

***Sensibilidad cutánea a hongos ambientales y estudio de la microbiota
nasal de pacientes con alergias respiratoria
Cutaneous sensibility to environments fungus and nasal mycobiota study
in respiratory allergic patients***

Omar Herrera Barrios^I, Ileana Paneque Rodríguez^{II}, José S. Rodríguez Canosa^{III}, Mercedes Jiménez Martínez^{IV}, Larisa Otero Heredia^V, Nardelis Ruíz Torres^{VI}, Laila Y Guedes Vidal^{VII}, Yolanda Martínez Ayala^{VIII}, Nirtza E Suárez Navarro^{IX}, Lisandra Linares Luna^X.

I Especialista de II Grado en Medicina Interna y Alergología. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Máster en Ciencias. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas La Habana, Cuba.

II Licenciada en Microbiología. Instructora. Máster en Ciencias. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

III Médico Especialista Medicina General Integral y de II Grado en Alergología. Profesor Auxiliar. Máster en Ciencias. Hospital Calixto García Iñiguez. La Habana, Cuba.

IV Especialista de II Grado en Alergología. Hospital Pediátrico William Soler. La Habana, Cuba.

V Lic. Enfermería. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

VI Licenciada en Enfermería. Clínica 43. La Habana, Cuba.

VII Licenciada en Microbiología. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas La Habana, Cuba.

VIII Lic. Microbiología, Hospital Pediátrico William Soler. La Habana, Cuba.

IX. Especialista de I Grado Microbiología. Máster en Ciencias Hospital Pediátrico William Soler. La Habana, Cuba.

X Técnica en Inmunoalergia. Hospital Pediátrico William Soler. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción. La presencia de hongos en las vías respiratorias puede provocar en personas susceptibles, diversas manifestaciones alérgicas. Se pretende analizar la distribución de las especies fúngicas aisladas de la mucosa nasal de pacientes alérgicos respiratorios y las pruebas cutáneas de alérgenos fúngicos, además de establecer la relación entre los hongos aislados y la sensibilidad a los mismos. **Métodos.** Pruebas cutáneas a hongos ambientales y cultivo de micobiota nasal. Estudio realizado a 186 pacientes alérgicos respiratorios. **Resultados.** Del total de pacientes con clínica de asma, rinitis o ambas, se obtuvieron pruebas cutáneas de *Prick test* positivas a hongos, en 135 de ellos (72,6 %) con una polisensibilización en 73 (54 %), siendo entre los alérgenos los de *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum* y *Alternaria tenuis*, la reactividad cruzada de mayor relevancia (59,6 %). El cultivo resultó positivo en 144 muestras nasales (77 %) para una coincidencia de 26 (18 %) en crecimientos de hongos ambientales. El género predominante fue *Aspergillus spp.* (47 %). **Conclusiones.** El estudio de la micobiota nasal es una prueba que debe interpretarse, junto con las pruebas cutáneas, para el diagnóstico de enfermedades alérgicas por hongos ambientales, teniendo en cuenta su importancia para el control epidemiológico en la exposición a hongos.

Palabras clave: *alergia*, hongos alérgicos, micobiota nasal, *Aspergillus Penicillium*, *Acremonium*.

ABSTRACT

Introduction. The presence of fungi in the respiratory tract can cause allergic manifestations in susceptible persons. They try to analyze the distribution of fungal species isolated from the nasal mucosa of allergic respiratory patients sensitized to fungal allergens and their relationship to skin tests. **Methods.** Nasal mycobiota study of 186 respiratory allergic patients with positive skin tests for environmental fungi. **Results.** Of the total number of patients with clinical symptoms of asthma, rhinitis or both, prick skin tests were obtained in 135 of them (72,6 %) with a polysensitization in 73 (54 %). Of *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum* and *Alternaria tenuis*, the most relevant cross-reactivity (59,6 %). The culture was positive in 144 nasal samples (77 %) for a coincidence of 26 (18 %) in growths of environmental fungi and bacteria. The

predominant genus was *Aspergillus* spp. (47%)

Conclusions. The study of the nasal mycobiota is a test that should be interpreted, together with the skin tests, for the diagnosis of allergic diseases by environmental fungi, taking into account their importance for the epidemiological control in the exposure to fungi.

Key words: allergy, allergenic fungi, nasal mycobiota, *Aspergillus* *Penicillium*, *Acremonium*.

INTRODUCCIÓN

La exposición fúngica es un hecho diario de la existencia humana, considerado el primer paso de un complejo mecanismo de respuesta que tiene el cuerpo, a la sensibilización como fenómeno central en el paciente alérgico y que puede tener como resultado el inicio de una enfermedad¹.

Los hongos ambientales al igual que los ácaros y el polen, son considerados como aeroalérgenos. Su capacidad para activar el sistema inmune no solo depende de su antigenicidad, sino de factores como el transporte, depósito en las mucosas de la vía aérea superior de un huésped susceptible y el tiempo de exposición a un ambiente predominante de esporas.

