

“Asma grave y alergia a hongos”

Juan Fraj Lázaro. Ivonne Tatiana Bríñez Giraldo.

Servicio de Alergología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Antecedentes históricos

En 1698 Floyer describió, por primera vez en la historia documentada de la Medicina, los síntomas en uno de sus pacientes quien había sufrido “un ataque súbito y violento de asma inmediatamente después de bajar a una bodega en donde se fermentaba vino”. Este médico inglés ya postuló la posibilidad de que la exposición a hongos fuera la causa de la crisis grave de asma sufrida por su paciente¹. En 1873, otro médico inglés, Charles Blackley, se autoindujo lo que él llamó un ataque de “catarro bronquial” tras inhalar polvo orgánico de paja enmohecida². En 1924 Cadham describió un caso clínico de asma atribuido a la inhalación de polvo de trigo contaminado de *Puccinia graminis* o roya del trigo, un hongo que produce una enfermedad que afecta a diversos granos de cereales³. En el mismo año Van Leeuwen⁴ observó que el asma era más prevalente en las regiones húmedas de Holanda, en donde la mitad de los pacientes asmáticos mostraban una intradermoreacción positiva a hongos del género *Aspergillus*, *Mucor* y *Penicillium*. En 1928, en Alemania, Hansen demostró un 15 % de sensibilizaciones cutáneas a *Aspergillus* y/o *Penicillium* entre sus pacientes asmáticos y, además, la exposición inhalada a estos hongos reproducía los síntomas⁵. En España, Jiménez-Díaz et al, en 1932, demostraron que, en muchos casos, los hongos eran la causa de la hipersensibilidad al polvo doméstico⁶. Cohen et al⁷ atribuyeron a los colchones, almohadas y muebles blandos, rellenos de algodón y guata, la fuente del “antígeno del polvo doméstico” y comprobaron que la retirada de estos objetos del medio del paciente mejoraba los síntomas en aquellos asmáticos en los que se había demostrado alergia a hongos. En 1930 Bernton trató a uno de sus pacientes asmáticos, alérgico a *Aspergillus fumigatus*, con un extracto acuoso del hongo, subcutáneo, pero las reacciones sistémicas, incluidas agudizaciones graves de asma, obligaron a abandonarlo⁸. La Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA), que no se revisará en este capítulo, se describió, por primera vez, en 1952⁹.

Los hongos como fuente alérgica

Los hongos son una fuente importante de alérgenos, siendo el *Phylum Ascomycota* el que aporta, casi exclusivamente, los pocos géneros de hongos, conocidos, causantes de asma¹⁰. Todos ellos utilizan la dispersión aerotransportada de esporas (conidios) para su reproducción, en concentraciones atmosféricas muy superiores a las observadas con los pólenes anemófilos. Además de las esporas, los micelios y las hifas fragmentadas contienen, igualmente, cantidades importantes de alérgenos. La mayoría de los alérgenos fúngicos son proteínas o glicoproteínas.

Los hongos con influencia clínica en el asma incluyen varias especies de los géneros *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus* y *Penicillium* (Figura 1). Los alérgenos pueden derivar del citoplasma o de la pared celular. Muchos de ellos tienen una función biológica conocida en la síntesis de proteínas o en el metabolismo energético, aunque otros son alérgenos secretores (p.e. proteasas). Muchas de las proteínas y glicoproteínas de origen fúngico se comportan como componentes alérgénicos con reactividad cruzada variable. Sólo una minoría son considerados alérgenos genuinos o específicos de especie. Bowyer et al¹¹ efectuaron un estudio genómico comparativo de alérgenos fúngicos, partiendo de la base de que, dentro del reino de los hongos, varias especies producen una amplia gama de proteínas alérgénicas bien definidas, aunque la gran mayoría de especies fúngicas tengan, a

día de hoy, un potencial alérgénico desconocido. La reciente secuenciación del genoma de varios hongos nos brinda la oportunidad de evaluar la presencia de alérgenos ortólogos en muchos de sus géneros y especies. Para ello Bowyer et al¹¹ estudiaron 22 genomas de hongos y compilaron una base de datos de 82 secuencias de alérgenos. Encontraron que algunas clases de alérgenos ortólogos con alta similitud estructural y secuencial eran ubicuos en numerosos géneros y especies de hongos. Otras clases de alérgenos ortólogos estuvieron peor conservadas estando presentes, sólo, en un reducido número de hongos. Tal es el caso de los alérgenos principales y genuinos Asp f 1 y Alt a 1, presentes, sólo, en *Aspergillus fumigatus* y *Alternaria alternata*, respectivamente. En conclusión, la mayoría de los hongos contienen un gran número de proteínas que

