosinófilos a secreciones nasales, reducción de la sensibilidad conjuntival, así como de eosinófilos y factores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos.^{53,56}

Dosificación. Tanto la dosis inicial como las dosis progresivas deben ser individualizadas, basándose en las pruebas diagnósticas y condiciones del paciente. Una propuesta de incremento de dosis se presenta en la tabla 14.

Tabla 14. Esquema sugerido para el incremento de dosis en inmunoterapia con extractos acuosos.³⁶

Concentración del extracto	Dosis (mL)
Pacientes muy sensibles	
1:1,000,000	0.05,0.10,0.20,0.30,0.40,0.50,0.60
1:100,000	0.05,0.10,0.20,0.30,0.40,0.50,0.60
1:10,000	0.05,0.10,0.20,0.30,0.40,0.50,0.60
1:1000	0.05,0.10,0.20,0.30,0.40,0.50,0.60
1:100	0.05,0.10,0.15,0.20,0.25,0.30,0.35,0.40,0.45,0.50,0.55,0.60 (mantener la dosis)
1:50	0.05,0.10,0.15,0.20,0.25,0.30,0.35,0.40,0.45,0.50,0.55,0.60 (mantener la dosis)
Pacientes sensibles^b	
1:100,000	0.05,0.10,0.20,0.30,0.40,0.50,0.60
1:10,000	0.05,0.10,0.20,0.30,0.40,0.50,0.60
1:1000	0.05,0.10,0.20,0.30,0.40,0.50,0.60
1:100	0.05,0.10,0.15,0.20,0.25,0.30,0.35,0.40,0.45,0.50,0.55,0.60 (mantener la dosis)
1:50	0.05,0.10,0.15,0.20,0.25,0.30,0.35,0.40,0.45,0.50,0.55,0.60 (mantener la dosis)

^a Si se presenta alguna reacción local (significativa) o sistémica se debe modificar el esquema

^b Se pueden usar altas concentraciones (1:33, 1:20 o 1:10) si son toleradas por el paciente.

En algunas ocasiones los pacientes se muestran más susceptibles a la inmunoterapia en las épocas en que predomina el alérgeno, en estos periodos es necesario reducir las dosis. Se debe evitar realizar ejercicio extremo en las dos horas siguientes a la administración ya que ello incrementa la absorción del alérgeno en el sitio de inyección.

Modificación de la dosis. Es posible recomendar las siguientes guías, pero es de especial importancia ajustar la dosis en función de la sensibilidad de cada individuo.¹⁰⁰

- No poner la dosis o posponerla: por infección del tracto respiratorio en la última semana; cuando ha habido crisis recientes de asma; en pacientes con agudización de dermatitis atópica.
- Repetir la última dosis: en caso de reacciones locales inmediatas grandes (adultos >5 mm, niños < 12 años >3 mm); cuando existan reacciones

locales tardías grandes (por encima de 8 mm o menores si son molestas para el paciente).

- Reducción de dosis: en reacciones sistémicas (inmediatas o tardías); en incrementos de niveles ambientales de alérgenos; cuando se cambia de lote de extractos.

Técnica y supervisión durante la inyección. Las inyecciones deben ser administradas subcutáneamente poniendo especial cuidado para evitar que éstas sean administradas por vía intradérmica, intramuscular o intravenosa.

Deben utilizarse jeringas graduadas de 1 mL (insulina). El lugar de la inyección será en la cara lateral externa del brazo. El ángulo de inyección deberá ser de 45°, los extractos liofilizados deben ser completamente reconstituidos y se debe evitar la presencia de burbujas de aire. En caso de tener que realizar inmunoterapia con más de un alérgeno es preferible que éstos se administren separadamente, evitando por tanto mezclas de diferentes alérgenos en el mismo extracto. De esa manera, si el paciente está muy sensibilizado a un determinado alérgeno, éste no interferirá en la dosis óptima que pueda alcanzarse con otro(s).