En dependencia del tamaño de los conidios, se pueden identificar diferentes sitios de depósito en el tracto respiratorio,^{2,3} los mayores de 7 μm como: *Cladosporium*, *Coprinus*, *Curvularia* y *Bipolaris*, pueden ser aislados en la nariz principalmente en pacientes con pólipos nasales y rinosinusitis fúngica. En pacientes con asma no controlada y de pacientes con empeoramiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se aíslan de la tráquea, los bronquios y bronquiolos, fragmentos de los géneros *Aspergillus*, *Penicillium* y *Cladosporium* con tamaños de 3-7 μm . En estos pacientes también se ha podido identificar fragmentos menores de 3 μm , de *Aspergillus* y *Penicillium*^{4,5} depositados en los alveolos.

La alergia fúngica, con manifestaciones respiratorias, afecta a un gran número de personas portadoras de asma severa y rinitis.^{6,7} Sin embargo el aislamiento de alguna especie fúngica en la mucosa nasal de un paciente sensibilizado, no significa que sea directamente la causa de la alergia respiratoria que padezca.

Las manifestaciones clínicas, la determinación de un elevado número de eosinófilos en la citología de la mucosa nasal o la determinación de citocinas IL4 e IL5 en lavados nasales, además de la determinación a través de las pruebas cutáneas (PC) de sensibilidad inmediata (*Prick Test*) para antígenos fúngicos, son los criterios disponibles, para establecer la posible relación causal de los hongos ambientales y la alergia respiratoria.

A diferencia de los procesos infecciosos, los componentes fúngicos no necesitan ser viables para provocar una reacción alérgica; la infección solamente puede ser causada por las células fúngicas viables.^{6, 8-16}

Existen formas clínicas diferentes en la presentación de las alergias a los hongos¹⁷ entre las que podemos citar, traqueítis y traqueo bronquitis IgE mediada¹⁸, Miosis Broncopulmonar Alérgica y Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (MBPA/ABPA),^{19,20} Neumonitis por hipersensibilidad,^{21,22} Rinitis y Rinoconjuntivitis IgE mediada,^{23,24} Poliposis nasal,^{25,26} Rinosinusitis Fúngica Alérgica o Eosinofílica,²⁷⁻³⁰ Asma IgE mediada y en especial el Asma Severa con Sensibilización Fúngica (ASFS).³¹⁻⁴²

En la práctica médica, ante el aislamiento de un hongo en la vía respiratoria, es importante definir, cuál es la clasificación clínica del paciente hospedero: definiendo que se trata de una alergia fúngica, si el paciente presenta evidencia de la reacción inflamatoria inmunológicamente mediada ante un hongo, registrándose el daño tisular, aún, cuando demostrar y documentar el daño del tejido sea difícil a veces.^{38,43, 44-49}

De otra manera, se encontrará ante la sensibilización o la colonización fúngica, siendo la sensibilización, la respuesta inmunológicamente mediada para un hongo, sin pruebas de inflamación o daño de tejido, documentándose con la identificación de la IgE fúngica-específica o, de igual manera, a través de las pruebas cutáneas (*Prick Test*) solamente. Mientras, que la colonización sigue los criterios de aislamiento positivo de una especie fúngica, en dos o más cultivos de muestra respiratoria nasal, y en ausencia de síntomas respiratorios importantes, sin evidencia de MBPA o ABPA.⁵⁰

Se reconoce que las Pruebas cutáneas PC (PT y el Test intradérmico) es un estudio clínico económico, que ofrece resultados rápidos, positivamente tolerado por los pacientes y tiene un valor pronóstico negativo alto (95 %), aunque pudieran estar condicionada su exactitud y confiabilidad por la calidad

de los extractos alergénicos fúngicos empleados y el cumplimiento de los requisitos previos a su realización.⁵¹⁻⁶⁰

El objetivo de este estudio es analizar la distribución de las especies fúngicas aisladas de la mucosa nasal, de pacientes alérgicos respiratorios y las pruebas cutáneas de alérgenos fúngicos, además de establecer la relación entre los hongos aislados y la sensibilidad a los mismos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de una serie de 186 pacientes que presentaban una clínica de rinitis, asma o ambas con diferentes grados de severidad.

Sujetos. Pacientes con alergia respiratoria atendidos en consulta: 108 y 78 individuos hembras y varones respectivamente. La edad de la población estudiada oscilaba entre 1-70 años, todos residentes en el área metropolitana de La Habana. A todos los participantes, o a sus representantes, se les informó de la naturaleza y objetivos del estudio y se hizo constar su participación voluntaria.

Procedimientos. El diagnóstico de alergia se realizó por medio la evaluación clínica y aplicando pruebas cutáneas (*prick test*) con extractos alergénicos fúngicos a concentración de 20 000 UB/ml de los géneros *Alternaria tenuis*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Penicillium notatum*, *Cladosporium herbarum* (*hormodendrun*) y *Fusarium comorum*.

