

Eficacia y seguridad de la desensibilización a hongos alergénicos en sujetos con enfermedad respiratoria alérgica. Revisión narrativa

Alain Raimundo Rodríguez Orozco¹ Jorge Gonzales Jaramillo,²
Ignacio López Sánchez,³ Karla Katia Prado Quezada,⁴ Daniel Calderón Loeza,⁵
Christian Cortés Rojo,⁶ Martha Estrella García Pérez,⁷ Rocío Montoya Pérez⁸

Efficacy and safety of desensitization to allergenic fungi in subjects with allergic respiratory disease. Narrative review

Recibido: 31 de marzo de 2024

Aceptado: 11 de julio de 2024

Resumen

La información sobre eficacia y seguridad de la desensibilización de pacientes con alergias respiratorias (asma y rinoconjuntivitis) y con pruebas de alergia positiva a hongos alergénicos es escasa respecto a aquella dirigida al resto de los aeroalérgenos. Se revisaron ensayos clínicos controlados en los que se estableció la eficacia y/o seguridad con el uso de inmunoterapia alérgeno-fúngico específica para desensibilizar pacientes con asma y rinoconjuntivitis alérgica en el período comprendido entre 1990 y 2023, en PubMed y Google scholar. La inmunoterapia encaminada a la desensibilización de hongos alergénicos ha sido eficaz y segura aunque sus indicaciones tienden a limitarse a casos con pruebas alérgicas positivas a *Alternaria* y síntomas relacionados con exposición sostenida a este género fúngico y hay menos evidencia respecto a la desensibilización a otros géneros de hongos.

PALABRAS CLAVE

Inmunoterapia; alergia; asma; rinoconjuntivitis; eficacia; seguridad, hongos

Abstract

Information on the effectiveness and safety of desensitization of patients with respiratory allergies (asthma and rhinoconjunctivitis) and with positive allergy tests to allergenic fungi is scarce compared to that directed at other aeroallergens. Controlled clinical trials in which the efficacy and/or safety of the use of specific allergen-fungal immunotherapy to desensitize patients with asthma and allergic rhinoconjunctivitis was established in the period between 1990 and 2023 in PubMed and Google academic. Immunotherapy aimed at desensitization of allergenic fungi has been effective and safe, although its indications are usually limited to cases with positive allergic tests to *Alternaria* and symptoms related to sustained exposure to this genus of fungi and there is less evidence regarding desensitization to other genera of fungi.

KEY WORDS

Immunotherapy; allergy; asthma; rhinoconjunctivitis; efficacy; safety, fungi

¹Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, México. ORCID 0000-0002-1401-6535, Correo de contacto: alain.rodriguez@umich.mx ² Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, México. ORCID 0009-0003-0550-5366, ³ Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, México. ORCID 0009-0004-7540-3127, ⁴ Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, México. ORCID 0009-0005-7543-6970, ⁵ Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, México. ORCID 0009-0007-0458-2991, ⁶ Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, México. ORCID 0000-0002-4850-772X, ⁷ Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, México. ORCID 0000-0002-3185-3589, ⁸ Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Morelia, México. ORCID 0000-0002-7569-1358

Introducción

James Bolton asumió en 1670 que existía relación entre la exposición a esporas del moho y la aparición de problemas respiratorios. Estudiaron esta asociación Charles Blackley en 1973, Prince y colaboradores en 1934 y Feinberg en 1935 y luego se estableció la asociación entre los hongos y los procesos respiratorios de tipo alérgico y se demostró el incremento de la producción de IgE específica como respuesta a hongos alergénicos lo cual resultó importante para justificar el uso de terapia desensibilizante¹ en algunos de estos pacientes.

