

ACTUALIZACIÓN EN ALERGIA RESPIRATORIA A HONGOS ANEMÓFILOS

Enfoque Diagnóstico, Diagnóstico Molecular y Precisión Clínica

Adrián Alberto Lara

Médico Especialista en Alergia e Inmunología Clínica

Publicación: 27 de febrero de 2026

PALABRAS CLAVE: *alergia fúngica · hongos anemófilos · diagnóstico molecular · Alternaria alternata · aspergilosis broncopulmonar alérgica · rinitis alérgica*

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo	Revisar y sintetizar el estado actual del diagnóstico de la alergia respiratoria a hongos anemófilos, con énfasis en el diagnóstico molecular por componentes y su integración clínica práctica.
Metodología	Revisión narrativa basada en guías internacionales (EAACI, AAAAI, WAO) y literatura científica consolidada sobre alergia fúngica, diagnóstico molecular y fenotipos clínicos asociados.
Principales hallazgos	El diagnóstico de sensibilización fúngica presenta limitaciones inherentes por la variabilidad de los extractos. El diagnóstico molecular (Alt a 1, panel de Aspergillus) permite confirmar sensibilización genuina, diferenciar reactividad cruzada y caracterizar fenotipos graves (SAFS, ABPA). <i>Alternaria alternata</i> mantiene la evidencia más sólida de relevancia clínica en rinitis y asma.
Conclusiones	La integración de historia clínica, pruebas de sensibilización convencionales y diagnóstico molecular por componentes constituye el enfoque óptimo para traducir la sensibilización fúngica en diagnóstico clínicamente relevante y guiar decisiones terapéuticas.

INTRODUCCIÓN

La alergia a hongos anemófilos (mohos) constituye una entidad clínica de creciente relevancia en la práctica alergológica contemporánea. Más allá de su asociación con la rinitis alérgica, su vínculo con el asma bronquial —en particular con sus formas graves, persistentes y de difícil control— la posiciona como un área prioritaria de estudio e intervención clínica. A pesar de este impacto, el diagnóstico de esta entidad ha enfrentado históricamente desafíos conceptuales y técnicos que la diferencian del abordaje de otros aeroalérgenos de mayor estandarización, como los ácaros o los pólenes.

La principal limitación diagnóstica radica en la complejidad biológica intrínseca de los hongos: organismos eucarióticos con estructuras antigénicas altamente variables según el estadio de crecimiento, las condiciones ambientales y la cepa. Esta heterogeneidad antigénica dificulta la producción de extractos estandarizados para pruebas cutáneas y para la determinación de IgE

específica sérica, comprometiendo la reproducibilidad y el valor predictivo de estas herramientas cuando se emplean de manera aislada.

En los últimos años, se ha producido un cambio conceptual significativo en el campo: el paradigma ha migrado desde una visión basada exclusivamente en la sensibilización a extractos completos hacia un enfoque que integra el diagnóstico molecular por componentes. Esta evolución permite identificar con mayor precisión la sensibilización genuina —mediada por IgE frente a alérgenos mayores específicos— y distinguirla de patrones de reactividad cruzada o sensibilización subclínica de escasa relevancia clínica. El alérgeno mayor Alt a 1 de *Alternaria alternata* y el panel de componentes de *Aspergillus fumigatus* representan los hitos más consolidados de este avance.

El objetivo de la presente actualización es revisar y sintetizar el estado del arte en el diagnóstico de la alergia respiratoria a hongos anemófilos, integrando los avances en diagnóstico molecular con la práctica clínica cotidiana. Se espera proporcionar al especialista una hoja de ruta práctica, basada en la evidencia actual y en las recomendaciones de las principales guías internacionales (EAACI, AAAAI, WAO), que facilite la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas en este campo de creciente complejidad.