Cuando dos o más extractos deben ser inyectados el mismo día, es preferible que las inyecciones se pongan en diferentes brazos y a intervalos de 30 minutos para facilitar la interpretación de una posible reacción sistémica generalizada. No obstante si el paciente sufre de asma grave o moderado-grave es recomendable que los extractos (en caso de tener que recibir más de uno) se administren en días separados.¹⁰⁰

Reacciones adversas. Las reacciones leves que pueden presentarse después de la inyección incluyen inflamación local, urticaria leve y/o rinitis, éstas pueden requerir antihistamínicos por vía oral o parenteral. Las inflamaciones locales grandes pueden ser tratadas eficazmente con hielo o corticosteroides tópicos. En el caso de obstrucciones bronquiales inmediatas leves o moderadas es aconsejable usar no solamente β 2 agonistas sino también corticosteroides orales para prevenir reacciones tardías.

Las reacciones graves -anafilácticas- pueden progresar rápidamente, pudiendo producir la muerte en cuestión de minutos. Los signos y síntomas iniciales de una anafilaxia incluyen prurito de palmas y cuero cabelludo, eritema intenso en piel, hiperemia conjuntival y tos. Estos síntomas pueden seguirse rápidamente a edema de la laringe, asma grave, hipotensión y choque. Se debe inyectar inmediatamente adrenalina, corticosteroides, antihistamínicos y ocasionalmente fármacos antiasmáticos y oxígeno. Puede resultar útil la administración local de adrenalina en el lugar de aplicación del extracto junto con el montaje de un torniquete.¹⁰⁰

Información para el paciente. Es importante que el paciente reciba información puntual tanto verbal como escrita acerca de la seguridad y eficacia de la inmunoterapia así como la duración del tratamiento y precauciones que deben ser adoptadas. Esta información debe concentrarse en cinco puntos:

- La inmunoterapia es un tratamiento cuyo objetivo es incrementar la tolerancia clínica del paciente a un alérgeno relevante, mediante la administración de inyecciones crecientes de alérgeno.
- La inmunoterapia es administrada durante el período de iniciación, mediante inyecciones que pueden ser: diarias, semanales o bisemanales. Una vez alcanzada la dosis óptima de mantenimiento, estas inyecciones se administrarán en intervalos de 30 a 60 días durante un mínimo de 3 años.
- La inmunoterapia no sustituye a las medidas de control ambiental y tratamiento farmacológico.
- La inmunoterapia puede producir reacciones graves debido a que se están inyectando extractos alérgicos en personas sensibilizadas a ellos.
- Estas reacciones aparecen habitualmente en los treinta minutos siguientes a la administración de la dosis. Por tanto, es esencial que durante ese período el paciente permanezca bajo observación. El paciente puede presentar también reacciones hasta las cuarenta y ocho horas siguientes a la administración.

Fallas en el tratamiento 16.53.56.66.100

1. Dosificación incorrecta: si es muy alta puede ser riesgoso y si es muy baja no estimula la respuesta
2. Varios alergenosen: una mezcla de muchos alergenosen genera una solución muy diluida lo que lleva a la administración de dosis bajas.
3. Controles simultáneos: el tratamiento debe ser el conjunto de medidas que ayuden al paciente a disminuir la sintomatología como son el control ambiental y el tratamiento farmacológico.
4. Tiempo: el tratamiento es largo, motivo por el que los pacientes lo abandonan fácilmente.

Inmunoterapia con extractos de hongos. En un estudio desarrollado en la Universidad de Iowa con 10 pacientes alérgicos a *Alternaria* que presentaban cuadros de asma, después de ser tratados por este método con extractos acuosos del hongo, se observó una clara disminución de la sintomatología.³⁶

Otro estudio desarrollado por Debrorg y Malling reportó los beneficios obtenidos en la inmunoterapia con *Alternaria* y *Cladosporium*.⁴⁷ Los resultados se presentan en la tabla 15.

