



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**ESPORAS FÚNGICAS ALERGÉNICAS EN EL
AMBIENTE EXTERIOR. *Alternaria*, aerobiología e
importancia sanitaria**

Autor: Gonzalo Hernández López
Tutor: Adela Montserrat Gutiérrez
Bustillo Convocatoria: febrero 2018

ÍNDICE

RESUMEN Y ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS.....	6
METODOLOGÍA.....	6
RESULTADOS	7
1. Descripción del tipo morfológico de spora <i>Alternaria</i>	7
2. Los datos aerobiológicos	8
3. Aerobiología de <i>Alternaria</i> en Europa	9
4. Aerobiología de <i>Alternaria</i> en España	11
5. Principales manifestaciones de la alergia a <i>Alternaria</i>	14
6. Datos sobre la prevalencia de la alergia a <i>Alternaria</i> en Europa.....	15
7. Importancia sanitaria de la alergia a <i>Alternaria</i> en España:	15
CONCLUSIONES	18
BIBLIOGRAFÍA	19

RESUMEN

Las esporas de hongos son uno de los principales alérgenos del hombre, entre ellas, las esporas de *Alternaria* son las principales causantes de patologías alérgicas.

Éste género de hongos está constituido por más de 50 especies y se encuentra distribuido por todo el mundo. La estación principal de esporas en los países cálidos como España puede llegar a ser el doble de larga y alcanzar picos de concentración mucho más altos que en los países del norte de Europa. Los días pico los encontramos a principios y finales del verano cuando las condiciones climáticas son más propicias. Los picos más altos se dan en zonas del sur de la península con climas más cálidos y secos.

Las esporas de *Alternaria alternata* son las más fuertemente relacionadas con el asma y la rinitis alérgica. Las concentraciones de esporas de estos hongos existen, principalmente, al aire libre. Por ello es recomendable mantener las ventanas cerradas durante las estaciones de elevada producción de esporas.

ABSTRACT

Fungal spores are one of the main allergens of man, among them, the spores of *Alternaria* are the main cause of allergic diseases.

This genus of fungi is made up of more than 50 species and is distributed throughout the world. The main spore station in warm countries such as Spain can be twice as long and reach concentration peaks much higher than in the northern European countries. The peak days are found in the early and late summer when the weather conditions are more favorable. The highest peaks occur in areas of the south of the peninsula with warmer and drier climates.

The spores of *Alternaria alternata* are the most strongly related to asthma and allergic rhinitis. The concentrations of spores of these fungi exist, mainly, in the open air. For this reason it is advisable to keep the windows closed during the seasons of high production of spores.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

De la gran variedad de microorganismos presentes en la atmósfera, las esporas de hongos representan el grupo más numeroso, contándose hasta cientos de miles en las muestras de aire analizadas.

Las esporas, como las demás partículas biológicas atmosféricas, se hallan inmersas en lo que se denomina “proceso aerobiológico”, que comienza con la producción de partículas, su liberación, la dispersión en la atmósfera, la deposición y el impacto sobre cualquier objeto. Aun cuando la mayoría de las esporas aéreas procede de fuentes cercanas al lugar donde se recogen las muestras, también hay un aporte procedente de las esporas trasladadas por las corrientes atmosféricas. Las esporas pequeñas y de baja densidad, con mínimo peso, pueden ser transportadas a largas distancias y a diversas alturas. La temperatura, la fuerza del viento y la pluviosidad parecen ser factores decisivos en este proceso.¹

Atendiendo a su origen, los hongos viven como saprófitos sobre materia orgánica o bien como parásitos (principalmente patógenos de plantas), por lo que gran parte de las esporas fúngicas del aire provienen de cultivos agrícolas, áreas boscosas y materia vegetal en descomposición, aunque pueden también producirse en el interior de edificios y viviendas. Una vez originadas, para que las esporas puedan ser transportadas por el viento deben atravesar la capa de aire en calma adyacente a la superficie sobre la cual se producen, para lo cual utilizan una gran variedad de mecanismos de lanzamiento. Una vez en la atmósfera, la dispersión de las esporas es un proceso pasivo, al ser transportadas por las corrientes de aire. Las partículas que arrastra el viento, entre las que se encuentran las esporas, pueden impactar debido a una corriente de aire, o caer por influencia de la gravedad o de las gotas de lluvia.

Por su elevada incidencia atmosférica y por su pequeño tamaño, las partículas fúngicas (esporas y fragmentos de hifas) pueden ejercer un importante papel en las alergias respiratorias. En este sentido la inhalación de las esporas fúngicas puede causar una gran variedad de síntomas respiratorios como rinitis alérgica, asma, bronquitis crónica, alveolitis alérgica, etc. Entre todas las esporas fúngicas atmosféricas, las más importantes, por su presencia casi constante en el exterior y por su posible alergenicidad, son las atribuidas a ocho géneros: *Alternaria*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Drechslera* (incluido *Helminthosporium*), *Epicoccum*, *Fusarium*, *Nigrospora* y *Stemphyllum*.²

La relación de las esporas fúngicas suspendidas en el aire ambiente con el desarrollo de patologías como la rinoconjuntivitis o el asma alérgica ha quedado demostrada a partir de diversos estudios:

Está demostrada la implicación de las esporas de los hongos en patologías alérgicas como la rinitis y el asma alérgica, comprobando que son más significativas que los granos de polen como responsables de trastornos alérgicos.³

En Kuwait un estudio realizado sobre una muestra de 810 pacientes con enfermedades respiratorias demostraba que la prevalencia de la sensibilización a 6 hongos ambientales era de un 20,9%, y no solo eso, entre los sujetos afectados de asma era de un 45,8% y entre los afectados tanto de rinitis como de asma de un 28,3%.⁴