CONCEPTOS FISIOPATOLÓGICOS ACTUALES

Desde una perspectiva clínico-inmunológica, la alergia a hongos anemófilos implica los mecanismos clásicos de hipersensibilidad de tipo I mediada por IgE. Las esporas fúngicas inhaladas —cuyo diámetro oscila entre 2 y 30 micrómetros según el género— liberan alérgenos proteicos que son capturados por células dendríticas de la mucosa respiratoria. Estas células presentadoras de antígeno migran a los ganglios linfáticos regionales, donde inducen la diferenciación de linfocitos T helper hacia el fenotipo Th2, con la consiguiente producción de interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13. Este microambiente Th2 es permisivo para el cambio de clase a IgE en los linfocitos B, con la producción de IgE específica frente a los alérgenos fúngicos.

Un concepto central que debe guiar la práctica clínica es la distinción entre sensibilización y alergia clínica. La sensibilización implica la presencia demostrable de IgE específica frente a un alérgeno fúngico, sin que ello implique necesariamente la existencia de síntomas desencadenados por la exposición. La alergia clínica requiere, además, la reproducibilidad de síntomas ante la exposición natural o controlada al hongo en cuestión. Esta distinción tiene implicancias diagnósticas y terapéuticas directas, ya que la mera positividad en las pruebas no legitima por sí sola el diagnóstico ni justifica intervenciones terapéuticas costosas o de riesgo.

La relevancia patogénica de los hongos trasciende la rinitis y alcanza su máxima expresión en el asma bronquial. La sensibilización a *Alternaria alternata*, en particular, ha sido identificada como un factor de riesgo independiente para la severidad del asma, la frecuencia de exacerbaciones agudas —incluyendo las denominadas 'thunderstorm asthma' o asma de tormenta, vinculadas a picos masivos de esporas en el ambiente— y el mal control de la enfermedad a largo plazo. En niños, la sensibilización temprana a *Alternaria* constituye además un predictor de persistencia del asma hasta la edad adulta.

En un subgrupo de pacientes, la respuesta inmune frente a los hongos supera el patrón de hipersensibilidad tipo I e incorpora mecanismos de tipo III (complejos inmunes) y una respuesta inflamatoria compleja frente al crecimiento fúngico activo en la luz de la vía aérea. Este es el

sustrato fisiopatológico de la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), entidad en la que *Aspergillus fumigatus* coloniza la mucosa bronquial, genera antígenos de forma continua y desencadena una respuesta inmune sostenida con daño tisular progresivo, bronquiectasias y deterioro funcional respiratorio.

DIAGNÓSTICO ACTUALIZADO

Principios diagnósticos y criterios vigentes

No existen criterios diagnósticos únicos ni universalmente aceptados para la alergia a hongos anemófilos en su conjunto. El diagnóstico se sustenta en la demostración de una relación causal plausible entre la exposición al hongo y los síntomas del paciente, avalada por evidencia objetiva de sensibilización. Las guías internacionales EAACI, AAAAI y WAO recomiendan la investigación de sensibilización fúngica en pacientes con síntomas respiratorios perennes o estacionales que empeoran en períodos de alta esporulación (finales de verano y otoño en el hemisferio sur) o en ambientes interiores húmedos, y de forma prioritaria en aquellos con asma grave de difícil control.

El enfoque diagnóstico debe ser secuencial e integrador: se inicia con una anamnesis detallada que evalúe el patrón de exposición, la estacionalidad de los síntomas y la gravedad del asma; se prosigue con las pruebas de sensibilización convencionales (prick test e IgE específica sérica); y se recurre al diagnóstico molecular por componentes como herramienta de segunda línea en casos seleccionados.

Herramientas diagnósticas disponibles

La Tabla 1 resume las principales herramientas diagnósticas, su utilidad clínica, sus limitaciones y el nivel de evidencia que las respalda.

Tabla 1. Herramientas diagnósticas en alergia a hongos anemófilos: utilidad clínica y nivel de evidencia.