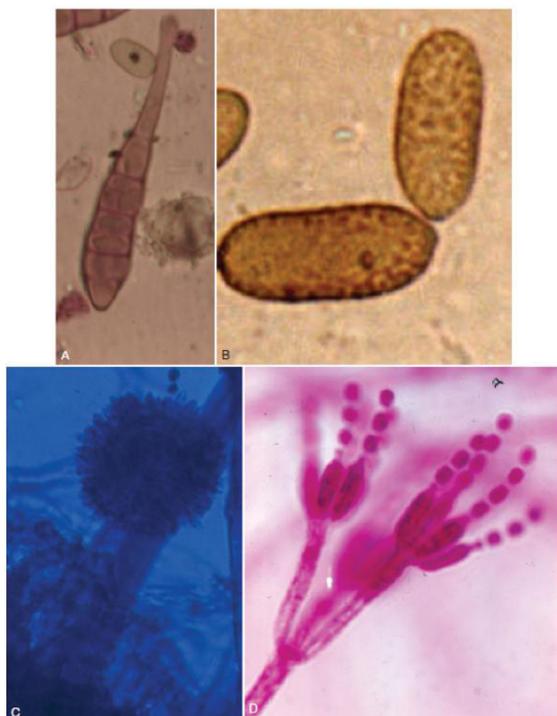


Figura 1. Fotografías de esporas y conidióforos de hongos clínicamente importantes. A) Esporas de *Alternaria*. B) Esporas de *Cladosporium*. C) Conidióforo de *Aspergillus*. D) Conidióforo de *Penicillium*.

se comportan como componentes alergénicos de reactividad cruzada. Enolasas, glutatión-transferasas, proteínas de choque térmico, aldehído-dehidrogenasas, tioredoxinas, serin-proteasas, ciclofilinas, superóxido-dismutasas dependientes de manganeso (Mn-SOD), manitol-dehidrogenasas, aldolasas y proteínas ribosomales son alérgenos comunes, mayoritarios o minoritarios, dependiendo de la especie (Tabla I). Los principales alérgenos de las tres especies clínicamente más importantes incluyen Alt a 1 y 13, Asp f 1, 2, 3, 4, 5, 11, 13, 16, 18, 27 y 34, y Cl h 1, aunque, a día de hoy, se desconoce la función biológica de algunos de ellos (Alt a 1, Cla h 1).

Reactividad cruzada entre hongos

Función biológicaA	lérgenoP	eso molecular
Enolasas	Alta 6,A sp f 22, Cla h 6 , Curl 2, Cynd 22 , Hev b 9 , Penc 22, Rho m 1	46-48k Da
Mn-SOD	Alta 14, Asp f 6, Hev b 10 , Mala s 11, Ole e 5 , Homo sapiens	24-26 kDa
Ciclofilinas	Aspf 11, Asp f 27, Betv 7 , Mala s 6, Psi c 2, Homo sapiens	18-19 kDa
TiorredoxinasA	sp f 28, Fusc 2, Mala s 13, Copc 2, Tria 25 , Zea m 25 , Homo sapiens	13-14 kDa
Manitold ehidrogenasa	Alta 8, Clah 8	28-29 kDa
AldolasasC	la c 14, Penc h 35	36-37k Da
Serina proteasasC	la c 9, Api m 7 , Pol d 4 , Cucm 1 , Clah 9 (vacuolar), Clah 18, Alta 15, Cur l 1, Cur l 4 (vacuolar), Aspf 13, Asp f 18 (vacuolar), Asp n 18 (vacuolar), Asp o 13, Pen b 13, Penc h 13, Penc 13, Pen ch 18 (vacuolar), Trir 4, Trit 4, Rho m 2, Epi p 1	32-38
Aldehído dehidrogenasas	Alta 10, Clah 3	
Proteínas ribosomales (P1)	Clah 12, Alt a 12, Penb 261	1-12 kDa
Proteínas ribosomales (P2)	Clah 5, Alta 5, Aspf 8, Fusc 1, Prud 5 (almendra) , Homo sapiens	11-12 kDa
Proteínas de choque térmico	Alta 3, Aspf 12, Pen c1 9, Mala s 10	80-90 kDa
Proteínas peroxisomalesC	anda 3, Asff 3, Penc 3, Mala f 2,	20-21 kDa

(<http://www.allergen.org/> a 31-12-2016)

Tabla I. Reactividad cruzada entre hongos.