Tabla 15. Inmunoterapia antifúngica. Estudios doble ciego controlados.⁴⁷

Año	Enfermedad	Hongo	Nº de pacientes	Nº de controles	Respuesta clínica	Cambio en el número de esporas	Respuesta fisiológica
1986	Rinitis/Asma	<u>Cladosporium</u>	16	14	Si	Si	↓ Si
1987	Asma	<u>Cladosporium</u>	11	11	Si	Si	↓ Si
1988	Rinitis/Asma	<u>Alternaria</u>	13	11	Si	Si	Normal Si

Para el caso de *Cladosporium* se observó la disminución de IgE, mientras que en *Alternaria* los valores fueron normales. El beneficio clínico en todos los casos fue claro.

Muchos de los pacientes sensibles a hongos son alérgicos también a otros alergenosen, el tratamiento debe considerar esto aunque definitivamente las

medidas se deben tomar en primer instancia a los alergenos primarios y posteriormente a los secundarios. Desde luego, sería ideal la obtención de extractos uniformes, ya que de esta manera se evitarían las variaciones causadas por el uso de diferentes cepas y condiciones de cultivo. El acceso a extractos de hongos con potencia uniforme mejoraría la precisión en el diagnóstico y tratamiento, y fortalecería la expansión de estudios clínicos encaminados a la eficacia en la inmunoterapia de alergias causadas por hongos.

CONCLUSIONES

A lo largo de esta revisión ha quedado fundamentado el papel de los hongos como agentes causantes de enfermedades alérgicas. Dadas sus características, han sido incluidos en el grupo de los aeroalergenos, ocupando un tercer lugar en importancia, después de pólenes y ácaros.

El control ambiental es fundamental para el paciente aunque en México se le ha dado poca importancia. Lo anterior es el resultado de que la carga aérea esté formada por muchas partículas codominantes, cualquiera de las cuales o todas ellas, podrían actuar como alérgenos. Ante este hecho, las pruebas de reactividad cutánea cobran un papel fundamental, de ahí la importancia de impulsar el desarrollo de nuevas metodologías que aseguren la obtención de extractos alérgicos confiables. No obstante, se debe señalar que estas pruebas sólo determinan la presencia o ausencia de anticuerpos IgE específicos y no diagnostican *per se* enfermedades alérgicas.

Hasta el momento no existe una medida de control única para las enfermedades alérgicas causadas por hongos. Son el conjunto de medidas terapéuticas y preventivas las que hacen posible lograr el objetivo del tratamiento: pacientes con una calidad de vida adecuada y aceptable. No quiero decir con ello que las investigaciones presentadas en este trabajo no contribuyan al objetivo señalado, simplemente ha quedado evidente que el campo de investigación en alergias causadas por hongos es aún muy vasto.

Se enlistan a continuación las medidas de acción recomendadas para pacientes alérgicos a los diferentes grupos de aeroalergenos existentes:

- **Control del medio ambiente:** consiste en reducir al máximo la exposición del paciente a todos aquellos alergenos y coadyuvantes responsables de las exacerbaciones de su enfermedad. En el caso concreto de este trabajo, se recomienda establecer un control de las fuentes que pueden fungir como reservorios de conidios, así como de aquellas que podrían diseminarlos. Realmente en el control de los hongos ambientales, es relativamente poco lo que se puede hacer, sobre todo en los que predominan extradomiciliariamente ya que dependen de las condiciones climáticas y las actividades específicas que se realicen en la zona. En cuanto a los intradomiciliarios, tal vez lo más sencillo sea evitar objetos que guarden humedad.
- **Educación del paciente alérgico, familiares y personal al cuidado del paciente:** se recomienda proporcionar toda la información necesaria de la enfermedad y su tratamiento con el fin de lograr un apego al mismo por parte del paciente y con ello, un mejor control de la enfermedad.
- **Tratamiento farmacológico sintomático:** se deberá administrar con base en el diagnóstico clínico específico y mientras la sintomatología persista.
- **Tratamiento farmacológico preventivo:** medicamentos utilizados a largo plazo para el control de la enfermedad, generalmente se administran en los periodos asintomáticos.
- **Inmunoterapia específica:** se recomienda su uso combinado con todas las medidas antes mencionadas. La selección adecuada de alergenos para diagnóstico y tratamiento es fundamental.
- **Seguimiento regular y constante del paciente:** es importante el monitoreo clínico continuo para asegurar que las medidas terapéuticas se lleven a cabo.