Entre los hongos más alergénicos se han señalado especies de *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium* y *Alternaria*.²⁻³ El proceso de sensibilización ocurre con mayor frecuencia al inhalar esporas de hongos, las cuales pueden provocar un estado de hipersensibilidad al entrar en contacto con las membranas mucosas del tracto respiratorio y la conjuntiva.⁴ *Alternaria*, uno de los géneros de mohos exteriores más importantes es junto con *Cladosporium*, el quinto agente sensibilizante más común en Europa, después de *Dermatophagoides*, *Graminaceae*, gato y abedul. *Alternaria* y *Cladosporium* han sido responsables de cuadros de alergia respiratoria estacional. En algunos de estos casos se ha realizado terapia desensibilizante aunque el beneficio ha sido variable.⁵

Aun cuando la inmunoterapia ha sido el procedimiento más aceptado para modificar el curso de la enfermedad alérgica secundaria a la sensibilización con aeroalérgenos, la terapia desensibilizante dirigida a hongos tiene mucho menos experiencia documentada que aquella dirigida a pólenes, ácaros y epitelios de animales. La mayor experiencia clínica al respecto se tiene con la inmunoterapia para el tratamiento de asma y rinoconjuntivitis alérgica en sujetos sensibilizados con el hongo *Alternaria*. Es más escasa la literatura que documenta la inmunoterapia antígeno específica para los géneros *Aspergillus* y *Cladosporium* y hay varios géneros fúngicos de interés alergológico con los que no se tiene experiencia clínica respecto a inmunoterapia desensibilizante.

La eficacia de la desensibilización en pacientes con enfermedades alérgicas puede medirse de varias formas: evaluando la reducción o desaparición de síntomas específicos), estudiando la evolución de la calidad de vida relacionada con la enfermedad, evaluando la mejoría en la respuesta a pruebas de reto nasales y bronquiales con alérgenos específicos o con cloruro de metacolina, histamina, carbachol, adenosina, respuesta al ejercicio y a la hiperventilación y evaluando el nivel de control de la enfermedad. Aunque resulta más objetivo, pocas veces encontramos estudios en que la eficacia se haya determinado como reducción de la IgE específica para el alérgeno responsable de la sensibilización alérgica o aumento de los niveles de anticuerpos bloqueantes de subtipos de IgG dirigidos contra epítopes del alérgeno que causó la sensibilización.

En un estudio realizado en los estados de Jalisco, Michoacán y Guanajuato se ha estimado que entre 10 y 30 % de la población pediátrica con diagnóstico de alergias respiratorias puede tener pruebas alérgicas positivas a hongos alergénicos, el número de sensibilizaciones puede ser mayor en adultos en los que los mayores tiempos de exposición y en algunos casos la exposición en los ambientes laborales pueden ser factores de riesgo para elevar la frecuencia de alergias respiratorias relacionadas con hongos.⁶

Un estudio realizado en Michoacán, México, en 2008, mostró que los géneros fúngicos que con mayor frecuencia se relacionaron con rinoconjuntivitis alérgica fueron: *Candida* 65.7 %, *Aspergillus* 15.7 %, *Cladosporium* 13.89 %, *Alternaria* 10.2 %, *Rhizopus* 9.3 %, *Helminthosporium* 6.5 %, *Penicillium* 5.6 % y *Mucor* 4.6 %. Sin embargo, en exudados nasales provenientes de estos pacientes los géneros de hongos alergénicos más frecuentemente detectados fueron *Cándida*, *Penicillium*, *Aspergillus* y *Alternaria* y en exudados faríngeos *Cándida*, *Aspergillus* y *Penicillium*.⁷ Es importante mencionar que los resultados de los aislados fúngicos y los de prueba cutánea deben interpretarse junto con el cuadro

clínico de la enfermedad y con otros tipos de estudios, por ejemplo: presencia de eosinófilos en la mucosa nasal y/o citocinas IL-4 e IL-5 en lavados nasales y que los hongos detectados en los aislados en exudados nasales y faríngeos aunque ayudan a complementar el diagnóstico no son indicación para abordaje terapéutico con vacunas desensibilizantes.