En 2003 un estudio canadiense encontraba una fuerte asociación entre los días de tormentas eléctricas y las urgencias hospitalarias por crisis asmáticas. Esto no podía explicarse por un aumento en la concentración de polen atmosférico pero si por un aumento en el número de esporas.⁵

Las esporas de *Alternaria* y *Cladosporium* son las principales responsables de las alergias de origen fúngico. Aun cuando la cantidad de esporas de *Alternaria* en la atmósfera es muy inferior a la de *Cladosporium*, parece ser que su relevancia clínica es similar⁶. La manifestación clínica más frecuente de alergia a *Alternaria* es el asma. Además, la exposición, en el caso de las esporas fúngicas suele ser más intensa y prolongada que en el caso del polen, ya que su concentración atmosférica es mucho mayor y su periodo de permanencia mucho más largo. Por otra parte, los conidios de *Alternaria* también son frecuentes en el aire del interior de las viviendas y son un componente habitual del polvo doméstico.

Las esporas de *Alternaria* son partículas habituales en la atmósfera durante todo el año. Las concentraciones atmosféricas que alcanzan no son muy elevadas, si las comparamos con otros tipos de esporas (*Cladosporium*). En España los totales anuales medios varían entre 30.000 y 500 conidios. Los meses de mayor incidencia son mayo, junio, julio y octubre, donde las condiciones de temperatura y disponibilidad de sustratos son óptimas. Las concentraciones máximas diarias generalmente están comprendidas entre 100-300 conidios/m³, pero en las ciudades donde son más abundantes (Sevilla, Córdoba), algunos días puede haber más de 1000 conidios de *Alternaria* por metro cúbico de aire.⁷

Sobre la prevalencia de la sensibilización a *Alternaria* disponemos de los siguientes datos. En Estados Unidos ⁹detectan un 3,6% de pruebas cutáneas positivas a *Alternaria* sobre el total de pacientes positivos a aeroalergenos, y un 70% entre los pacientes con alergia a hongos. Un estudio más reciente¹⁰ da un porcentaje de sensibilización a *Alternaria alternata* del 12,9% entre los alérgicos a aeroalergenos. En Europa, se hallaron porcentajes de sensibilización comprendidos entre el 20% de España y el 3% de Portugal. En Italia se han obtenido valores del 10%.¹¹

La fracción alergénica de *Alternaria alternata* es heterógena y compleja. En la versión de 2016 de la lista de alergenios, que publica en Internet.¹² el Subcomité de Nomenclatura de Alergenios de la International Union of Immunological Societies (IUIS) se recogen doce alergenios para *Alternaria alternata*, siendo Alt a 1 el alérgeno principal, que es reconocido por los anticuerpos IgE del 80-90% de los pacientes alérgicos a estos conidios. Se ha establecido¹³ en 100 esporas de *Alternaria*/metro cubico de aire como concentración umbral para provocar respuesta alérgica y 300 esporas/metro cúbico de aire como concentración umbral para *Cladosporium*.

Dada la importancia de las esporas de *Alternaria* en el desarrollo del asma y otras afecciones alérgicas, se han publicado numerosos trabajos sobre su presencia en la atmósfera, sobre todo en Europa y en España, por lo que disponemos de abundante información sobre su incidencia atmosférica y estacionalidad que trataremos sintetizar en este trabajo, así como información publicada sobre la relevancia de estas esporas en el desarrollo de afecciones alérgicas.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es la revisión bibliográfica de los trabajos publicados con información aerobiológica y clínica referida a las esporas del género *Alternaria*.

METODOLOGÍA

Como en toda revisión bibliográfica lo primero que hicimos fue definir los objetivos, para iniciar la recopilación de la bibliografía en función de los mismos. La búsqueda online de la bibliografía se ha realizado mediante la utilización de palabras clave en inglés y en español, en diversas bases de datos y bibliotecas específicas. Posteriormente realizamos

la evaluación y selección de los trabajos por su relevancia para el tema que nos ocupa y su calidad científica, centrándonos sobre todo en los publicados en revistas importantes durante los últimos años. Por último, decidimos presentar las referencias bibliográficas según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa en números arábigos en superíndices.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Descripción del tipo morfológico de spora *Alternaria*

El género *Alternaria* incluye alrededor de 50 especies de hongos ampliamente distribuidas en las regiones templadas de la tierra. Se trata de hongos, generalmente saprófitos o parásitos sobre muchos tipos de plantas hortícolas y sobre gran diversidad de sustratos (papel, cueros, tapicerías, etc.). Algunas especies pueden descomponer azúcares, pectina y lignina, así como contaminar alimentos con micotoxinas.

Desde los diversos sustratos sobre los que se desarrollan los micelios de estos hongos (mohos), las esporas o conidios, que se forman en cadenas en los extremos de las hifas, son dispersadas por el viento y pasan a ser elementos comunes de la atmósfera exterior y del interior de los edificios. Además son un componente común del polvo de las casas.

Las especies más comunes son *Alternaria tenuissima* (Nees & T. Nees) Wiltshire y *Alternaria alternata* (Fries) Keissler, especie cosmopolita, que puede crecer sobre plantas y sus restos, textiles, suelo y alimentos, tiene capacidad para descomponer la celulosa y es considerada uno de los agentes responsables de biodeterioro.

Género de hongos distribuido por todo el mundo, en gran diversidad de medios y sustratos. La temperatura óptima de crecimiento es 25-26° C, con un máximo de 31-32° C y un mínimo de 6-6,5°C. Algunas especies adaptadas al frío pueden vivir hasta los 0° C.

Todas las esporas pertenecientes al género *Alternaria* comparten las siguientes características morfológicas, que permiten identificarlas en las muestras de aire y asignarlas al género *Alternaria*.