Mención especial merecen los medios que realizan difusión en este campo a través de la *world wide web (www)*, dado su creciente auge. Existen sitios en los que se presentan resultados de investigaciones recientes, hay aquellos que únicamente se encargan de dar información general pero fundamentada a los pacientes y por último, los que con fines comerciales, presentan contenidos escuetos. En este trabajo han presentado contenidos e imágenes útiles extraídos de la *www*.

Aunque queda mucho por aprender con respecto a la alergenidad y control de los hongos, día a día se avanza en el campo y no está lejos el momento en que se pueda establecer clara y contundentemente su lugar en la causa y exacerbación de las enfermedades alérgicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas K. A., Lichtman H. A., Pober S. J. 1995. *Inmunología Celular y Molecular*. 2ª ed. Edit. Interamericana McGraw-Hill. España.
2. Agarwal M., Jones R., Yunginger J. 1982. Shared allergenic and antigenic determinants in *Alternaria* and *Stemphylium* extracts. *J Allergy Clin Immunol*. 70:437-444.
3. Arruda L. 1991 ASPF I. A major *A. fumigatus* allergen: Homology to the cytotoxin mitogilin and measurements in spore, mycelia and culture filtrate extract. *J Allergy Clin Immunol*. 87 supp.448.
4. Aukrust L., Borch M. S. 1985. Cross reactivity of moulds. *Allergy*. [Supp];40:57-60.
5. Baeza B. M., Ginebra C. F., Bastarrachea S. G. 1987. Alergia respiratoria inducida por hongos. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 4:214-217.
6. Baeza B. M., Sienna M. J. 1987. Tratamiento del asma aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 44:239-243.
7. Banerjee B., Kurup V., Greenberger P., Hoffman D., Nair D., Fink J. 1997. Purification of a major allergen, Asp f 2 binding to IgE in allergic bronchopulmonary aspergillosis, from culture filtrate of *Aspergillus fumigatus*. *J Allergy Clin Immunol*. 99(6):821-827.
8. Belin L. 1985. Health problems by actinomycetes and moulds in industrial environment. *Allergy*. 40(3):24-28.
9. Bierman P. S., 1996. *Allergy, Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood*. 3ª ed. W. B. Saunders Company. United States of America.
10. Bonifaz T. A. 1990. *Micología Médica Básica*. Méndez Editores. México, D. F.
11. Bunnag C., Dhorraintra B., Plangpatana Panichya A. 1982. A comparative study of the incidence of indoor and outdoor mold spores in Bangkok, Thailand. *Ann Allergy*. 48:333-339.