Se excluyeron los pacientes que se encontraban febriles o en crisis de agudización de su enfermedad alérgica, con antecedentes conocidos de comorbilidades crónicas cardiovasculares, neoplásicas, pulmonares no alérgicas, con dermatografismos o eccema, tratamientos antihistamínicos, esteroides e inmunosupresores sistémicos por lo menos tres días antes de la PC, así como a quienes se habían aplicado esteroides locales, en los sitios de posibles punturas, al igual los que tuviesen diámetros del habón > de 3 mm en la prueba control negativo y quienes presentaron pruebas de alergia positiva a uno o más aeroalérgenos perennes de pólenes o ácaros.

Para obtener las muestras de la mucosa nasal, se mantuvo la cabeza del sujeto inclinada hacia atrás y se introdujo un escobillón estéril en ambas coanas, penetrando un mínimo de 15 mm y rotándolo con suavidad para

conseguir una muestra representativa. Las muestras fueron sembradas en agar *Sabouraud* con cloranfenicol (*bioMérieux SA*, Francia) e incubadas a $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ durante un período de dos semanas, observándose diariamente.

Para la identificación de los hongos filamentosos se realizaron, en primer lugar, resiembras en agar papa dextrosa (*Merck*, Alemania), identificándose posteriormente mediante un examen microscópico, siguiendo las claves dicotómicas descritas en textos especializados^{9, 61-63}.

Las levaduras aisladas fueron sembradas en medio Cromocen CNDF (BIOCEN; La Habana, Cuba²⁵). La identificación final se obtuvo mediante la prueba de asimilación de azúcares API 20 *Caux* (*Auxacolor*, Francia).

Análisis estadístico. Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Para el análisis estadístico se consideró, la presencia de la especie aislada en cada una de las placas, independientemente del número total de colonias.

RESULTADOS

De los 186 pacientes con clínica de asma, rinitis o ambas, se obtuvieron pruebas cutáneas de *Prick test* positivas a hongos, en 135 de ellos (72,6 %), obteniéndose además cultivos nasales positivos (aislamiento fúngico) en 144 de los pacientes (77 %). (Tabla 1)

Tabla 1. Correlación de los síntomas clínicos con las pruebas cutáneas y el crecimiento de hongos en el cultivo nasal.

Método diagnóstico	No.		
Pacientes con Síntomas Clínicos (+)	186		
Pruebas Cutáneas (+) a Hongos.	135	72,6%	($p < 0,05$)
Polisensibilizados	73	54 %	
Monosensibilizados	62	46 %	
Crecimiento de hongos (+) exudado nasal.	144	77 %	($p < 0,05$)

Fuente: Servicio de Alergología CIMEQ/ Hospital Pediátrico Docente Willian Soler. Cuba.

Los pacientes que presentaron monosensibilización cutánea, lo hicieron frente a: *Penicillium notatum* (17) para (27,4 %), *Alternaria tenuis* (8) para (12,9 %), *Cladosporium herbarum* (4) para (6,4 %), *Candida albicans* (2) para (3,3 %) *Aspergillus fumigatus* (30) para (48,4 %) y *Fusarium comorum* (1) para (1,6 %). (Figura1)

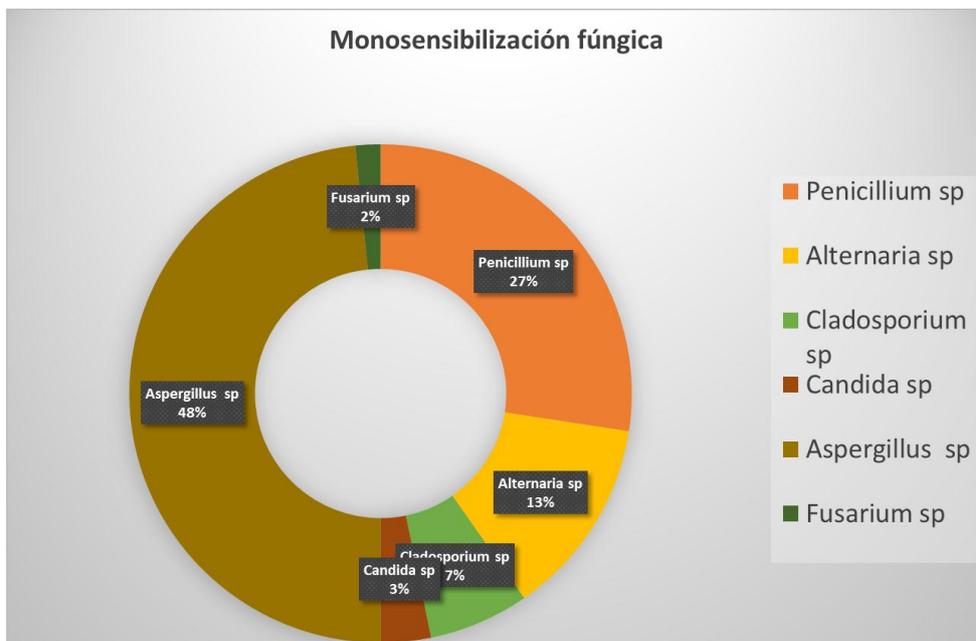


Figura 1. Monosensibilización a hongos ambientales en pruebas cutáneas.