Las esporas o conidios son más bien grandes, multicelulares, con tabiques transversales y longitudinales. La forma de los conidios es característica, varía de claviforme a elipsoidal y frecuentemente presentan un apéndice apical simple o dividido (de longitud hasta 20 μm). Paredes gruesas con la superficie lisa o verrugosa, de color marrón pálido u oscuro. A menudo con una pequeña cicatriz en la base. El número de células de los conidios varía según la especie.

2. Los datos aerobiológicos

La mayoría de los trabajos que describen la aerobiología de las esporas de *Alternaria* han utilizado los datos diarios, de concentración media de esporas por metro cúbico de aire y a partir de ellos han calculado los parámetros aerobiológicos que se relacionan a continuación.

IAS Índice Anual de Esporas: Es la suma de las concentraciones medias diarias a lo largo del año. Se expresa como número de esporas/año.

ISM Índice Esporal Mensual: Es la suma de las concentraciones medias diarias a lo largo de un mes. Se expresa como número de esporas/mes.

Estación Principal de Esporas (EPS); The Main Spore Season (MSS): se calcula como el periodo en el que se recoge el 90% del total anual del tipo esporal, eliminando los 5% inicial y final.

IES Índice Estacional de Esporas; Seasonal Fungal spore Index (SFI): Es la suma de las concentraciones medias diarias a lo largo de la estación principal de esporas. Se expresa como número total de esporas/estación.

[] **Max:** concentración máxima diaria/año

Inicio EPS: día en el que se alcanza el 5 % del total anual del tipo de espora

Día Pico: día en el que se registra la máxima concentración diaria

Final EPS: día en el que se alcanza el 95 % del total anual del tipo de espora

Duración: número de días comprendidos entre el día de inicio y el día final del EPS

3. Aerobiología de *Alternaria* en Europa

Recientemente, en 2016 se ha publicado el estudio más grande llevado a cabo en Europa sobre la aerobiología de *Alternaria*¹⁴

	Día juliano		IAS 2014
	Inicio EPS	Día Pico	
Aix-en-Provence	114	159	17.580
Barcelona	69	181	6.740
Bordeaux	151	171	2.749
Budapest	128	193	25.171
Copenhagen	190	205	11.038
Derby	169	224	11.038
Girona	90	178	20.910
Krako´w	128	93	14.330
Krasnea	161	211	13.152
Leicester	181	217	31.996
LLeida	67	171	59.875
Lyon	138	190	15.651
Nantes	165	195	23.219
Paris	123	176	37.206
Roquetes–Tortosa	62	287	15.775
Rzeszow	145	192	20.884
Szczecin	163	193	11.549
Tarragona	44	165	8.856
Toulouse	101	192	15.895

TABLA 1. Datos obtenidos en el estudio (Skjøth, C. A. & al. 2016)

En él se analizan las variaciones temporales en la concentración de esporas de *Alternaria* en 23 lugares de Europa, a partir de los datos diarios durante periodos bastante largos, en muchos casos de más de 15 años. El estudio cubre 7 países desde Dinamarca a España de norte a sur y desde Polonia a Inglaterra de este a oeste.

El objetivo del estudio fue investigar la relación entre la temporada de esporas con el clima local a lo largo de Europa cruzando datos aerobiológicos obtenidos de muestras experimentales. Las zonas fueron divididas según los parámetros biogeográficos oficiales que define la Agencia Medioambiental. La temperatura del aire fue obtenida analizando los datos del World Weather Organisation, cada zona fue emparejada con su zona meteorológica más cercana.

Puesto que la disponibilidad de nutrientes varía significativamente entre los diferentes sistemas de cultivo y vegetación autóctona es de esperar que la cantidad de esporas detectadas en el aire en una localidad varíe a su vez¹⁵.

Para referirse a ello utiliza el concepto de seasonal fungal spore index (SFI) o índice de esporas fúngicas estacional.

El índice fúngico estacional **SFI** fue calculado para cada año en cada uno de los 23 sitios durante el periodo comprendido entre 2000-2014 (TABLA 1). Los resultados obtenidos mostraban un patrón espacial ascendente de sur a norte en el comienzo de la temporada de *Alternaria* cada año de alrededor de 3 meses. En países como España y Grecia vemos la temporada de esporas comenzaba en Abril-Mayo mientras que en Dinamarca se iniciaba a mediados de Junio-Julio.

El inicio de la estación principal de *Alternaria* (**EPS**) en cada área de Europa se relaciona fuertemente con el desarrollo de biomasa en los cultivos tempranos. En cada área de Europa las especies de plantas cultivadas varían, así como la temperatura en función del clima.

Con respecto a la duración de la estación principal de esporas (**EPS**) encontramos que en los países del sur, más cálidos que sus vecinos, la **EPS** comprende un periodo alrededor de 4 meses más extenso que la de los países del norte. La **EPS** en Dinamarca tiene una duración de apenas 2 a 3 meses mientras que en Grecia o España se desarrolla en un rango de 6 a 7 meses siendo incluso más larga en España.

Los picos anuales de concentración de esporas muestran apenas una gradiente sur norte en cuanto a valores absolutos. Los picos parecen concentrarse entre los días 180 y 240 en las zonas atlánticas mientras que en las zonas mediterráneas se producen tanto antes del día 220 (comienzos de verano) como después del día 250 (otoño) lo que sugiere un patrón bimodal.

Los Índices Estacionales de Esporas (**IES**) más altos se encontraron a lo largo de Europa tanto en Reino Unido como Hungría y España. Existe una pequeña correlación directa entre el índice estacional de esporas fúngicas y la duración de la estación principal de *Alternaria*.

Este trabajo concluye que la cantidad total de esporas liberadas durante cada temporada de *Alternaria* se ve mucho más afectada por la gestión local de las tierras de cultivo y por el clima de la región que por las variaciones en el tiempo atmosférico de cada año. Si esta

hipótesis es correcta entonces sería acertado concluir que la concentración aérea de esporas de *Alternaria* presenta mayores variaciones en el espacio que en el tiempo.