12. Butcher T. B., O'Neil E. C., Reed A. M., Altman C. L., Lopez M., Lehrer B. S. 1987. Basidiomycete allergy: Measurement of spore-specific IgE antibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 80:803-809.
13. Calderon C., Lacey J., McCartney H. A., Rosas I. 1995. Seasonal and diurnal variation of airborne basidiomycete spore concentrations in Mexico City. *Grana.* 34:260-268.
14. Corey J. 1992. Sinusitis micótica alérgica. *Clínicas Otorinolaringológicas de Norteamérica. Alergia vol. 1.* Interamericana McGraw-Hill. México, D.F.
15. Cosentino S., Pisano P. L., Fadda M. E., Palmas F. 1990. Polen and mold allergy: aerobiologic survey in the atmosphere of Cagliari, Italy (1986-1988). *Ann Allergy.* 65:393-399.
16. Crawford H., Cleveland Jr., Metzger J. 1992. Immunotherapy with pollens and fungi. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 12:39-51.
17. Chapman J. A., Williams S. 1985. Aeroallergens of the southeast Missouri area a report of skin test frequencies and air sampling data. *Ann Allergy.* 24: 411-418.
18. Deards M. J., Montague A. E. 1991. Purification and characterization of a major allergen of *Alternaria alternata*. *Molecular Immunol.* 28:409-15.
19. Dixit A. B., Lewis W. H., Wedner J. 1992. The allergens of *Epicoccum nigrum* Link. I. Identification of the allergens by immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol.* 90:11-20.
20. Ellis F. E. 1989. Asma: terapéutica actual. *Clinicas Pediátricas de Norteamérica. Vol. 5.* Edit. Interamericana. México, D. F.
21. Espitia G. G., Negrete N. C. 1994. Tesis. Identificación de alérgenos fúngicos en el hábitat de pacientes con alergias respiratorias e IgE específicas *in vivo* e *in vitro* frente a los mismos. Facultad de Química, UNAM. México, D. F.
22. Garrison R. A., Robertson L. D., Koehn R. D., Wynn S. R. 1993. Effect of heating-ventilation-air conditioning system sanitation on airborne fungal populations in residential environments. *Ann Allergy.* 74:548-556.
23. Goldstein M., Dvorin D., Dunsky E. 1992. Allergy grand rounds. Allergy *Rhizomucor* sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 3:394-404.
24. González I. M. 1998. Hongos alérgicos y su inmunquímica. Conferencias del Segundo Diplomado en Micología Médica. Fac. de Medicina, UNAM. Tomo II.
25. Gravesen S. 1975. Fungi as a cause of allergic diseases. *Allergy.* 34:135-6.

26. Han S. 1991 The 40 kd allergen of *Candida albicans* is an alcohol deshydrogenase. *J Allergy Clin Immunol.* 87 supp. 327.
27. Herrera T., Ulloa M. 1990. El reino de los hongos. Edit. Fondo de Cultura Económica. México, D. F.
28. Hinson F. W., Moon A. J., Plummer N. S. 1952. Bronchopulmonary Aspergillosis: a review and report of eight new cases. *Thorax.* 7:317-333.
29. Hoffman D., Kozak P., Gillman S., Cummins L., Gallup J. 1981. Isolation of spore specific allergens from *Alternaria*. *Ann Allergy.* 46: 310-316.
30. Holgate S. T., Church M. K., Austen K. F. 1993. Allergy. Edit. Gower Medical Publishing. Londres.
31. Hollaren M., Yunginger J., Offord K., Somers M., O'Connell E., Ballard D., Sachs M. 1991. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med.* 324:359-363.
32. Horner E., Ibanez M. D., Liengswanwong V., Salvaggio J. E. Lehrer B. S. 1988. Characterization of allergens from spores of the oyster mushroom, *Pleurotus ostreatus*. *J Allergy Clin Immunol.* 82:978-986.
33. Hughes J. M., Reed M., Butcher B. T., Lehrer S. B. O'Neil C. E. Antigenic/allergenic relationship among the Fungi imperfecti. *J Allergy Clin Immunol.* 1986; 77: 201.
34. Ibanez M. D., Horner E. W., Liengswangswong V., Sastre J., Lehrer B. S. 1988. Identification and analysis of basidiospore allergens from puffballs. *J Allergy Clin Immunol.* 82:787-795.
35. Karr M. R., Wilson M. R., Anicetti V. R., Lehrer S. B., Butcher B. T., Salvaggio J. E. 1981. An approach to fungal antigen relationships by radioallergosorbent test inhibition. *J Allergy Clin Immunol.* 67:194-198.
36. Lawlor J. G., Fisher J. T. 1988. Manual of allergy and Immunology. 2nd. edit. Little Brown and Company. USA.
37. Lehrer B. S., Lopez M., Butcher T. B., Olson J., Reed M., Salvaggio E. J. 1986. Basidiomycete mycelia and spore-allergen extracts: Skin test reactivity in adults with symptoms of respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 78:478-485.
38. Lei Zang M., Ivan H., Curran P. 1993. Purification and characterization of a high molecular weight antigen from *Cladosporium herbarum*. [Abs.]; *J Allergy Clin Immunol.* 91:273.