Alergia a hongos y gravedad del asma

Numerosos estudios han relacionado el grado de sensibilización y exposición a alérgenos fúngicos con la gravedad del asma en pacientes asmáticos alérgicos a hongos, observándose, además, variaciones estacionales significativas en el número y gravedad de las exacerbaciones asmáticas en estas poblaciones de pacientes. En un estudio multicéntrico realizado en 15 países del norte y sur de Europa¹², 2.637 adultos jóvenes asmáticos informaron de los meses en los que, habitualmente, sufrieron agudizaciones asmáticas y, a todos ellos, se les practicaron pruebas cutáneas de alergia intraepidérmicas. Mediante ecuaciones de estimación generalizadas se evaluaron las diferencias en los

patrones estacionales en función del tipo de sensibilización alérgica. La sensibilización a ácaros y/o epitelio de gato no se asoció a ningún tipo de variación estacional de las crisis asmáticas. Por el contrario, los asmáticos sensibilizados a *Alternaria* presentaron variaciones estacionales relacionadas con las distintas zonas geográficas. Por ejemplo, en los países del sur de Europa, entre los asmáticos alérgicos a *Alternaria*, el riesgo de sufrir una crisis de asma durante los meses de mayo y junio fue 6 veces superior a la de los asmáticos no alérgicos a *Alternaria* (OR = 6.34) (Figura 2). En un trabajo prospectivo Vicencio et al¹³ comprobaron la prevalencia de sensibilización a hongos entre niños con asma persistente y compararon las características clínicas entre niños sensibilizados y no sensibilizados a hongos, incluida la gravedad del asma, la concentración de IgE sérica total y la función pulmonar. De los 64 niños que participaron en el estudio, en 25 se demostró una clara sensibilización alérgica a uno o más hongos (39%). De estos, a 19 (76%) se les diagnosticó de asma persistente grave, en comparación con 13 de los 39 (33%) niños asmáticos no sensibilizados a hongos (OR = 6.33, IC 95%, p = 0.0014). Es decir, de los 32 niños con asma grave, 19 (59%) fueron alérgicos a uno o más hongos. Paralelamente, la IgE sérica total fue significativamente mayor (p < 0.001) y los parámetros de función pulmonar (FEV1, FEV1/FVC y FEF25-75) fueron significativamente menores en los niños asmáticos sensibilizados a hongos. Finalmente, 8 niños asmáticos sensibilizados a hongos y otros 12 no sensibilizados accedieron a realizarse fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar para estudio de eosinófilos, demostrándose una diferencia significativa a favor de los primeros (5.4% vs 0.7%, p = 0.025). Para los autores de este trabajo la sensibilización a hongos, en niños con asma persistente, se asocia a una mayor gravedad de la enfermedad.

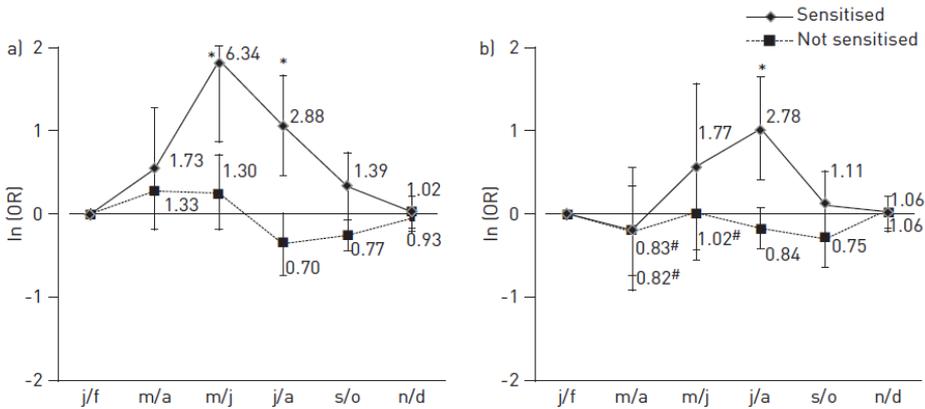


Figura 2. Probabilidades de sufrir una crisis de asma, en periodos bimensuales, entre asmáticos alérgicos a *Alternaria* y no alérgicos a *Alternaria* en a) Sur de Europa, y b) Norte de Europa (modificado de Ref.12).