Conocer los picos en las concentraciones de esporas en un territorio es importante para conocer el riesgo de que se sobrepasen los límites de concentración a los que los pacientes reaccionan. El límite de concentración de esporas para *Alternaria*, se ha estimado de 100 esporas por metro cubico de aire, conocer estos picos resulta relevante para la población en riesgo. Los picos anuales de concentración parecen estar relacionados con actividades agrarias específicas como la cosecha de cultivos maduros¹⁶. No obstante, los picos alcanzados por *Alternaria* pueden relacionarse en algunos casos con el transporte a larga distancia, lo que significa que no tienen por qué corresponder necesariamente con el desarrollo de cultivos a nivel local sino también del transporte atmosférico desde áreas en periodo de cosecha.

4. Aerobiología de *Alternaria* en España

Son numerosos los artículos publicados en las dos últimas décadas que se ocupan de describir la incidencia y estacionalidad de las esporas de *Alternaria* en España, tanto a nivel regional^{17,18,19,20} como en todo el territorio nacional²¹. Por ello sabemos que las esporas de *Alternaria* están presentes en nuestra atmosfera durante todo el año, que las concentraciones atmosféricas que alcanzan no son muy elevadas, si las comparamos con otros tipos de esporas p. e. *Cladosporium* y que el **Índice Estacional de Esporas (IES)** varía entre 1. 000 y 40.000 conidios por estación y año, según datos extraídos de²⁰ y²¹ y recogidos en la tabla TABLA 2.

Utilizando el criterio del hemisferio norte para definir las estaciones primavera (Marzo, Abril y Mayo), verano (Junio, Julio y Agosto), otoño (Septiembre, Octubre, Noviembre) e invierno (Diciembre, Enero, Febrero). La mayoría de estaciones registran las concentraciones más elevadas en primavera-verano.

En la mayoría de los casos la estación esporal se inicia antes del 26 de marzo (principios de primavera), solo en dos estaciones se retrasó hasta Abril. En todas las estaciones el **EPS** suele finalizar entre Octubre y Diciembre. Éstos datos coinciden con el periodo de 7 meses o más adjudicado a España por el estudio antes citado para Europa.¹⁴ Los análisis de los datos promedio sitúan las estaciones más largas en Madrid, Mérida, Sevilla, Cartagena y Málaga.

Ciudad	Inicio y final de EPS	[] Max	Día pico	SSI
Badajoz	28 Abr -5 Oct	638	1 Jun	13.696
Lugo	18 Abr - 25 Oct	87	26 Jul	1.322
Santiago	25 Marz – 10 Nov	653	9 Jul	1.096
Orense	12 Ener – 14 Nov	332	27 Jul	2.156
Vigo	3 Marz – 13 Nov	370	11 Jul	1.858
Amares	7 Abr – 17 Nov	109	4 Oct	3.487
Porto	18 Feb- 30 Oct	85	8 Oct	2.625
Alcalá	26 Marz – 31 Oct	181	20 Jun	2.204
Madrid	15 Marz – 19 Nov	642	25 Jun	4.808
Mérida	22 Marz – 27 Nov	1380	9 Oct	33.744
Cartagena	16 Enero – 28 Dic	384	11 Abr	4.088
Sevilla	17 Feb – 24 Nov	910	9 Jun	39.418
Málaga	22 Marz- 21 Nov	667	7 Jun	12.947

TABLA 2 Datos de inicio y final de la Estación Principal de Esporas (**EPS**); de la concentración máxima diaria/año (**[] Max**) y de la fecha en que se produjo (**Día pico**) obtenidos de los estudios (Aria, C. A. & al.2013) y (Maya-Manzano C. A. &

El estudio de los patrones anuales de distribución de las esporas de *Alternaria* reveló una relación directa fuerte entre la temperatura promedio en cada región y el recuento total de esporas aerotransportadas en las mismas. Por otro lado, se pone de manifiesto que existe correlación negativa entre la cantidad de esporas transportadas y las precipitaciones y la humedad relativa en cada zona.

El aumento de la concentración de esporas de *Alternaria* aerotransportadas se ve favorecida por las altas temperaturas y la baja humedad relativa²². Éstas son las condiciones que prevalecen en las áreas donde encontramos mayores concentraciones.

Como hemos dicho antes, Gravesen¹³ propuso una concentración atmosférica de 100 esporas de *Alternaria* por metro cubico de aire como límite a partir del cual puede producirse una reacción alérgica. En términos de número de días en los que se superó este límite durante el estudio, los puntos con mayor riesgo de presentar reacciones de hipersensibilidad a *Alternaria* fueron Sevilla y Mérida, en estas ciudades se superó el límite en un 38% y 30% de los días respectivamente. Durante el tiempo del estudio se registraron concentraciones por encima de las 500 esporas en 16 días en Mérida y 13 en Sevilla. En Mérida llegaron a superar las 1000 esporas durante dos días.

En la Península Ibérica parece que existe un patrón estacional en el transporte aéreo de conidios de *Alternaria* con la latitud, con máximas concentraciones alcanzadas en el norte durante el verano y durante primavera y otoño en el sur. Puesto que la temperatura parece incrementar la cantidad de esporas en la atmósfera las concentraciones más elevadas de las mismas aparecen en las zonas del sur del territorio.