39. Licorish K., Novey H., Kozak P., Fairshter R., Wilson A. 1985. Role of *Alternaria* and *Penicillium* spores in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 76:819-825.
40. Lichtenstein L. 1996. Current therapy in Allergy, Immunology and Rheumatology. 15th ed. Mosby. USA.
41. Little S. A., Warner J. O. 1996. Improved diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis with gp66 (formerly antigen 7) of *Aspergillus fumigatus* for specific IgE detection. *J Allergy Clin Immunol.* 98(1):55-63.
42. Longbotton L., Brighton W., Edge G. 1976. Antibodies mediating type I skin test reactions to polysaccharide and protein antigens of *Candida albicans*. *Clin Allergy.* 6:41-49.
43. López M. R., García-Maynez C. A. 1983. Aislamiento de hongos productores de alergias en mercados de la Ciudad de México. *Alergia.* 30:103-108.
44. López M., Salvaggio J., Butcher B. 1976. Allergenicity and immunogenicity of Basidiomycetes. *J Allergy Clin Immunol.* 57:480-488.
45. López R., Méndez J., Hernández F., Castañón R. 1995. *Micología Médica. Procedimientos para el diagnóstico de laboratorio.* Edit. Trillas. México, D.F.
46. López V. K., Reséndiz S. J. 1994. Tesis. IgE total vs. IgE específica frente a *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blatella germanica* y *Prosopis juniflora* en pacientes con rinitis alérgica y/o asma bronquial extrínseco. Facultad de Química, UNAM.
47. Malling H.J., Agrell B., Croner S., Debrorg S., Foucard T., Kjellman M., Koivikko A., Roth A., Weeke B. 1985. Diagnosis and Immunotherapy of mould allergy. *Allergy.* 40:108-114.
48. Marx J, et. al. 1993. Inhaled aeroallergen and store mite reactivity in a Wisconsin farmer nested case-control study. *Am Rev. Respir. Dis.* 47:354-358.
49. Matthiesen F., Olsen M., Lowenstein H. 1992. Purification and partial sequenzation of the major allergen of *Alternaria alternata*. *J Allergy Clin Immunol.* [Abstract]; 89:241.
50. McElhenney T. R., McGovern J. P. 1970. Pssible new inhalant allergens. *Ann Allergy.* 28:467-471.
51. Méndez J.L., Paz M.D., Galindo G.J. Toriz M.J. 1996. Principales alergenos en las enfermedades alérgicas más frecuentes. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas.* 5:5-8.