Se ha señalado por varios autores que la desensibilización a *Alternaria* es la única desensibilización antifúngica que causa una mejoría clínica importante después de concluido el tratamiento en sujetos con asma y/o rinitis alérgica.² Han contribuido a la mayor eficacia en la desensibilización, la estandarización de los extractos alérgicos y la determinación de los epítopes más inmunogénicos para ser incluidos en la inmunoterapia.⁸ Algunos autores han sugerido que la inmunoterapia fúngica debería limitarse a sujetos sensibilizados con *Alternaria alternata* y *Cladosporium herbarum*, y realizarse si se documenta la exposición sostenida a una especie de hongo con síntomas relacionados y cuando además está disponible algún extracto aparentemente potente de ese hongo al cual el paciente está sensibilizado.⁹ Se ha propuesto que *Alternaria* se relaciona con casos de asma potencialmente mortal y se han aplicado con éxito protocolos de inmunoterapia con buena tolerancia y una incidencia de reacciones locales y sistémicas en cifras cercanas a 1 % de los vacunados¹⁰ y para *Alternaria alternata* se disponen de extractos estandarizados con suficientes pruebas de seguridad y suele ser sino la única, la más recomendada desensibilización entre toda la dirigida a hongos en pacientes con asma y rinoconjuntivitis alérgica.² Estas son algunas de las principales razones por las que existe una tendencia a realizar inmunoterapia solo para desensibilizar sujetos con reacción comprobada a *Alternaria* y no al resto de los hongos alérgicos.

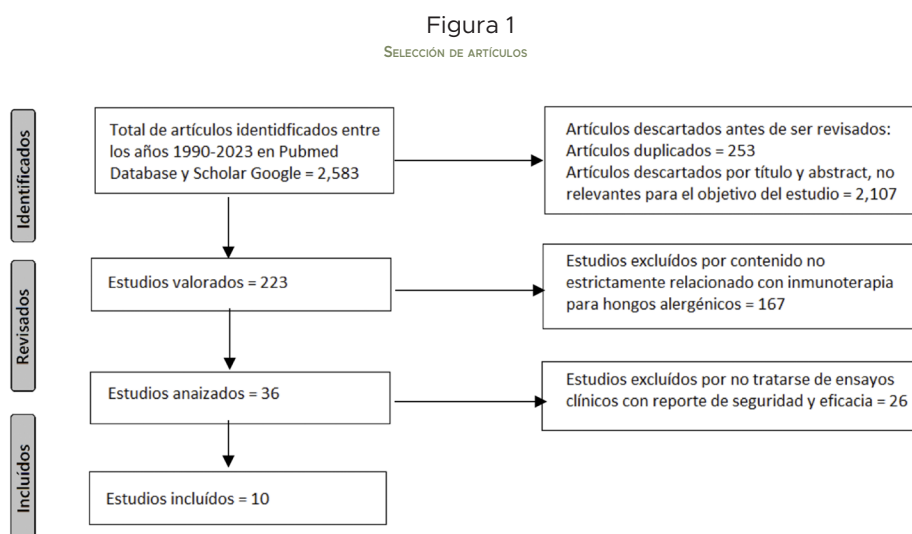
Este trabajo se realizó con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la inmunoterapia desensibilizante en sujetos con enfermedad alérgica respiratoria relacionada con sensibilización a hongos alérgicos.

Material y Métodos

Se realizó una búsqueda en Google scholar y PubMed de artículos publicados entre 1990 y 2023 con las palabras clave “*Alternaria* immunotherapy and allergy”, “Fungus immunotherapy and allergy”, “IGE and fungus immunotherapy” e “IgG and fungus immunotherapy”. Entre 2583 elementos encontrados se consideraron ensayos clínicos controlados que evaluaran la eficacia y/o seguridad de la inmunoterapia dirigida a hongos para tratar pacientes con asma y/o rinoconjuntivitis alérgica. Como criterio de eficacia se consideró prioritariamente aunque no en forma exclusiva el cambio en la IGE específica o IgG específica al hongo que causó la sensibilización alérgica por considerarse esta una medida más objetiva que la reducción de síntomas globales que pudiera estar relacionada con medicamentos. La selección de artículos se muestra en la Figura 1.