Hay autores que van más allá y consideran la sensibilización a hongos como un factor de riesgo de asma potencialmente mortal. Algunas investigaciones han intentado relacionar los resultados de las pruebas cutáneas intraepidérmicas para hongos con los

ingresos, por asma, en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Black et al¹⁴ hicieron prick-tests con una batería de aeroalérgenos ambientales, incluyendo hongos (*Alternaria tenuis*, *Cladosporium cladosporoides*, *Helminthosporium maydis* y *Epicoccum nigrum*), epitelio de gato, ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*) y una mezcla de 7 pólenes de gramíneas, a tres grupos de pacientes asmáticos: 1) Pacientes ingresados en UCI; 2) Pacientes que habían recibido tratamiento hospitalario (servicio de urgencias, con/sin ingreso), y 3) Pacientes que únicamente habían precisado tratamiento ambulatorio. De los 37 pacientes ingresados en UCI 20 (54%) mostraron una prueba cutánea positiva a uno o más hongos en comparación con 15/50 pacientes (30%) en cada uno de los otros dos grupos ($p = 0.005$). Por contra, no hubo ninguna diferencia significativa en lo que respecta a la sensibilización al resto de aeroalérgenos (epitelio de gato, ácaros y gramíneas) entre los asmáticos ingresados en UCI y los pacientes de los otros dos grupos. Estos resultados sugieren que la alergia a hongos podría ser un factor de riesgo para ingresar en UCI en pacientes asmáticos. En la misma línea, un trabajo que ya se ha hecho clásico es el de O'Hollaren et al¹⁵. Estos autores, cuyo ámbito laboral abarca el norte del medio oeste norteamericano (Minnesota), fueron conocedores de que la exposición a esporas de *Alternaria alternata*, en esa zona geográfica, es especialmente intensa durante los meses del verano y otoño. Para intentar establecer una probable relación de causalidad entre la sensibilización alérgica a *Alternaria* y la activación de exacerbaciones graves de asma en 11 pacientes jóvenes (11-25 años) que, en el transcurso de una agudización grave, durante los meses de verano y otoño, habían sufrido una parada respiratoria, con resultado de muerte en 2 de ellos, determinaron la frecuencia de sensibilización a este hongo. La presencia de IgE específica para *Alternaria alternata* se comprobó mediante prueba cutánea intraepidérmica e IgE sérica específica. En diez de estos 11 pacientes (91%) se obtuvieron pruebas cutáneas positivas, en comparación con el 31% de los controles ($p < 0.001$). Además, la concentración de IgE específica para *Alternaria* fue alta en los 9 pacientes evaluados. Después de ajustar la variable edad, se encontró que la sensibilización a *Alternaria* se asociaba con un aumento, de casi 200 veces, del riesgo de parada respiratoria en el transcurso de una crisis asmática (OR = 189, IC = 95%).

Otro estudio que aporta evidencias científicas asociando alergia a hongos con agudizaciones asmáticas e ingresos hospitalarios es el de O'Driscoll et al¹⁶. En él los autores investigan la posible relación existente entre la gravedad del asma y la hipersensibilidad a hongos y a otros aeroalérgenos no fúngicos en 181 pacientes asmáticos de 16 a 60 años de edad. Los pacientes se estratificaron en 3 grupos según el número de ingresos hospitalarios por asma sufridos a lo largo de sus vidas (82 nunca habían sido ingresados, 53 habían estado ingresados en 1 ocasión y 46 habían ingresado en 2 ó más ocasiones). A todos se les hicieron pruebas cutáneas de alergia intraepidérmicas con hongos (*Aspergillus*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium* y *Candida*), *Dermatophagoides pteronyssinus*, polen de gramíneas y epitelios de perro y gato. El 76% de los asmáticos con 2 ingresos hospitalarios estuvieron sensibilizados, al menos, a un hongo, en comparación con el 16% de los que nunca habían ingresado y el 19% de los que sólo habían ingresado en una ocasión. Las sensibilizaciones a 2 hongos también fueron mucho más frecuentes entre el grupo de asmáticos con 2 ingresos hospitalarios que en los otros dos grupos (50% vs 5% y 6%; $p < 0.0001$). Además, el número de ingresos se correlacionó con el número y

tamaño de las pápulas (prick-tests) obtenidas con los hongos ($r = 0.60$, $p < 0.0001$). La correlación fue más débil con el número y tamaño de las pápulas obtenidas con el resto de alérgenos ($r = 0.34$). Para los pacientes asmáticos más jóvenes (grupo de 16-40 años) los ingresos hospitalarios alcanzaron su máxima frecuencia durante la estación de máxima esporulación (de julio a octubre), mientras que los ingresos en pacientes > 40 años fueron más frecuentes de noviembre a febrero ($p < 0.02$). Estos resultados confirman, una vez más, los hallazgos encontrados por otros autores, asociando las agudizaciones graves de asma con la sensibilización y exposición a hongos.