En ²⁰ se estudiaron las concentraciones de esporas de hongos de *Alternaria* en el aire de Don Benito, Plasencia y Zafra (SW Península Ibérica), de febrero de 2011 a diciembre de 2014 y los autores concluyeron que los niveles mensuales de conidios aerotransportados fueron más altos en primavera (mayo y junio) y otoño (septiembre y octubre), y los más bajos en invierno, resultando una distribución estacional bimodal al comienzo del período (2011), modificada por el clima hacia una concentración aislada pico en otoño durante los próximos años (2012-2014). La distribución horaria mostró picos de concentración entre las 17:00 y 20:00 h, y los valores más bajos de 06:00 a 08:00 h. El análisis de la distribución espacial de los usos de la tierra también, mostró influencia de los cultivos en algunos casos, como los cultivos de regadío y los pastos en comparación con los cultivos de olivo y los bosques de encina que proporcionaron mayores niveles de concentración de esporas. Las concentraciones más altas de esporas se obtuvieron con temperaturas de 20-30 °C.

Para un aumento previsto de la temperatura en un escenario de cambio climático, se prevé que la producción de esporas de *Alternaria* aumente a medida que las temperaturas alcancen condiciones de crecimiento óptimas en los dos períodos de crecimiento estacional en el clima mediterráneo.

Comparando los estudios aerobiológicos de Europa y España podemos concluir que, pese a que el estudio llevado a cabo en Europa¹⁴ tomó medidas mucho menos distribuidas en el territorio español podemos encontrar muchos puntos comunes. Tanto en España como en Europa encontramos un gradiente significativo en la duración de la temporada de máxima esporulación de *Alternaria* de sur a norte. Las fechas establecidas para el comienzo de la temporada así como para los picos también coinciden llegando a señalar ambos estudios la presencia de distribuciones bimodales en los picos de las ciudades sureñas de la península reflejadas en el apartado de aerobiología de España.

En el estudio europeo¹⁴ no aparecen datos sobre la zona noroeste de la península aunque en el mapa aparece señalado como zona de clima atlántico. En el apartado de aerobiología en España vemos que efectivamente la zona noroeste presenta una duración de la

temporada de *Alternaria* más corta, con picos más tardíos en el año y con cantidades totales de esporas anuales menores, lo que corresponde con las conclusiones de ambos estudios.

Ambos estudios concluyen que las concentraciones de esporas de *Alternaria* en la atmósfera se ven principalmente influenciadas por el clima de la zona siendo los climas con mayor temperatura los más favorables para el transporte aerobiológico de las mismas. Uno de los estudios¹⁸ además incluye una relación negativa entre las precipitaciones y la humedad relativa del clima y la concentración de esporas.

5. Principales manifestaciones de la alergia a *Alternaria*

Recientemente se ha publicado una excelente revisión²³ de las afecciones alérgicas ocasionadas por las esporas de hongos que ofrece una visión general de los alérgenos de los hongos y los patrones de las enfermedades clínicas asociadas a su exposición y trata de aclarar la terminología asociada con la alergia a hongos en asma, ofreciendo un nuevo término (enfermedad alérgica de las vías aéreas por hongos) para englobar a todos los pacientes asmáticos con riesgo de desarrollar daños pulmonares como resultados de su alergia a hongos. Las principales enfermedades causadas por hipersensibilidad a las esporas *Alternaria* en el ambiente son el asma bronquial y la rinoconjuntivitis.

Asma:

El asma desencadenada por alérgenos (sustancias que están en el ambiente) se denomina “asma extrínseca”. Este tipo de asma puede aparecer a cualquier edad, pero es más frecuente en niños y adultos jóvenes. Para su diagnóstico se utilizan las llamadas pruebas cutáneas con las sustancias o alérgenos sospechosos.

El asma es la manifestación clínica más frecuente de alergia a *Alternaria*. Además, la exposición, en el caso de las esporas fúngicas suele ser más intensa y prolongada que en el caso del polen, ya que su concentración atmosférica es mucho mayor y su periodo de permanencia mucho más largo. Como hemos visto antes las concentraciones de esporas de hongos existen, principalmente, al aire libre y tienden a ser estacionales. Por ello es recomendable mantener las ventanas cerradas durante las estaciones de elevada producción de hongos, en el caso de *Alternaria* los días secos y cálidos.

La relación entre la exposición y sensibilización a concentraciones de esporas en el exterior con el asma y la necesidad de uso de broncodilatadores de rescate se encuentra bien establecida²⁴.

La alergia a hongos y especialmente a *Alternaria* también se encuentra asociada con un aumento del riesgo de asma con riesgo para la vida y asma fatal²⁵ No se ha encontrado una relación tan clara entre las concentraciones de esporas fúngicas en interiores y el desarrollo de asma. Los estudios al respecto no encuentran puntos comunes que puedan establecer una relación clara entre la presencia de contaminación por hongos y el desarrollo de sibilancias respiratorias y síntomas de asma en la infancia temprana.

6. Datos sobre la prevalencia de la alergia a *Alternaria* en Europa

En 1997 D'Amato et.al, determinaron en Europa que entre el 3 y el 20% de una población asmática o con rinoconjuntivitis presentaban anticuerpos para *Alternaria*.¹¹

En otro estudio llevado a cabo en Italia se establecía que un 10,4% de los participantes se encontraba sensibilizado a *Alternaria*. De ellos, un 79,7% padecía rinitis alérgica y un 53,3% asma bronquial.²⁶

Un estudio finlandés con una muestra de 6.376 pacientes a los que se les realizaron pruebas cutáneas para IgE, determinó que la prevalencia de positivos para Inmunoglobulinas de *Alternaria alternata* era del 2,8%. De esa pequeña parte el 44% padecía asma, el 58% rinitis alérgica y el 13% ambas enfermedades.²⁷

La primera relación comprobada entre asma y niveles ambientales de esporas fúngicas durante una tormenta eléctrica se encuentra en un trabajo en el que se relaciona el aumento de los casos de asma alérgica con el aumento de los niveles de esporas de *Alternaria* y *Cladosporium* causado por un tornado en las proximidades.²⁸