Resultados

La inmunoterapia con alérgenos específicos es una terapia modificadora de la enfermedad segura y eficaz para



Fuente: Elaboración propia.

el tratamiento de la rinoconjuntivitis alérgica y el asma alérgico. Está indicada cuando los síntomas no están controlados o cuando existen efectos indeseables por la farmacoterapia.¹¹ Con respecto a estudios sobre la eficacia y seguridad de la inmunoterapia específica con extractos alérgenos de hongos hay muy pocos estudios en comparación con los realizados con otros extractos alérgenos, y predominan las intervenciones dirigidas a desensibilizar contra el alérgeno principal Alt a 1 del hongo *Alternaria alternata*.¹²

Ha habido preocupaciones de que la inmunoterapia fúngica pueda causar enfermedades por complejos inmunes en pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica y sinusitis fúngica con componente alérgico que tienen inmunoglobulinas IgG e IgE específicas para hongos. Estudios realizados por Greenhaw y colaboradores demuestran que es poco probable que la inmunoterapia fúngica subcutánea en pacientes con sinusitis fúngica alérgica cause reacciones adversas distintas a las que ocurren con la inmunoterapia con polen.¹³ Por otro lado también se ha usado inmunoterapia con células T específicas contra *Aspergillus*, provenientes de donantes sanos en el tratamiento del huésped inmunocomprometido con aspergilosis invasiva.¹⁴

La Tabla 1 muestra los resultados de eficacia y seguridad de ensayos clínicos metodológicamente sólidos en los que se documentó la inmunoterapia dirigida a desensibilizar pacientes con asma y/o rinoconjuntivitis alérgica con prueba alérgica positiva a hongos.

La inmunoterapia alérgeno-específica produce desensibilización a los alérgenos, tolerancia inmune específica a los alérgenos y supresión de la inflamación alérgica. A esto le sigue la generación de células T reguladoras (Treg) y B (Breg) reguladoras específicas de alérgenos, así como la regulación del establecimiento de IgE e IgG específicas de alérgenos para la tolerancia inmune.²

Los mecanismos subyacentes al beneficio terapéutico de la inmunoterapia involucran varios tipos de células, incluidos mastocitos, basófilos, células T y células B. Las pruebas cutáneas y de activación de basófilos evalúan la sensibilidad de las células efectoras al alérgeno y disminuyen en sujetos que reciben AIT. La IgE específica de alérgeno aumenta inicialmente y disminuye con el tratamiento continuo, mientras que la IgG e IgA específicas de alérgeno aumentan durante el tratamiento. Las células T reguladoras (Treg) inducidas por alérgenos aumentan durante la inmunoterapia y disminuye las citocinas Th2.²¹

Los informes de casos únicos o estudios no controlados sobre la inmunoterapia para *Candida albicans* o *Aspergillus fumigatus* impresionan no ser suficientes para su recomendación. En particular, no todas las reacciones alérgicas inducidas por hongos están mediadas por IgE, que es la base tradicional de la inmunoterapia alergenoespecífica.

Conclusiones

La inmunoterapia desensibilizante con extractos alergénicos de hongos realizada para tratar a pacientes alérgicos con asma y rinoconjuntivitis y con reactividad clínica demostrada por prueba de alergia positiva a hongos alérgicos ha sido eficaz y segura, los efectos adversos han sido predominantemente locales y existe una clara tendencia a limitar su uso a pacientes con prueba de alergia positiva a *Alternaria* cuando no puede controlarse la sin-

Tabla 1

Autor	Número de pacientes (versus/ placebo) y tipo de inmunoterapia	Edad, años	Duración, meses	Eficacia vs IgG	Seguridad (no. Pacientes afectados/no. De pacientes totales)
[4]	36/54 ORAL	22-55	6-12	Ig E específica disminuyó	• No se reportaron
[6]	34/18 SL	19-65	36	No se estimaron	• Prurito oral 6/34 • Malestar gastrointestinal 6/34
[12]	113/29 SC	12-65	24	Aumentó 50 veces la relación Ig G4/Ig E	• Reacciones cutáneas locales inmediatas 13/113 • No se reportaron RAM graves
[13]	28/14 SC	36.6 ± 12.8 (GE) 40.1 ± 11.9 (GC) Por qué hay dos valores?	6	No se estimaron	• Urticaria sistémica leve 2/28
[15]	24/11 SC	5-56	12	IgG específica aumentó IgE sin cambios	• Reacción asmática 2/24
[16]	28/14 SC	12.85 ± 4.08 (GE) 14.92 ± 6.41 (GC)	12	Solo evaluaron escalas clínicas. No IgG ni IgE	• Prurito en el sitio de inyección 1/28 • Rinoconjuntivitis 1/28
[17]	27/12 SL	14-42	10	No hubo cambios en IgG4 e IgE específica	• Prurito oral 1/27 • Conjuntivitis 1/27
[18]	45/20 SC	5-18 años	36	Ig E específica disminuyó Ig G4 sin cambio significativo	• Edema local en el sitio de punción 7/45
[19]	32/16 ORAL	7-17 años	39	IgG4 aumentó. IgE sin cambios significativos	• Broncospasmo 3/32 • Rinoconjuntivitis-broncospasmo 2/32 • Rinoconjuntivitis 1/32 • Diarrea 2/32
[20]	59 SC	4-65 años	10	No se estimaron	• Eritema local y pápula 5/59