Tormentas eléctricas, asma y esporas de hongos

En ocasiones, las tormentas eléctricas se han relacionado, temporalmente, con la aparición de crisis graves de asma, incluso en forma de epidemias, especialmente durante las estaciones de polinización y esporulación¹⁷. Sin embargo, desconocemos los mecanismos precisos que explican este fenómeno. Sea como fuere, las circunstancias meteorológicas asociadas a una tormenta, tales como la inversión térmica, los cambios en la humedad relativa del aire, las variaciones en la concentración de ozono y la velocidad y dirección del viento (Figura 3), pueden exponer al paciente asmático, alérgico a hongos, a un rápido aumento en las concentraciones atmosféricas de esporas que se depositan, fácilmente, en la vías respiratorias inferiores, causando agudizaciones graves de asma¹⁸. Un estudio canadiense, realizado en niños, demostró una asociación significativa entre el número de visitas, por asma, al servicio de urgencias, el número de días con tormenta y las variaciones en los recuentos totales de esporas¹⁹. A lo largo un periodo de casi 3 años, se evaluaron el número de visitas al servicio de urgencias y la concentración total de esporas de hongos en el aire. Durante los 151 días con tormenta, en comparación de los 919 días sin ella, las visitas diarias medias a urgencias aumentaron de 8.6 a 10 ($p < 0.05$), respectivamente, y las concentraciones diarias medias de esporas pasaron de 1.512 a 2.749/m³. En otro trabajo Pulimood et al²⁰ estudiaron un brote de asma epidémica coincidente, en el tiempo, con una tormenta de verano en Derby y Exeter (Reino Unido) el 22 de julio de 2002. Los autores llevaron a cabo un estudio de casos y controles en 26 pacientes que acudieron al Hospital Universitario de Cambridge por agudización asmática después de la tormenta. Los controles fueron 31 pacientes con asma polínica estacional durante el verano (gramíneas). A todos los pacientes se les hicieron pruebas cutáneas de alergia e IgE sérica específica para inhalantes. De los 26 pacientes referidos anteriormente en 23 se demostró sensibilización alérgica a *Alternaria*. Once de los 31 controles describieron haber sufrido alguna crisis de asma en relación con las tormentas eléctricas. De estos 11 controles 10 presentaron sensibilización alérgica cutánea y sérica a *Alternaria*. De los otros 20 controles restantes que no relataron empeoramiento de los síntomas con las tormentas sólo en 4 se pudo demostrar hipersensibilidad a *Alternaria*. De acuerdo con estos resultados, la probabilidad de sufrir una agudización asmática, en el contexto de una tormenta eléctrica de verano, es 9.31 veces superior entre los casos alérgicos a *Alternaria* que entre los controles (OR = 9.31; $p = 0.0008$), 3.91 veces superior entre casos alérgicos a *Cladosporium* (OR = 3.91; $p = 0.017$) y de 63.966 entre casos alérgicos a *Alternaria* ó *Cladosporium* (OR = 63.966; $p < 0.001$) (Tabla II). Los datos aerobiológicos locales demostraron

niveles altos de esporas de *Alternaria* y *Cladosporium* durante la tormenta. Por lo tanto, la hipersensibilidad a *Alternaria* parece ser un predictor convincente de asma epidémica estacional, comportándose como un factor determinante en el asma relacionada con las tormentas eléctricas.