Fuente: Laboratorio microbiológico CIMEQ/ Hospital Pediátrico Docente William Soler. Cuba.

Del total de cultivos de mucosa nasal positivos 144,(77 %), el género predominante fue *Aspergillus spp.*(47 %) seguido de *Penicillium spp* (12 %) y hongos con micelio estéril (11 %) de las muestras obtenidas en estos pacientes. (Tabla 2)

Tabla 2. Distribución de especies fúngicas identificadas en cultivo nasal de pacientes alérgicos respiratorios.

Especie aislada	Especies(n=11)	
	n	%
<i>Acremonium spp.</i>	6	3
<i>Alternaria spp.</i>	3	1
<i>Aspergillus sp.</i>	22	10
<i>Aspergillus flavus.</i>	46	22
<i>Aspergillus niger.</i>	28	13
<i>Aspergillus fumigatus.</i>	4	2
<i>Basidiomyceto.</i>	4	2
<i>Candida spp</i>	9	4
<i>Cladosporium spp.</i>	13	6
<i>Curvularia spp</i>	7	3
<i>Chrysonillia spp</i>	3	1
<i>Fusarium spp.</i>	3	1
<i>Mucor spp.</i>	4	2
<i>Ochrochonis spp.</i>	3	1
<i>Penicillium spp.</i>	25	12
<i>Torula spp.</i>	4	2
Hongo hialino. Micelio estéril	23	11
Hongo dematáceo. Micelio estéril	3	1

Fuente: Laboratorio microbiológico CIMEQ/ Hospital Pediátrico Docente Willian Soler. Cuba.

En general, el 63,1 % de los hongos aislados pertenecían a uno de los siguientes géneros: *Aspergillus*, *Acremonium*, *Penicillium*, *Alternaria* y *Candida*. Se identificaron 18 especies diferentes, pertenecientes a 15 géneros. La especie más frecuente en pacientes alérgicos fue *Aspergillus flavus* (22 %).

En Cuba, donde el Asma afecta el 9,8 % de la población general, no se cuenta con estudios de identificación de especies fúngicas de micobiota nasal de pacientes alérgicos respiratorios, y su relación con las pruebas cutáneas.^{64, 65}

En un estudio realizado en 100 niños de una escuela de la enseñanza primaria en un municipio de La Habana, se encontró mayor sensibilización al hongo

Penicillium, aunque sin asociación con la presencia de enfermedades atópicas.^{4,66}

Se obtuvieron cultivos mixtos de más de un género; las asociaciones más frecuentes fueron *Cladosporium* y *Aspergillus*, así como *Cladosporium* y *Penicillium*.

DISCUSIÓN

Los hongos más frecuentemente involucrados en la rinosinusitis y asma son *Alternaria*, *Aspergillus*, *Candida*, *Mucor*, *Penicillium* y *Cladosporium*,⁶⁵ particularmente *A. alternata* y *C. herbarum*, que constituyen un factor de riesgo para el asma severa.⁶⁷

Existen estudios, que demuestran la asociación entre el aumento de los niveles atmosféricos de esporas fúngicas y el incremento de asistencia a niños con asma, en servicios de urgencias. Estas esporas son, en parte, responsables de las exacerbaciones del asma infantil.⁶⁸

También se ha demostrado, que durante los meses en los que el número de hongos ambientales es más alto, se incrementan los ingresos por asma.⁶⁹

Los hongos que se encuentran en la mucosa, liberan productos antigénicos que en sujetos atópicos pueden causar sensibilización y determinar el desarrollo de rinitis e, incluso, asma alérgica. De ahí el interés por conocer la microbiota fúngica nasal en sujetos alérgicos.

Los hongos ambientales poseen una importante capacidad alergénica y en sujetos atópicos pueden provocar asma y rinitis.⁷⁰ Se plantea que aproximadamente el 5 % de la población puede presentar síntomas de alergia a hongos a lo largo de su vida, de ahí la importancia de conocer cuáles son los alérgenos sensibilizantes y establecer la relación entre la exposición y la posibilidad de desarrollar un proceso alérgico.

En un estudio realizado en Cuba, en ambiente atmosférico de La Habana, se encontró que el género viable más abundante y frecuente fue *Cladosporium*, seguido de *Aspergillus*, *Penicillium*, *Curvularia*, *Fusarium* y *Alternaria*. Mientras que en ambientes interiores los géneros *Aspergillus*, *Cladosporium* y *Penicillium* fueron los más abundantes en cuanto a unidades formadoras de colonias.⁷⁰

Estos estudios que se realizan en Cuba, revisten especial importancia para la interpretación de los resultados obtenidos. Encontramos coincidencia en cuanto al género encontrado *Aspergillus*; esto evidencia la posible exposición de los pacientes, a ambientes con altas concentraciones de esporas fúngicas, o por tiempo prolongado que culmina con la colonización de la nariz.