52. Menzies D., Comtois P., Pasztor J., Nunez F., Hanley J. A. 1998. Aeroallergens and work-related respiratory symptoms among office workers. *J Allergy Clin Immunol.* 1:38-44
53. Metzger W. J., Turner E., Patterson R. 1978. The safety of immunotherapy during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 61:268-272.
54. Middleton E., Reed C. E., Ellis E. F. 1983. Allergy. Principles and practice. Vol I 2nd. Ed. The C. V. Mosby Company USA.
55. Moser M., Cramer R., Brust E., Suter M., Menz G. 1994. Clinical aspects of allergic disease. Diagnostic value of recombinant *Aspergillus fumigatus* allergen I/a for skin test and serology. *J Allergy Clin Immunol.* 93(1):1-11.
56. Nicklas A. R., Bernstein L. I., Blessing-Moore J., Fineman M. S., et. al. 1996. Practice parameters for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 98:1001-1111.
57. Nordvall S. L., Agell B., Maling H. J., Dreborg S. 1990. Diagnosis of mold allergy by RAST and skin prick testing. 65:418-422.
58. Nyholm L., Løwenstein H., Yunginger J. 1983. Immunochemical partial identity between two independently identified and isolated major allergens from *Alternaria alternata* (Alt 1 and Ag 1). *J Allergy Clin Immunol.* 71:461-467.
59. Oehling A. 1995. Alergología e Inmunología clínica. España. 1^a. Ed. Edit. McGraw-Hill-Interamericana de España.
60. O'Hollaren M. T., Yunginger J. W., Offord K. P. 1991. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med.* 324:359-363.
61. Ontiveros C. R., López S.M., Cerino J.R., Garcia C. R. 1995. Aeroalergenos detectados por pruebas cutáneas en niños con alergia respiratoria (asma y rinitis); del sur de la Ciudad de México. *Alergia e Inmunología Pediátrica.* 4:112-116.
62. Ownby D. 1989. Pruebas de alergia: in vivo e in vitro. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica.* Vol. 5. Edit. Interamericana. México, D. F.
63. Paris S., Debeauvais J. P., Prevost M. C., Casotto M., Latgé J. P. 1991. The 31 Kd major allergen of *Alternaria alternata*. *J Allergy Clin Immunol.* 88:902-8.
64. Paris S., Fittin C., Ramírez E., Latgé J., David B. 1990. Comparison of different extraction methods of *Alternaria* allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 87: 941-948.

65. Passareli N., Miranda A. 1949. Study of Rio de Janeiro. *Ann Allergy* 7:16-23
66. Patterson R. (1998). The role of immunotherapy in respiratory allergy diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 101: 403-404.
67. Patterson R. 1985. Allergic diseases. Diagnosis and Management. 3rd ed. J. B. Lippincott Company USA.
68. Paupe J. 1985. La alergia. 1^a. ed. Fondo de Cultura Económica. México, D.F.
69. Peralta A.R. 1992. Tesis. Reactividad cutánea a aeroalergenos en pacientes con alergias respiratorias. Facultad de Química, UNAM.
70. Portnoy J., Pacheco F., Ballam Y., Barnes Ch. 1991. Separation of *Alternaria* into protein and carbohydrate fractions with phenyl Sepharose. *J Allergy Clin Immunol.* 87:789-793.
71. Portnoy J., Pacheco F., Barnes Ch., Upadrashta B., Crenshaw R., Esch R. 1993. IgE mediators, inflammatory mechanism. Selection of representative *Alternaria* strain groups on the basis of morphology, enzyme profile, and allergen content. *J Allergy Clin Immunol.* 91:773-82.
72. Price M. E. 1988. Alergias. Edit. Cúpula/Salud. España.
73. Prince H.E., Meyer G. H. 1976. An up-to date look at mold allergy. *Ann Allergy.* 37:18-25.
74. Ramírez F. W., Olivé P. A. 1988. Estandarización y caracterización de los extractos alérgicos. *Rev. Alergia Mex.* XXXV:93-97.
75. Rantio-Lehtimäki A. 1985. Mould spores and yeasts in outdoor air. *Allergy. [Suppl.];*3(40):17-20.
76. Reed C. E. 1985. What we do and do not about mold allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 76:773-775.
77. Reijula K. E., Kurup V. P., Fink J. N. 1991. Ultrastructural demonstration of specific IgG and IgE antibodies binding to *Aspergillus fumigatus* from patients with aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol.* 87(39):683-688.
78. Rippon W. J. 1990. Tratado de Micología Médica. Ed. Interamericana. México, D. F.
79. Roitt M. I., Male K. D., Scadding K. G., Brostoff M. A. 1994. Inmunología Clínica. España. 2^a. ed. Edit. Mosby/Doyma Libros. España.