Determinadas variables meteorológicas pueden cambiar, rápidamente, antes y durante las tormentas²¹. El brusco descenso de la temperatura, antes y durante la tormenta (inversión térmica), el incremento de la humedad relativa inmediatamente después, el aumento en la concentración atmosférica de ozono en la horas previas al inicio de la tormenta y las fuertes ráfagas de viento podrían estar relacionadas con el aumento en la concentración y dispersión de las esporas, causantes, en última instancia, de las crisis de asma (Figura 3). La correlación entre las concentraciones de esporas de *Alternaria* y *Cladosporium* en el aire con la temperatura ambiental, las horas de sol y la humedad relativa está bien documentada en la literatura aerobiológica. Sabariego et al²² analizaron el comportamiento estacional e intradiurno de las esporas de *Alternaria* y *Cladosporium* en muestras de aire de la ciudad de Almería (sureste de España), así como la influencia de ciertas variables meteorológicas en la concentración de este tipo de esporas. Para ello efectuaron, durante un periodo de 4 años (1998-2001), un muestreo aerobiológico utilizando un captador volumétrico de esporas tipo Hirst. Si bien se detectaron esporas durante todo el año, las concentraciones significativamente más altas se alcanzaron de mayo a octubre. Los patrones diarios de estos taxones reflejaron una presencia similar de esporas durante las 24 horas del día. Las correlaciones mostraron una asociación positiva con la

		Cases	Control subjects	Odds ratio (95% CI)	P value
<i>Alternaria</i> species	Positive	23	14	9.31 (2.31-37.6)	.0008
	Negative	3	17		
<i>Cladosporium</i> species	Positive	16	9	3.91 (1.29-11.84)	.017
	Negative	10	22		
<i>Cladosporium</i> or <i>Alternaria</i> species	Positive	26	14	63.966 (3.58-1143.9)	<.0001
	Negative	0	17		

Tabla II. Sensibilización alérgica a *Alternaria*, *Cladosporium* o ambos (prick-tests e IgE específica) en casos y controles y probabilidades de desarrollo de asma en relación con las tormentas eléctricas.

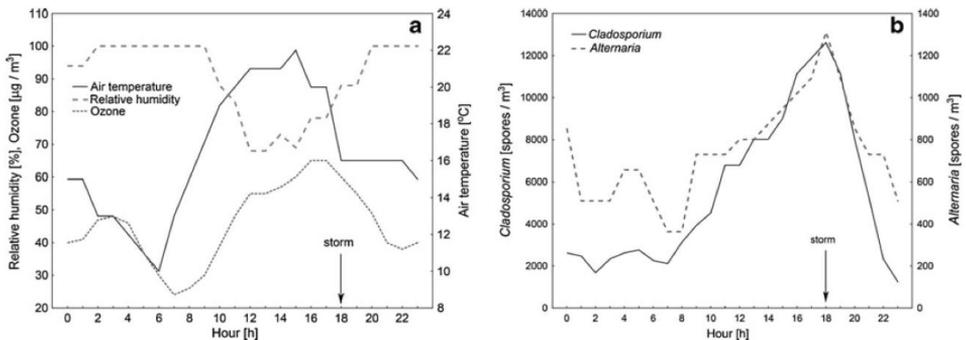


Figura 3. Cambios en las variables meteorológicas (a) y concentraciones horarias de esporas de *Alternaria* y *Cladosporium* (b) en un día de tormenta de verano (modificado de Ref. 21).

temperatura, las horas de sol y la lluvia acumulada, pero negativa con las precipitaciones diarias. En lo que respecta a la velocidad del viento, Lin et al²³ demostraron una correlación negativa entre las concentraciones de esporas fúngicas y la velocidad del viento cuando este es < 5 m/s. Por el contrario, las concentraciones van incrementándose, progresivamente, conforme la velocidad del viento va aumentando a partir del umbral de 5 m/s. Por otro lado, las turbulencias de viento incrementan la liberación de conidios fúngicos, elevan esporas sedimentadas y las resuspenden en el aire, de ahí que las concentraciones de esporas, durante ciertas tormentas, puedan llegar a duplicar o triplicar los niveles basales de días no ventosos²⁴.