SL: Sublingual. SC: Subcutánea. GE: Grupo Experimental. GC: Grupo Control. RAM: Reacción adversa a medicamentos
Fuente de elaboración: Propia.

tomatología desencadenante por la exposición a este género de hongos. Como se trata de un género predominante en ambientes extramuros las medidas para limitar la exposición tienden a ser menos eficaces que aquellas implementadas para alergenios intramuros. El criterio de pobre respuesta farmacológica también refuerza su uso.

Financiamiento

No se recibió financiamiento para elaborar este artículo ni para la investigación preliminar.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener algún conflicto de interés al publicar el artículo. Todos los autores tuvieron participación en el diseño, recolección y selección de datos, escritura y aprobación de la versión para publicación.

Referencias

1. Coop CA. Immunotherapy for mold allergy. Clin Rev Allergy Immunol. 2014; 47(3):289-98.
2. Bozek A, Pyrkosz K. Immunotherapy of mold allergy: A review. Hum Vaccin Immunother. 2017; 13 (10): 397-2401. DOI: 10.1080/21645515.2017.1314404. Epub 2017 May 8. PMID: 28481693; PMCID: PMC5647975.
3. Tiwary M, Samarasinghe AE. Initiation and Pathogenesis of Severe Asthma with Fungal Sensitization. Cells. 2021; 10 (4): 913. DOI: 10.3390/cells10040913. PMID: 33921169; PMCID: PMC8071493.
4. Herych OM, Popovych VI, Koshel IV, Orishchak DT, Orishchak OR, Maksymenko YR, Bocharow AV, Herych PR. Clinical efficiency of allergen-specific immunotherapy with fungal allergens in patients with chronic polypous rhinosinusitis against the background of fungal sensitization. J Med Life. 2022; 15 (3): 359-361. DOI: 10.25122/jml-2021-0389.
5. Di Bona, D., Frisenda, F., Albanesi, M., Lorenzo, G. D., Caiaffa, M. F., & Macchia, L. Efficacy and safety of allergen immunotherapy in patients with allergy to molds: a systematic review. Clin Exp Allergy. 2018; 48 (11): 1391-1401. DOI: 10.1111/cea.13242
6. Rodríguez-Orozco, AR, Moreno-Chimal, K., Méndez-López, T. and Gómez-Alonso, C. (2010). Prevalencia comparada de sensibilización a géneros de hongos alergénicos en pacientes con alergias respiratorias provenientes de Michoacán y Altos de Jalisco-León, Gto., años 2004-2006 vs 2007-2009. Rev Mex Mic. 2010; 32: 1-9.
7. Rodríguez Orozco AR, Vargas Villegas E, Tafolla Muñoz L, Ruiz Reyes H, Hernández Chávez L, Vázquez Garcidueñas S. Géneros fúngicos aislados de pacientes con rinitis alérgica y su relación con la prueba de hipersensibilidad subcutánea de Prick. Rev. Mex. Mic 2008; 28: 89-94.
8. Ruiz-Reyes, H., Rodríguez-Orozco AR. Alergenos fúngicos: importancia de la estandarización de alergenios fúngicos y su aplicación en la práctica clínica. Rev Alerg Mex 2006; 53: 144-149.
9. Nelson HS. Allergy immunotherapy for allergic fungal respiratory diseases. Allergy Asthma Proc. 2023;44(6):395-401. doi: 10.2500/aap.2023.44.230058. PMID: 37919848.
10. Martínez-Cañavate Burgos A, Valenzuela-Soria A, Rojo-Hernández A. Allergol Immunopathol. Immunoterapia con alternaria: presente y futuro, 2007; 35 (6): 259-63.