Un estudio cubano de evaluación de la sensibilización a hongos, en escolares con enfermedades atópicas,⁷² encontró *Penicillium*, como el género que mostró más sensibilizaciones, lo que se comportó de manera desigual con trabajos antes presentados por otros autores, en estudios similares en México; este hecho reafirma el conocimiento en cuanto a la diferente composición fúngica del aire y su relación con las condiciones climatológicas y geográficas de cada región o país.⁷³

En aquel trabajo se encontró que la sensibilización a *Aspergillus*, *Penicillium* y *Alternaria*, fue en ese orden, más frecuente que al resto de alérgenos empleados, lo cual al compararlo con este estudio, difiere en los resultados.

Estudios similares fueron realizados por Mitsuhiko y colaboradores⁷⁴ para comparar la presencia de hongos ambientales y la sensibilización, en niños alérgicos, mediante la determinación de IgE específica.

La puerta de entrada nasal para las esporas fúngicas, debería reflejar la composición fúngica atmosférica dominante. Si se inhalan los hongos, quedan atrapados en las fimbrias de la nariz, poniéndose así en contacto directo con la mucosa nasal. En pacientes alérgicos, el factor mecánico del uso de pañuelos para la rinitis, puede influir en el arrastre de las partículas de hongos inhalados. En el presente estudio, los hongos aislados coinciden con los géneros encontrados en mayor proporción por los autores Almaguer y Rojas en estudios en ambientes externos e internos,⁷⁸⁻⁸⁰ lo cual reafirma la relación existente entre la composición del aire que respiramos y el ambiente que nos rodea en los sitios de mayor exposición.

A pesar de que se identificaron un total de 15 géneros diferentes, los hongos aislados con más frecuencia en orden decreciente fueron *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium* y *Candida*, que se encuentran entre los que más frecuentemente producen alergias respiratorias.⁷⁵

Los datos comunicados por la Nova Acta Científica Compostelana⁷¹ señalan que las esporas predominantes en exteriores de la ciudad de La Habana

durante el año 2010 a octubre 2012, correspondieron en género más abundante y frecuente a *Cladosporium*, seguido de *Aspergillus*, *Penicillium*, *Curvularia*, *Fusarium* y *Alternaria*. Los dos primeros (*Aspergillus* y *Penicillium*) predominaron durante la estación lluviosa (mayo-octubre) del 2010 y 2011 respectivamente. Las concentraciones de *Alternaria* y *Fusarium*, fueron superiores, con máximas mensuales en abril y febrero, hechos que demuestran que las condiciones climáticas determinan la variabilidad y concentración atmosférica de hongos anemófilos, que pueden determinar la aparición temporal de alergia en pacientes atópicos.

Contrasta el hecho de que la mayoría de las alergias respiratorias con sensibilización fúngica asociada reportadas, son por *Alternaria* y que ésta sólo se aisló en tres muestras de sujetos alérgicos (1 %). La mayoría de los pacientes alérgicos a hongos, no eran portadores de esta en su micobiota nasal, cultivándose, incluso en algunos casos, una especie fúngica distinta a aquella a la que los pacientes estaban sensibilizados.

Este hecho sugiere que no siempre ha de existir una relación directa entre los hongos de la mucosa nasal y la sensibilización a una determinada especie. Situación que podría ser variable según el momento en que se toma la muestra; el arrastre provocado por el uso de pañuelos para la rinitis y el fenómeno de reactividad cruzada. Por lo tanto, el seguimiento con cultivos seriados en un mismo sujeto a lo largo del año, podría proporcionar una información valiosa sobre estas variaciones.

A partir de este análisis, se define que es necesario para establecer un diagnóstico de certeza, contar con una adecuada historia clínica del paciente, a quien se le practiquen las pruebas actuales ("*in vivo*" e "*in vitro*") para determinar sensibilización fúngica, aun cuando no están exentas de limitaciones. Las discordancias entre los resultados hallados de pruebas practicadas deben ser llevadas a la consideración clínica.⁷⁷

CONCLUSIONES

La variabilidad de los resultados encontrados, sugiere la conveniencia de realizar estudios en un mismo individuo alérgico a uno o más hongos, donde el seguimiento de los cultivos seriados muestre las modificaciones de la microbiota nasal, que se producen a lo largo del tiempo y la posible relación con las manifestaciones clínicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PashleyCH, Fairs A, Free RC, Wardlaw AJ: DNA analysis of outdoor air reveals a high degree of fungal diversity, temporal variability, and genera not seen by spore morphology. *Fungal Biol.* 2012;116:214-224.
2. Ragab A, Clement P, Vincken W, Nolard N, Simones F. Fungal cultures of different parts of the upper and lower airways in chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2006; Mar;44(1):19-25.
3. Levetin, E. & Horner, W. .Fungal aerobiology: exposure and measurement. *Chemical Immunology.* 2002;81:10-27.
4. Díaz A., Fabr e D., Coutin G., Gonz alez, T. La sensibilización a hongos ambientales y su relación con enfermedades atópicas en escolares. *Revista Cubana de Medicina General Integral,* 2010;26(4):20-29.
5. Venero S.J., Varona P, Fabre D., Suárez R., Bonet M. & Molina, E. Asma bronquial y rinitis en escolares de ciudad de La Habana (2001 a 2002). *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología,*2009; 47(1): 1-5.
6. Cramer R, Garbani M, Rhyner C, Huitema C. Fungi: the neglected allergenic sources. *Allergy* 2014; 69:176–185.
7. Sullivan SD, Turk F. An evaluation of the cost-effectiveness of omalizumab for the treatment of severe allergic asthma. *Allergy* 2008; 63:670–684.
8. Denning D W, Pashley C, Hartl D, Wardlaw A, Godet C, Giacco S, Delhaes L, Sergejeva S. Fungal allergy in asthma–state of the art and research needs. Position article and guidelines. *Clinical and Translational Allergy* 2014, 4:14. Disponible en:<http://www.ctajournal.com/content/4/1/14>
9. Fittipaldi M, Nocker A, Codony F: Progress in understanding preferential detection of live cells using viability dyes in combination with DNA amplification. *J Microbiol Methods* 2012; 91:276–289.