Patogénesis

No sabemos por qué los alérgenos de origen fúngico tienden a causar un tipo de alergia respiratoria más grave que otros alérgenos comunes, hasta el punto que, para algunos autores, el asma asociada con hipersensibilidad a hongos y, más concretamente, a *Alternaria*, identificaría a un fenotipo particular de asma²⁵. Los hongos son muy ubicuos en el ambiente, siendo constante la exposición respiratoria a sus esporas aerotransportadas. Aunque podemos encontrar multitud de hongos aerovagantes, los más comunes e importantes en el campo de la alergia respiratoria pertenecen al *Phylum Ascomycota*, que incluye diversos géneros (*Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Fusarium*, *Trichophyton* y *Stachybotrys*) y, sobre todo, la familia Pleosporaceae que engloba géneros tan importantes como *Alternaria*, *Ulocladium*, *Curvularia*, *Epicoccum*, *Stemplylum*...). Todos los hongos de esta familia son capaces de sintetizar y liberar un alérgeno fundamental en el campo de la alergia respiratoria: Alt a 1. Por lo tanto, debemos considerar a Alt a 1 como un alérgeno genuino y altamente específico, no de especie, sino de toda la familia Pleosporaceae. Además de ser una fuente muy importante de alérgenos causantes de reacciones alérgicas locales, IgE medidas, una característica notable de muchos hongos es su capacidad de colonizar las vías respiratorias. Desde ahí, los hongos pueden liberar proteasas, ribotoxinas-mitogilinas, tiorredoxinas, ciclofilinas, proteínas ribosomales, etc, que pueden activar las células del epitelio respiratorio. Una vez activadas producen grandes cantidades de alarminas (IL-25, IL-33 y TSLP) que, a su vez, activan a las células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2), productoras de grandes cantidades de IL-4, IL-5 e IL-13²⁶, responsables últimas de la intensa inflamación eosinofílica bronquial.

Básicamente, los alérgenos fúngicos pueden agruparse en unas pocas categorías funcionales: Proteasas, glicosidasas, proteínas de respuesta al estrés oxidativo y enzimas involucradas en la neoglucogénesis. Existen otras funciones biológicas menos relevantes e, incluso, en algunos de ellos no se conoce, actualmente, su función biológica (p.e. Alt a 1). Los dos primeros grupos (proteasas y glicosidasas) son enzimas secretados que ejercen un efecto directo sobre el huésped. Los dos últimos (proteínas de respuesta al estrés oxidativo y enzimas involucradas en la neoglucogénesis) influyen en los fenómenos de germinación de las esporas en condiciones ambientales hostiles. A este respecto, Green et al²⁷, en un bonito trabajo, comprobaron la expresión de alérgenos en 11 géneros de hongos (*Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus fumigatus*, *Botrytis cy-*

nerea, *Epicoccum nigrum*, *Exserohilum rostratum*, *Penicillium chrysogenum*, *Stemphylium botryosum*, *Curvularia lunata*, *Trichoderma viride* y *Bipolaris spicifera*), antes y después de la germinación, mediante inmunoensayo, utilizando un pool de sueros de pacientes alérgicos a hongos. La germinación de las muestras de esporas se consiguió mediante incubación a temperatura ambiente y alta humedad durante 48 horas. Para 9 de los 11 géneros, entre el 5.7 % y el 92 % de las esporas expresaron alérgenos antes de la germinación. No lo hicieron las esporas de *Penicillium* y *Trichoderma*. Después de la germinación, todos los géneros de hongos expresaron alérgenos en sus hifas. Ocho de las 11 especies mostraron un aumento significativo en la expresión de alérgenos detectables después de su germinación. Por lo tanto, el incremento en la expresión de alérgenos después de la germinación podría ser una característica común de muchas especies de hongos alérgicos. Trasladado este hallazgo al epitelio respiratorio humano, en donde los hongos colonizadores encuentran magníficas condiciones de temperatura y humedad, la germinación sería relativamente fácil. Una vez producida, las proteínas alérgicas, fundamentalmente las proteasas, serían liberadas en grandes cantidades para entrar en contacto con el epitelio respiratorio²⁸.

Conclusiones

Las pruebas actuales que relacionan la gravedad del asma con el grado de exposición a hongos en pacientes asmáticos son sólidas. Diversos estudios clínicos y epidemiológicos han asociado la alergia a hongos, fundamentalmente *Alternaria* y *Cladosporium*, con el desarrollo, persistencia y gravedad del asma. Es más, algunos autores sugieren la existencia de un fenotipo especial de asma grave en enfermos asmáticos sensibilizados a *Alternaria*. Es posible que esta asociación asma grave/alergia a hongos sea la sinergia de una colonización de las vías respiratorias por las propias esporas, con posterior germinación y de una respuesta inmunológica exagerada, IgE mediada, frente a alérgenos fúngicos, y de ILC2 estimuladas por alarminas producidas, a su vez, por el epitelio respiratorio activado por proteasas fúngicas. La brusca modificación de determinadas variables meteorológicas durante las tormentas de verano pueden ser la causa del aumento en la concentración y diseminación de esporas, desencadenantes de las crisis de asma que aparecen durante ciertas tormentas, en ocasiones en forma de epidemia.