80. Rokugo M., Tagami H., Usuba Y., Tomita Y. 1990. Contact sensitivity to *Pityrosporum ovale* in patients with atopic dermatitis. Arch Dermatol. 126(5): 627-632.
81. Salazar M. M., Cueva V. J., Gordillo H. D., Cortés M. F. 1958. La alergia en la teoría y en la práctica. Edit. Francisco Méndez Oteo. México, D.F.
82. Salvaggio J., Aukrust L. 1981. Mold-induced asthma. J Allergy Clin Immunol. 5:327-346.
83. Santilli J., Rockwell W., et. al. 1990. Individual patterns of immediate skin reactivity to mold extracts. Ann Allergy. 40:108-114.
84. Sarrazola S. D., Salas R. M., Segura M.N., Medrano S., Martínez C.S. 1997. Exposición a contaminantes y alérgenos en el niño asmático en comparación con el niño sano. Alergia. 1:13-16.
85. Savolainen J., Viander M., Koivikko. 1990. A. IgE-, IgA- and IgG-antibody responses to carbohydrate and protein antigens of *Candida albicans* in asthmatic children. Allergy. 1990(45): 54-63.
86. Schober G. 1991. Fungi in carpeting and furniture dust. Allergy. 46:639-643.
87. Schwartz H. J. 1978. A comparison of the prevalence of sensitization to *Aspergillus* antigens among asthmatics in Cleveland and Londos. J Allergy Clin Immunol. 62:9.
88. Shazo de R., Swain E. R. 1995. Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. J Allergy Clin Immunol. 96:24-35.
89. Sienna-Monge J. 1987. Hongos ambientales como causantes de alergia. Bol Med Hosp Infant Mex. 44:190-192.
90. Simons E. F. 1989. Rinitis alérgica. Clínicas Pediátricas de Norteamérica. Vol. 5. Edit. Interamericana. México, D. F.
91. Sridhara S. 1990. Immunochemical investigation of allergens from *Rhizopus nigricans*. Allergy. 45(8):577-589.
92. Stites D. P., Terr A. I., Parslow T. G. 1996. Inmunología Básica y Clínica. 8ª. Edición. Edit. El Manual Moderno. México, D.F.
93. Taylor A., Pickering A., Pepys J., Torner-Warwick M. 1976. Respiratory allergy to a factor humidifier containing e.g. *Fusarium*. Clin Allergy. 6:411.
94. Taylor M. L., Longbottom J. L. 1988. Partial characterization of a rapidly released antigenic/allergenic component (Ag 5) of *Aspergillus fumigatus*. J Allergy Clin Immunol. 81(3):548-556.

95. Verhoeff A. P., Winjen J. H., Reenen-Hoekstra E. S., Samson R. A., Strien R. T., Brunekreef B. 1994. Fungal propagules in house dust II. Relation with residential characteristics and respiratory symptoms. *Allergy*. 49:540-547.
96. Vijay H., Young N., Curran I., Copeland D., Bernstein I. 1993. A major antigen of *Alternaria alternata* with potential for safe and effective immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 91:826-828.
97. Weiss K. B. 1990. Seasonal trends in US asthma hospitalizations and mortality. *JAMA*. 263:2323-8.
98. Wenche R. 1989. Important molds in allergy. Ed. Pharmacia. Estocolm, Sweden.
99. Wilckman M., Gravesen S., Nordval SL., Pershagen G., Sundell J. 1992. Indoor viable dust-bound microfungi in relation to residential characteristics, living habits, and symptoms in atopic and control children. *J Allergy Clin Immunol*. 89:752-759
100. www.allergysa.org/mould.htm
101. www.allernet.com
102. www.labs.pec.co.za
103. www.tamingalleries.com/daypollen.html
104. Yunginger J., Jones R., Nesheim M., Geller M. 1980. Studies on *Alternaria* allergens III. Isolation of a mayor fraction (ALT 1). *J Allergy Clin Immunol*, 66:138-147.
105. Yunginger W. J. 1989. Alergenos: adelantos recientes. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica*. Nueva Editorial Interamericana, México, D. F. 5:1063-1076.
106. Zargari A., Schmidt M., Lundberg M., Scheynius A., Whitley P. 1999. Immunologic characterization of natural and recombinant Mal f 1 yeast allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 103:877-84.