10. Cottier F, Pavelka N: Complexity and dynamics of host-fungal interactions. *Immunol Res.* 2012, 53:127–135.
11. Delhaes L, Monchy S, Frealle E, Hubans C, Salleron J, Leroy S, Prevotat A, Wallet F, Wallaert B, Dei-Cas E, Sime-Ngando T, Chabé M, Viscogliosi E: The airway microbiota in cystic fibrosis: a complex fungal and bacterial community implications for therapeutic management. *PLoS One* 2012, 7: (4):e36313.
12. Vautier S, MacCallum DM, Brown GD: C-type lectin receptors and cytokines in fungal immunity. *Cytokine* 2012, 58:89–99.
13. Romani L, Puccetti P: Immune regulation and tolerance to fungi in the lungs and skin. *ChemImmunol Allergy* 2008, 94:124–137.
14. Stewart A.E., Hunsaker D.H. - Fungus-specific IgG and IgE in allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2002;127(4):324-32
15. Ezeamuzie CI, Al-Ali S, Khan M, Hijazi Z, Dowaisan A, Thomson MS et al. IgE-mediated sensitization to mould allergens among patients with allergic respiratory diseases in a desert environment. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;121:300–307.
16. Kalish RS, Askenase PW. Molecular mechanisms of CD8 + T cell-mediated delayed hypersensitivity: implications for allergies, asthma, and autoimmunity. *J Allergy ClinImmunol* 1999;103:192–199.
17. Chang C., Gershwin M.E., Thompson G.R. 3rd. - Fungal disease of the nose and sinuses: an updated overview. *Curr Allergy Asthma Rep.*, 2013;13(2):152-161.
18. Chrdle A, Mustakim S, Bright-Thomas RJ, Baxter CG, Felton T, Denning DW: Aspergillus bronchitis without significant immunocompromise. *Ann N Y AcadSci* 2012, 1272:73–85.
19. Patterson K, Streck ME. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Proc Am ThoracSoc* 2010;7:237–244.
20. Simon-Nobbe B, Denk U, Pöll V, Rid R, Breitenbach M. The spectrum of fungal allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;145:58–86.
21. Fishwick D. New occupational and environmental causes of asthma and extrinsic allergic alveolitis. *Clin Chest Med* 2012;33:605–616.
22. Selman M, Lacasse Y, Pardo A, Cormier Y. Hypersensitivity pneumonitis caused by fungi. *Proc Am ThoracSoc* 2010;7:229–236.

23. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:93–707.
24. Fokkens W y Cols European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology* 2007; 45; suppl. 20: 1-139
25. Fokkens W, Lund V, Mullol J. EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2007;45:97-101.
26. Huchton, D.M. : Allergic fungal sinusitis: an otorhinolaryngologic perspective. *Allergy Asthma Proc.* , 2003;24(5): 307-11.
27. Laury A.M., Wise S.K. - Chapter 7: Allergic fungal rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.*, 2013; 27 Suppl 1:26-27.
28. Ponikau JU., Sherris DA., Kern EB.: Chronic rhinosinusitis: An immune response to fungi. XVIII Congress of European Rhinologic Society. Book of Abstracts: 418, 2000.
29. Cody DT., Neel III HB., Ferreiro JA., Roberts GD.: Allergic fungal sinusitis: The Mayo Clinic experience. *Laryngoscope* 1994 Sep;104(9):1074-9.
30. Schubert MS., Goetz DW.: Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. I. Demographics and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 102:387, 1998.
31. Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. *Med Mycol* 2013;51:361–370.
32. Akinbami LJ. Asthma prevalence, health care use, and mortality: United States 2005–2009. *Natl Health Stat Report* 2011;32:1–16.
33. Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, Lemanske RF Jr, Wardlaw AJ, Wenzel SE, Greenberger PA: Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127:355–360.
34. Bush A, Zar HJ: WHO universal definition of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011, 11:115–121.
35. Denning DW, O’Driscoll BR, Powell G, Chew F, Atherton GT, Vyas A, Miles J, Morris J, Niven RM: Randomized controlled trial of oral antifungal treatment for severe asthma with fungal sensitization: The Fungal Asthma