11. Alamri RA, Aljabri GH, Tahlawi R, Aljabri HA. Immunotherapy in the Treatment of Allergic Rhinitis in Children. *Cureus*. 2022; 14 (12): e32464. DOI: 10.7759/cureus.32464.
12. Tabar AI, Prieto L, Alba P, Nieto A, Rodríguez M, Torrecillas M, Huertas B, Gómez E, Fernández FJ, Blanca M, Rodríguez D, Palacios R. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of allergen-specific immunotherapy with the major allergen Alt a 1. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(1):216-223. e3. doi: 10.1016/j.jaci.2019.02.029.
13. Greenhaw B., deShazo R. D., Arnold, J., & Wright, L. (2011). Fungal immunotherapy in patients with allergic fungal sinusitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*.2011; 107 (5), 432–436. DOI: 10.1016/j.anai.2011.05.021
14. Papadopoulou A, Alvanou M, Koukoulas K, Athanasiou E, Lazaridou A, Savvopoulos N, Kaloyannidis P, Markantonatou AM, Vyzantiadis TA, Yiangou M, Anagnostopoulos A, Yannaki E. Bone Marrow Clinical-scale production of *Aspergillus*-specific T cells for the treatment of invasive aspergillosis in the immunocompromised host. *Transplantation* 2019 mar 13. DOI: 10.1038 / s41409-019-0501-9.
15. Horst M, Hejjaoui A, Horst V, Michel FB, Bousquet J. Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol*. 1990 Feb; 85 (2): 460-72. DOI: 10.1016/0091-6749(90)90156-x. PMID: 2406323.
16. Tabar AI, Lizaso MT, García BE, Gómez B, Echechipía S, Aldunate MT, Madariaga B, Martínez A. Double-blind, placebo-controlled study of *Alternaria alternata* immunotherapy: clinical efficacy and safety. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Feb; 19 (1): 67-75. Epub 2007 Jul 25. PMID: 17651380.
17. Cortellini G, Spadolini I, Patella V, Fabbri E, Santucci A, Severino M, Corveta A, Canonica GW, Passalacqua G. Sublingual immunotherapy for *Alternaria*-induced allergic rhinitis: a randomized placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010 Nov; 105 (5): 382-6. DOI: 10.1016/j.anai.2010.08.007. Epub 2010 Sep 26. PMID: 21055665
18. Kuna P, Kaczmarek J, Kupczyk M. Efficacy and safety of immunotherapy for allergies to *Alternaria alternata* in children. *J Allergy Clin Immunol*. febrero de 2011; 127 (2): 502-508. e1-6. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.036. PMID: 21281874.
19. Criado Molina A, Guerra Pasadas F, Daza Muñoz JC, Moreno Aguilar C, Almeda Llamas E, Muñoz Gomariz E, Font Ugalde P, Alonso Díaz C, Germán Cárdenas M, Sánchez Guijo P. Inmunoterapia con un extracto oral de *Alternaria* en el asma infantil. Eficacia clínica, seguridad, repercusiones sobre parámetros in vivo e in vitro. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2002 Nov-Dec; 30 (6): 319-30. DOI: 10.1016/s0301-0546(02)79147-7. PMID: 12464165
20. Valle-Rodríguez F, López-García AI, Rivero-Yeverino D, Caballero-López C, Papaqui-Tapia JS, Ruiz-Márquez IP, Ríos-López JJ, Sánchez-Villalobos JY. Eficacia y seguridad de la inmunoterapia subcutánea para alérgenos inhalables en pacientes con alergia respiratoria. *Rev Alerg Mex*. 2019; 66 (3): 301-307.
21. Hardy LC, Smeekens JM, Kulis MD. Biomarkers in Food Allergy Immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019 Dec 4; 19 (12): 61. DOI: 10.1007/s11882-019-0894-y. PMID: 31