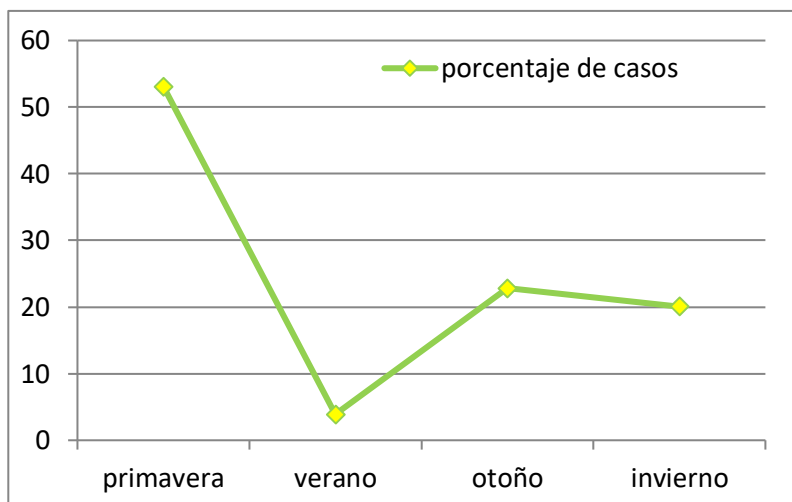
7. Importancia sanitaria de la alergia a *Alternaria* en España:

Para estudiar la epidemiología de la alergia a *Alternaria* en España se realizó una revisión de la publicación (Alergológica 2015).²⁹ En la misma se detallan los datos epidemiológicos de la población alérgica en España, separados por afección y comunidad autónoma durante el año 2015.

Las esporas de *Alternaria* como hemos visto están relacionadas íntimamente con la rinitis alérgica y el asma bronquial.

Cabe destacar que al realizarse el estudio en consultas de alergología del país los datos epidemiológicos corresponden a pacientes que acuden a dicha consulta. Por lo tanto los datos de frecuencia esperables tanto de asma como de rinitis dentro de dicha población serán mucho mayores que las observadas en la población española al completo.

Asma Bronquial



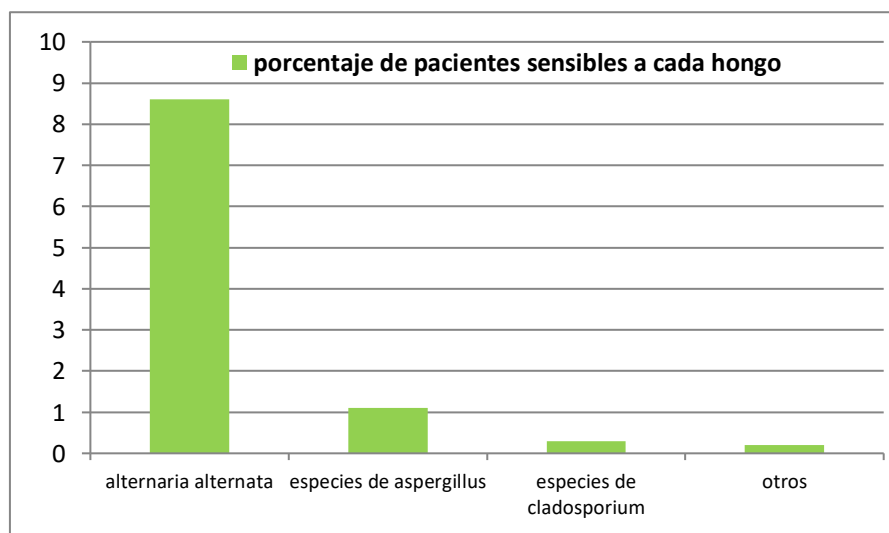
Gráfica 1. Porcentaje de los casos anuales de asma por estaciones (Alergológica 2015)

El asma es después de la rinitis la enfermedad más frecuentemente estudiada en las consultas de alergología.

La gran mayoría de las crisis se producen durante la primavera (Gráfica 1). Este patrón está relacionado con el alto

porcentaje de sensibilización a los pólenes entre los pacientes estudiados. La siguiente

estación en cuanto a número de consultas por asma es el otoño. El otoño es la época propicia para la proliferación de ácaros y con ello el aumento de casos causados por sus alérgenos.



Gráfica 2. Datos obtenidos de Alergológica 2015

La mayoría de los pacientes aquejados de asma daban resultados positivos a los test cutáneos para uno o varios de los alérgenos estudiados. Los pacientes asmáticos se

encuentran sensibilizados en un 10,1 % de los casos a alguna especie de hongo. La mayoría de los pacientes reaccionan a más de un alérgeno.

En cuanto a la importancia de *Alternaria* en la etiología del asma, en la gráfica 2 queda patente que, dentro de la sensibilización a hongos, las esporas de *Alternaria* son con diferencia las principales causantes de respuesta inmunitaria entre los pacientes asmáticos. Siendo de un 8,6% de los pacientes sensibles a las mismas nos encontramos con que alrededor del 86% de las reacciones alérgicas a los hongos en pacientes asmáticos en España corresponde a *Alternaria alternata*. En el caso de los hongos no hay prácticamente solapamiento entre reacciones a los diferentes hongos. Los pacientes son

Andalucía	12%
Aragón	27%
Asturias	0%
Baleares	0%
Canarias	0%
Cantabria	0%
Castilla y León	15%
Castilla-La	4%
Cataluña	17%
Ceuta	0%
Extremadura	3%
Galicia	6.3%
Madrid	8%
Murcia	12%
Navarra	23%
País Vasco	11%
Rioja	0%
Valencia	11%

muy raramente sensibles a las esporas de más de una especie.