- Sensitization Trial (FAST) study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 179:11–18.
36. Hargreave FE, Nair P: The definition and diagnosis of asthma. *Clin. Exp Allergy* 2009, 39:1652–1658.
 37. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, Wardlaw AJ, Green RH: Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008, 178:218–224.
 38. Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM: The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur. Respir J* 2006, 27:615–626.
 39. Matsuoka H, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Takemura M, Yamaguchi M, et al: Specific IgE response to trichophyton and asthma severity. *Chest* 2009, 135:898–903.
 40. Mungan D, Bavbek S, Peksari V, Celik G, Gucey E, Misirligil Z: Trichophyton sensitivity in allergic and nonallergic asthma. *Allergy* 2001, 56:558–562.
 41. Escalante MT, Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Belfort E, Di Biagio E, Gonzalez-Aveledo L: Trichophyton-specific IgE in patients with dermatophytosis is not associated with aeroallergen sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 105:547–551.
 42. Ward GW Jr, Karlsson G, Rose G, Platts-Mills TA: Trichophyton asthma: sensitisation of bronchi and upper airways to dermatophyte antigen. *Lancet*. 1989 Apr 22;1(8643):859-62.
 43. Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM: The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur. Respir. J.* 2006, 27:615–626.
 44. Chowdhary A, Agarwal K, Kathuria S, Gaur SN, Randhawa HS, Meis JF: Allergic bronchopulmonary mycosis due to fungi other than *Aspergillus*: a global overview. *Crit. Rev. Microbiol* 2014, 40:30–48.
 45. Fairs A, Agbetile J, Hargadon B, Bourne M, Monteiro WR, Brightling CE, Bradding P, Green RH, Mutalithas K, Desai D, Pavord ID, Wardlaw AJ, Pashley CH: IgE sensitization to *Aspergillus fumigatus* is associated with reduced lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010, 182:1362–1368.

46. Aimanianda V, Bayry J, Bozza S, Kniemeyer O, Perruccio K, Elluru SR, Clavaud C, Paris S, Brakhage AA, Kaveri SV, Romani L, Latgé JP: Surface hydrophobin prevents immune recognition of airborne fungal spores. *Nature*. 2009 Aug 27;460(7259):1117-21..
47. Green BJ, Sercombe JK, Tovey ER: Fungal fragments and undocumented conidia function as new aeroallergen sources. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 May;115(5):1043-8.
48. Green BJ, Mitakakis TZ, Tovey ER: Allergen detection from 11 fungal species before and after germination. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111:285–289.
49. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H: Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis* 2003, 37(Suppl 3):S265–S280.
50. Knutsen AP, Slavin RG: Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis. *Clin Dev Immunol* 2011, 2011:843763.
51. Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S et al. GA(2)Len skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitization in Europe. *Allergy* 2009; 64: 1507–1515.
52. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK: Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009, 13:936–944.
53. Mari A, Schneider P, Wally V, Breitenbach M, Simon-Nobbe B. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1429–1438.
54. Corradini, C., Del Ninno, M., Schiavino, D., Patriarca, G. and Paludetti G. Allergic fungal sinusitis. A nasosinusal specific hyperreactivity for an infectious disease? *Acta Otorhinolaryngol Ital.*, 2003;23(3):168-74.
55. Slater JE, Menzies SL, Bridgewater J, Mosquera A, Zinderman CE, Ou AC et al. The US Food and Drug Administration review of the safety and effectiveness of non standardized allergen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129:1014–1019.

56. Kurup VP. Fungal Allergy. In: Arora N editor. Handbook of Fungal Biotechnology. New York: Dekker, 2003:515–525.
57. American Academy of Allergy. Asthma and Immunology (AAAAI). The use of standardized allergen extracts. *J Allergy Clin. Immunol* 1997; 99: 583–586.
58. Glaser AG, Menz G, Kirsch AI, Zeller S, Cramer R, Rhyner C. Auto- and cross-reactivity to thioredoxin allergens in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2008; 63: 1617–1623.
59. Limacher A, Glaser AG, Meier C, Schmid-Grendelmeier P, Zeller S, Scapozza L et al. Cross-reactivity and 1.4-Å crystal structure of *Malassezia* *malasseziana* thioredoxin (Mala s 13), a member of a new pan-allergen family. *J Immunol* 2007;178:389–396.
60. Rid R, Onder K, Hawranek T, Laimer M, Bauer JW, Holler C et al. Isolation and immunological characterization of a novel *Cladosporium herbarum* allergen structurally homologous to the alpha/beta hydrolase fold superfamily. *Mol Immunol* 2010;47: 1366–1377.
61. Chang C., Gershwin M.E., Thompson G.R. 3rd. - Fungal disease of the nose and sinuses: an updated overview. *Curr Allergy Asthma Rep.*, 2013; 13(2):152-161.
62. Rojas, T.I., Martínez, E., Aira, M.J. & Almaguer, M. Aeromicota de ambientes internos: Comparación de métodos de muestreo. *Boletín micológico*, 2008;23: 67-73.
63. Polizzi, V.; Delmulle, B.; Adams, A.; Moretti, A.; Susca, A.; Picco, A.M.; Rosseel, Y.; Kindt, R.; van Bocxlaer, J.; de Kimpe, N.; et al. JEM Spotlight: Fungi, mycotoxins and microbial volatile organic compounds in mouldy interiors from water-damaged buildings. *J. Environ. Monit.* 2009, 11, 1849–1858.
64. Fundora HH, Venero SJ. F, Rodríguez A B, Alerm AG, León E T, Cubas I D. Immunoepidemiology of bronchial asthma. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiol* 2011;49(3):459-469.
65. Varona PP, Fabrè DEO, Venero SF, Suárez R M, Molina E E, Romero P, Allergic rhinitis, prevalence and risk factors among Cuban Adolescents Manuel. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*. 2014;52 (3):330-345