Bibliografía

1. Floyer J. A treatise of the asthma. 1.698; pp 74.
2. Blackley C. Experimental researches on the causes and nature of Catharrus aestivus (hay fever or hay asthma). London, Balliere, Tindall & Cox, 1.873.
3. Cadham FT. Asthma due to grain rusts. JAMA 1924; 83:27- 30.
4. Van Leeuwen WS. Bronchial asthma in relation to climate. Proc Roy Soc Med 1.924; 17:19-22.
5. Hansen K. Uber. Schimmelpilz-asthma. Verhandl Deutsch Gesellsch Inn Med 1.928; 40:204-7.
6. Jiménez-Díaz C, Sánchez-Cuenca B, Puig J. Climatic asthmas. J Allergy 1.932; 3:396-403.
7. Cohen MB, Cohen S, Hawver K. Further observations on the nature of the house dust antigen. J Allergy 1.939; 10:561-5.
8. Bernton HS. Asthma due to a mold-*Aspergillus fumigatus*. JAMA 1930; 95:189-92.
9. Hinson KFW, Moon AJ, Plummer NS. Broncho-pulmonary aspergillosis. A review and a report of eight new cases. Thorax 1952; 7:317-33.
10. Cramer R. Structural aspects of fungal allergens. Semin Immunopathol 2015; 37:117-21.
11. Bowyer P, Fraczek M, Denning DW. Comparative genomics of fungal allergens and epitopes shows widespread distribution of closely related allergen and epitope orthologues. BMC Genomics 2006; 7:251-65.
12. Cánova C, Heinrich J, Antó JM et al. The influence of sensitisation to pollens and moulds on seasonal variations in asthma attacks. Eur Respir J 2013; 42:935-45.
13. Vicencio AG, Santiago MT, Tsirilakis K et al. Fungal sensitization in childhood persistent asthma is associated with disease severity. Pediatr Pulmonol 2014; 49:8-14.
14. Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. Allergy 2000; 55:501-4.
15. O'Hollaren MT, Yunginger JW, Offord KP et al. Exposure to an aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. N Engl J Med 1991; 324:359-63.
16. O'Driscoll BR, Hopkinson LC, Denning DW. Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. BMC Pulm Med 2005; 5:4-13.
17. Taylor PE, Jonsson H. Thunderstorm asthma. Curr Allergy Asthma Rep 2004; 4:409-13.
18. Grinn-Gofro A, Strzelczak A. Changes in concentration of *Alternaria* and *Cladosporium* spores during summer storms. Int J Biometeorol 2013; 57:759-68.
19. Dales RE, Cakmak S, Judek S et al. The role of fungal spores in thunderstorm asthma. Chest 2003; 123:745-50.
20. Pulimood TB, Corden JM, Bryden C et al. Epidemic asthma and the role of the fungal mold *Alternaria alternata*. J Allergy Clin Immunol 2007; 120:610-7.
21. Grinn-Gofro A, Strzelczak A, Wolski T. The relationships between air pollutants, meteorological parameters and concentration of airborne fungal spores. Environ Pollut 2011; 159:602-8.
22. Sabariego Ruiz S, Díaz de la Guardia Guerrero C, Alba Sánchez F. [Aerobiological study of *Alternaria* and *Cladosporium* conidia in the atmosphere of Almería (SE Spain)]. Rev Iberoam Micol 2004; 21:121-7.
23. Lin WH, Li CS. Associations of fungal aerosols, air pollutants, and meteorological factors. Aerosols Sci Technol 2000; 32:359-68.
24. Dabrera G, Murray V, Emberlin J et al. Thunderstorm asthma: an overview of the evidence base and implications for public health advice. QJM 2013; 106:207-17.
25. Plaza V, Serrano J, Picado C et al. Características clínicas de las crisis de asma de riesgo vital en los pacientes sensibilizados a *Alternaria alternata*. Med Clin (Barc) 2003; 121:721-4.

-
26. Doherty TA, Broide DH. Airway innate lymphoid cells in the induction and regulation of allergy. *Allergol Int* 2019; 68:9-16.
 27. Green BJ, Mitakakis TZ, Tovey ER. Allergen detection from 11 fungal species before and after germination. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:285-9.
 28. Hiraishi Y, Yamaguchi S, Yoshizaki T et al. IL-33, IL-25 and TSLP contribute to development of fungal-associated protease-induced innate-type airway inflammation. *Sci Rep* 2018; 8:18052.