TABLA 3 pacientes asmáticos sensibles a hongos por comunidad autónoma (Alergológica 2015)

En cuanto a sensibilización por comunidades autónomas encontramos unos resultados (TABLA 3) muy polarizados. En 6 comunidades no se encuentran pacientes asmáticos sensibles a *Alternaria*. Mientras que en Navarra y Aragón encontramos un 27% y 23% respectivamente de pacientes que dan positivo para anticuerpos contra alérgenos de *Alternaria*. En el resto de comunidades la polarización es también muy evidente oscilando entre un 3% en Extremadura y un

17% en Cataluña.

Analizando los resultados, parece importante señalar que la gran mayoría de pacientes se encuentran sensibilizados a varios alérgenos

Como ya se ha dicho estos picos en primavera y otoño corresponden con las temporadas de polen y ácaros. Esto junto a la polisensibilización de la población hace muy difícil establecer relaciones entre casos de asma y rinitis y cantidad de esporas atmosféricas.

Finalmente llama la atención que las ciudades con mayores picos de esporas ambientales en los estudios y con temporadas más largas no son aquellas con más casos de sensibilidad a *Alternaria*. Las lecturas de esporas más bajas se daban en la zona norte y, aunque Galicia no se encuentra libre de sensibilidades, sí que tiene porcentajes de asma y rinitis

relativamente bajos, además Asturias y Cantabria tienen resultados de 0% en pacientes con asma, en el caso de Asturias también para rinitis.

En cuanto a los resultados de 0% de reacciones positivas para Canarias, Baleares y Ceuta no podemos hacer comentarios respecto a su relación con los estudios de aerobiología porque ninguno toma datos en esas zonas.

Anteriormente otros estudios han encontrado datos que apoyan que, aunque es posible aseverar que los hongos son causa directa de alergia en pacientes sensibilizados, la relación entre la presencia de síntomas y el recuento de esporas atmosféricas no siempre puede ser establecida.³⁰

CONCLUSIONES

Respecto a la aerobiología de *Alternaria* concluimos que los climas secos y cálidos favorecen la esporulación, la estación principal de esporas en Europa tiene una duración de 2 a 3 meses en los países fríos como Dinamarca y de hasta 7 en los países cálidos como España o Italia. Los días pico los encontramos a principios del verano cuando las condiciones climáticas son más propicias, clima seco y temperaturas de alrededor de 25°C. Los picos más altos se dan en zonas del sur de la península con climas más cálidos y secos donde incluso llegan a presentarse de forma bianual, a principios y a finales del verano.

Con respecto a la importancia clínica las esporas de *Alternaria Alternata* son las esporas fúngicas más fuertemente relacionadas con las enfermedades alérgicas, en el caso del asma, además, hay evidencia de su capacidad para producir crisis graves y de larga duración.

Representa el 86% de los positivos en asmáticos con alergia a hongos en España.

Paradójicamente las ciudades donde la alergia a *Alternaria* representa un mayor porcentaje de los casos de asma se encuentran al norte de la península mientras que aquellas con un clima más propicio, con picos más altos y EPS más largos son las del sur.

El hecho de que las condiciones climáticas favorables para que comience la temporada de esporas coincidan con las de los pólenes. La polisensibilidad de la mayoría de los pacientes sensibles a los hongos, sobretodo en combinaciones con pólenes. Y, al ser los pólenes el alérgeno principal para la rinitis y el asma, hace que estudiar la relación entre esporas ambientales y casos de asma sea muy difícil.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sáenz Laín, C. & Gutiérrez Bustillo, M. Esporas atmosféricas en la Comunidad de Madrid. Documentos Técnicos de Salud Pública 2003; nº 83, 86 pp. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. CAM. ISBN 84-451- 2469-2).
2. Kendrick, B. Fungal allergens. In: Grant Smith, E (Ed.) Sampling and identifying allergenic pollens and moulds 2ªEd, 1990; pp. 41-49, Blewstone Press, San Antonio, USA.
3. Mosby Co, St Louis, Kurup VP. Fungal allergens. Curr Allergy Asthma Rep 2003; 3(5):416-423.
4. Ezeamuzie CI, AL-Ali S, Khan M, Hijazi Z, Dowaisan A, Thomson MS, Georgi J. IgE-mediated sensibilization to mould allergens among patients with allergic respiratory diseases in a desert environment. Int Arch Allergy Immunol 2000; 121(4): 300-7.
5. Dales RE, Cakmak S, Judek S, Dann T, Coates F, Brook JR, et al. The role of fungal spores in thunderstorm asthma Chest 2003; 123: 745-50.
6. Nilsson, S. General biology, collecting methods and prevalence of moulds in Europe. In: Foucard, T. & Dreborg, S. (Eds.). Mould allergy workshop. 1984. Uppsala, Sweden: Pharmacia AB: 13-34.
7. Infante, F., Alba, F., Caño, M., Castro, A., Domínguez, E., Méndez, J. & Vega, A. A comparative study of the incidence of *Alternaria conidia* in the atmosphere of five spanish cities. Polen 1999; 10: 7-15.
8. Arbes, S. J., Gergen, P. J., Elliott, L. & Zeldin, D. C. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey J. Allergy Clin. Immunol. 2005; 116 (2): 377-383. 10.1016/j.jaci.2005.05.017.
9. Gergen, P. J., Turkeltaub, P. C., Kovar, M. G. The prevalence of allergic skin test reactivity to eight common aeroallergens in the U.S. population: results from the second National Health and Nutrition Examination Survey. J Allergy Clin Immunol. 1987; 80:669-679.
10. D'Amato, G., Chatzigeorgiou, G., Corsico, R., Gioulekas, D., Jager, L., Jager, S., Kontou-Fili, K., Kouridakis, S., Liccardi, G., Meriggi, A., Palm Carlos, A., Palma-Carlos, M. L., Pagan Aleman, A., Parmiani, S., Puccinelli, P., Russo, M., Spieksma, F. T., Torricelli, R. & Wuthrich, B. Evaluation of the prevalence of skin prick test positivity to *Alternaria* and *Cladosporium* in patients with suspected respiratory allergy. A European multicenter study promote by the Subcommittee on Aerobiology and Environmental Aspects of Inhalant Allergens of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 1997; 52(7): 711-716.
11. Corsico, R., Cinti, B., Feliziani, V., Gallesio, M. T., Liccardi, G., Loreti, A., Lugo, G., Marcucci, F., Marcer, G., Meriggi, A., Minelli, M., Gherson, G., Nardi, G., Negrini, A. C., Piu, G., Passaleva, A., Pozzan, M., D'Ambrosio, F. P., Venuti, A., Zanon, P., Zerboni, R. Prevalence of sensitisation to *Alternaria* in allergic patients in Italy. Ann Allergy Asthma Immunol. 1998;80(1): 71-76.
12. <http://www.allergen.org/search.php?allergenSource=Alternaria+alternata>
13. Gravesen. S: Larsen, L.; Gyntelberg, F; Skov. Demonstration of microorganisms and dust in schools and offices. Allergy 1986; 41:520-525.
14. Skjøth, C. A. & al. *Alternaria* spores in the air across Europe: abundance, seasonality and relationships with climate, meteorology and local environment. Aerobiologia 2016; 32: 3-22. 10.1007/s10453-016-9426-6.