66. Álvarez CM, Herrera BO, Castro AR. Sensibilización cutánea a ácaros y enfermedades alérgicas, en pacientes atendidos en el Hospital Universitario "Calixto García". *Revista Investigaciones Médico quirúrgicas*. 2009;1(3): 20
67. Resamo A, Sanz ML, Oehling A. Sensitizations to *Alternaria* and *Cladosporium* in asthmatic patients and its in vitro diagnostic confirmation. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1998; 8: 353-358.
68. Castillo FM, Ramos AJ, Soler R, Fungal Sensitization in Nasal Polyposis. *J Invest Allergol. Clin Immunol* 2009; 19(1): 6-12
69. Dales RE, Cakmak S, Burnett RT, Judek S, Coates F, Brook JR. Influence of ambient fungal spores on emergency visits for asthma to a regional children's hospital. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2087-2090.
70. Hardin BD, Kelman BJ, Saxon A. Adverse human health effects associated with molds in the indoor environment. *J Occup Environ Med* 2003; 45: 470-478.
71. O'Driscoll BR, Hopkinson LC, Denning DW. Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. *BMC Pulm. Med* 2005 Feb 18;5:4.
72. Mitakakis TZ, Tovey ER, Xuan W, Marks GB. Personal exposure to allergenic pollen and mould spores in inland New South Wales, Australia. *Clin Exp Allergy*. 2000 Dec;30(12):1733-9.
73. Almaguer, M. y Rojas-Flores, T. I.: Aeromicota viable de la atmósfera de La Habana, Cuba. *Nova Acta Científica Compostelana (Biología)*, 2013;20: 35-45
74. Díaz RA, Fabrè OD, Coutin MG, *Revista Cubana de Medicina General Integral*. 2010; 26(4)647-655
75. Vargas Ortega E, Castrejón Vázquez MI, Galicia Tapia J. Alergenos más frecuentes en pacientes alérgicos atendidos en un hospital de tercer nivel. *Revista Alergia México*. Julio-agosto 2004;51(4):145-50.
76. Mitsuhiro Nambu, MD, PhD,¹ Hisashi Kouno, MT,² Maki Aihara-Tanaka, PhD,³ Hideharu Shirai,⁴ and Kosuke Takatori, DVM, PhD³ Detection of Fungi in Indoor Environments and Fungus-Specific IgE Sensitization in Allergic Children. ¹Department of Pediatrics and ²Department of Clinical Pathology, Tenri Hospital, Tenri, Nara, Japan; the ³Division of Microbiology, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan; and ⁴Institute of Tokyo

Environmental Allergy, Tokyo, Japan. Copyright © 2009 by World Allergy Organization

77. Cruz A, Saenz de Santamaria M, Martinez J, Martinez A, Guisantes J, Palacios R. Fungal allergens from important allergenic fungi imperfecti. *Allergol.Immunopathol* 1997; 25: 153-158.].
78. Cramer R. The crux with a reliable in vitro and in vivo diagnosis of allergy. *Allergy* 2013; 68:693–694.
79. Rojas, T.I. & Aira, M.J. Fungal biodiversity in indoor environments in Havana, Cuba. *Aerobiologia*, 2012;28: 367–374.
80. Muñoz S, Herrera ML, Montero A. Pacientes con componente alérgico y su relación con la presencia de agentes micóticos. *Revista Médica del Hospital Nacional de Niños. Rev. méd. Hosp. Nac. Niños (Costa Rica)*.1995 Jan;30(1-2): Disponible en: <http://www.scielo.sa.cr/scielo>.
81. García Caballero R, Nader O, Morfin Maciel B. Correlación entre pruebas cutáneas positivas a hongos, IgE total, e IgE específica por ELISA y cultivos de hongos en el medio ambiente del paciente pediátrico alérgico. Disponible en: <http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php>

Recibido.12 noviembre de 2018

Aceptado 15 abril de 2019

Omar Herrera Barrios. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ). Calle 216 esquina a 11B. Reparto Siboney. Playa. Apartado 6096, Habana 6. La Habana, Cuba.

Teléfono: 7 858 1000

Correo electrónico: omar.herrera@infomed.sld.cu