15. Damialis, A., Mohammad, A., Halley, J., & Gange, A. Fungi in a changing world: Growth rates will be elevated, but spore production may decrease in future climates. *Int. J. Biometeorol.* 2015; 59: 1157–1167.
16. Skjøth, C. A., Sommer, J., Frederiksen, L., & Gosewinkel Karlson, U. Crop harvest in Denmark and Central Europe contributes to the local load of airborne *Alternaria* spore concentrations in Copenhagen. *Atmospheric Chemistry and Physics*, 2012; 12: 11107–11123.
17. Sabariego, S., Bouso, V. & Pérez-Badia, R. Comparative study of airborne *Alternaria* conidia levels in two cities in Castilla-La Mancha (central Spain), and correlations with weather-related variables. *Ann. Agric. Env. Medicine* 2012; 19(2): 227-232.
18. Maya-Manzano, J. M., Fernández-Rodríguez, S., Hernández-Trejo, F., Díaz-Pérez, G., Gonzalo-Garijo, Á., Silva-Palacios, I., Muñoz-Rodríguez, A. F. & Tormo-Molina, R. Seasonal Mediterranean pattern for airborne spores of *Alternaria*. *Aerobiologia* 2012; 28: 515-525. DOI 10.1007/s10453-012-9253-3.
19. Fernández-Rodríguez, S., Sadys, M., Smith, M., Tormo-Molina, R., Skjøth, C. A., Maya-Manzano, J. M., Silva-Palacios, I. & Gonzalo-Garijo, A. Potential sources of airborne *Alternaria* spp. spores in South-west Spain. *Sc. Tot. Environ.* 2015;533: 165-176. 10.1016/j.scitotenv.2015.06.031.
20. Maya-Manzano, J. M., Muñoz-Triviño, M., Fernández-Rodríguez, S., Silva-Palacios, I., Gonzalo-Garijo, A. & Tormo-Molina, R. Airborne *Alternaria* conidia in Mediterranean rural environments in SW of Iberian Peninsula and weather parameters that influence their seasonality in relation to climate change. *Aerobiologia* 2016; 32: 95-108. 10.1007/s10453-016-9424-8.
21. Aira, M. J., Rodríguez-Rajo, F. J., Fernández-González, M., Seijo, M. C., Elvira-Rendueles, B., Abreu, I., Gutiérrez-Bustillo, M., Pérez-Sánchez, E., Oliveira, M., Recio, M., Tormo, R. & Morales, J. Spatial and temporal distribution of *Alternaria* spores in the Iberian Peninsula atmosphere, and meteorological relationships: 1993–2009. *Int. J. Biometeorol.* 2013; 57(2): 265-274. 10.1007/s00484-012-0550-x.
22. Troutt C, Levetin E. Correlation of spring spore concentrations and meteorological conditions in Tulsa, Oklahoma. *Int J Biometeorol* 2001; 45:64–74.
23. Rick EM, Woolnough K, Pashley CH, Wardlaw AJ. Allergic Fungal Airway Disease. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; Vol. 26(6): 344-354. doi: 10.18176/jiaci.0122.
24. Bush RK, Prochnau JJ. *Alternaria*-induced Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2): 227-234. 10.1016/j.jaci.2003.11.023.
25. Bush RK. Fungal Sensitivity: New Insights and Clinical Approaches. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4:433.
26. Corsico R, Cinti B, Feliziani V, Galesio MT, Liccardi G, Loreti A, Lugo G, Marcucci F, Marcer G, et.al. Prevalence of sensitization to *Alternaria* in allergic patients in Italy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80(1):71-76.
27. Reijula K, Leino M, Mussalo-Rauhamaa H, Nikulin M, Alenius H, Mikkola J, Elg P, Kari O, Mäkinen-Kiljunen S, Haahtela T, IgE-mediated allergy to fungal allergens in Finland with special referenc to *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum*. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003. 91(3):280-7.
28. Thomas B et.al. Epidemic asthma and the role of the fungal mold *Alternaria alternata*. *Jur Allergy and Clinic Immunology.* 2007; 120(3): 610-617.
29. *Alergológica* 2015 ISBN. 978-84-88014-41-2
30. William PB, Siegel C, Portonoy J Efficacy of a single diagnostic test for sensibilization to common inhalant allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86:196-2002)