Técnica	Utilidad principal	Limitaciones	Nivel de evidencia
Prick test (extracto)	Primera línea; confirma sensibilización	Baja estandarización; sens. variable 50-70%	Moderado-Alto
IgE específica sérica (extracto)	Complementaria al prick test; valores >3,5 kU/L orientan relevancia clínica	Concordancia moderada con prick (kappa <0,6)	Moderado-Alto
IgE a componentes: Alt a 1	Confirma sensibilización genuina a <i>Alternaria</i> ; correlación con asma	Disponibilidad limitada en algunos centros	Alto
Panel <i>Aspergillus</i> (Asp f 1,2,3,4,6)	Diagnóstico diferencial SAFS vs. ABPA; Asp f 6 orienta daño tisular	Requiere solicitud dirigida; costo elevado	Alto
IgE total sérica	Screening ABPA (umbral >1000 UI/mL)	Inespecífica; elevada en múltiples condiciones	Alto (en contexto ABPA)
IgG/precipitinas anti- <i>Aspergillus</i>	Confirmar respuesta inmune compleja en ABPA	No disponible rutinariamente	Moderado-Alto

Pruebas cutáneas (prick test): Constituyen la herramienta de primera línea y son de fácil realización en el consultorio. Su principal limitación es la falta de estandarización de los extractos comerciales disponibles, que resulta en una sensibilidad variable (estimada entre 50-70% en estudios comparativos) y una reproducibilidad baja a moderada entre laboratorios. Un resultado positivo confirma sensibilización, pero su valor predictivo positivo para enfermedad clínica activa es limitado, con excepción de los extractos que contienen en concentración adecuada el alérgeno mayor correspondiente, como ocurre con los mejores extractos de *Alternaria alternata*.

IgE específica sérica (plataformas ImmunoCAP/IMMULITE): Presenta una concordancia solo moderada con las pruebas cutáneas (índice kappa <0,6 en series publicadas), lo cual refleja las diferencias en la composición antigénica de los reactivos empleados en cada técnica. Un valor >0,35 kU/L confirma sensibilización; sin embargo, la evidencia sugiere que umbrales más elevados (>3,5 kU/L) podrían correlacionarse mejor con la relevancia clínica, aunque sin consenso universal al respecto.

Diagnóstico molecular por componentes: Se posiciona como herramienta de segunda línea, de alto valor en escenarios clínicos seleccionados. Permite diferenciar sensibilización genuina (mediada por IgE frente a alérgenos mayores específicos del hongo) de reactividad cruzada (mediada por pan-alérgenos como proteínas transportadoras de lípidos o proteínas similares a taumatina, presentes también en pólenes y alimentos). Los componentes de mayor utilidad clínica son:

- **Alt a 1 (*Alternaria alternata*):** estándar de oro para confirmar sensibilización genuina a *Alternaria*; presenta fuerte correlación con asma bronquial y constituye el único componente fúngico con amplio respaldo en guías internacionales para uso diagnóstico rutinario.
- **Panel de *Aspergillus fumigatus* (Asp f 1, 2, 3, 4, 6):** fundamental para el diagnóstico diferencial entre SAFS y ABPA. Asp f 6 (Mn-superóxido dismutasa) ha sido señalado como marcador de sensibilización severa y posible daño tisular en contexto de ABPA. La detección de IgE frente a múltiples componentes de *Aspergillus* incrementa la especificidad diagnóstica para ABPA respecto a la IgE al extracto completo.
- **Cla h 8 (*Cladosporium herbarum*):** muestra utilidad clínica similar a Alt a 1 en su género, aunque su disponibilidad en plataformas comerciales es aún limitada en muchos centros diagnósticos.

Fenotipos clínicos y clasificación actual

La clasificación contemporánea de la alergia fúngica se orienta hacia entidades clínicas bien definidas según la interacción huésped-hongo y el grado de compromiso de la vía aérea:

1. Rinitis alérgica por hongos: fenotipo frecuente pero infradiagnosticado, caracterizado por síntomas nasales perennes o estacionales que empeoran en ambientes interiores húmedos y durante los picos de esporulación otoñal. La sensibilización a *Alternaria* y *Cladosporium* es la más frecuente en este fenotipo.
2. Asma con sensibilización fúngica (SAFS – Severe Asthma with Fungal Sensitization): definida por la coexistencia de asma grave no controlada y sensibilización demostrada (por prick test o IgE específica) a uno o más hongos anemófilos —típicamente *Aspergillus*, *Alternaria* o *Cladosporium*— en ausencia de los criterios diagnósticos para ABPA. Responde favorablemente al tratamiento antifúngico complementario en ensayos controlados.

3. Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA): entidad de mayor complejidad que combina asma o fibrosis quística con una respuesta de hipersensibilidad frente a *Aspergillus fumigatus* que coloniza la luz bronquial. Los criterios diagnósticos requieren la presencia de: asma o fibrosis quística, IgE total elevada (>1000 UI/mL), IgE específica y/o prick test positivo frente a *A. fumigatus*, IgG específica elevada (precipitinas), eosinofilia periférica e infiltrados pulmonares. El diagnóstico molecular (panel Asp f) es determinante para confirmar la entidad y diferenciarla de la mera sensibilización.

Errores diagnósticos frecuentes

La práctica clínica en este campo está expuesta a errores sistemáticos que es necesario reconocer y prevenir:

- Confundir sensibilización con alergia clínica: el error más frecuente y de mayor impacto, que conduce a sobrediagnóstico, etiquetado erróneo del paciente y tratamientos innecesarios o inadecuados.
- Interpretación aislada de pruebas cutáneas positivas sin correlación clínica rigurosa, sobrevalorando su significado en ausencia de síntomas compatibles.
- Subestimación de falsos negativos: la variabilidad y baja potencia de ciertos extractos comerciales puede conducir a infradiagnóstico, especialmente para hongos distintos de *Alternaria*.
- No recurrir al diagnóstico molecular ante patrones complejos de polisensibilización o ante discordancias entre prick test e IgE específica sérica.
- No investigar sensibilización fúngica en el paciente con asma grave de difícil control, desaprovechando una oportunidad de caracterización fenotípica con implicancias terapéuticas directas.

NOVEDADES Y AVANCES RECIENTES EN DIAGNÓSTICO

La principal novedad en el campo es la creciente incorporación y el firme respaldo de las guías internacionales al diagnóstico molecular por componentes como herramienta de precisión en la práctica alergológica. El documento de consenso WAO-ARIA-GA²LEN sobre diagnóstico molecular en alergia constituye la referencia más integral al respecto.

Los avances más relevantes pueden sintetizarse en las siguientes líneas:

- **Confirmación de la sensibilización genuina a *Alternaria* mediante Alt a 1:** este componente ha demostrado ser el marcador más específico y sensible de sensibilización clínicamente relevante a *Alternaria*, superando con claridad las limitaciones de los extractos completos y permitiendo una mejor correlación con los fenotipos de asma grave.
- **Resolución de patrones de polisensibilización:** el diagnóstico molecular permite diferenciar la polisensibilización genuina a múltiples hongos —con potencial relevancia clínica individual— de la reactividad cruzada mediada por pan-alérgenos (LTPs, proteínas similares a taumatina), un área de activa investigación que puede modificar el enfoque terapéutico con inmunoterapia.
- **Mejora en la caracterización de asma grave:** el perfil de reconocimiento de componentes de *Aspergillus* permite una distinción más precisa entre SAFS y ABPA, entidades que comparten presentación clínica pero que difieren sustancialmente en el manejo y el pronóstico.
- **Vacíos de conocimiento persistentes:** a pesar de estos avances, subsiste la necesidad de desarrollar extractos estandarizados para pruebas cutáneas y de provocación bronquial, así como

de identificar y producir en forma recombinante alérgenos mayores para géneros con menor representación diagnóstica, como *Penicillium*, *Epicoccum*, *Fusarium* y *Helminthosporium*.

IMPLICANCIAS CLÍNICAS

La evidencia revisada permite formular las siguientes recomendaciones prácticas para la toma de decisiones clínicas en el manejo diagnóstico de la alergia fúngica:

□ **Recomendación 1.** Investigar sensibilización fúngica en todo paciente con asma grave o de difícil control, independientemente de la historia de exposición declarada. La sensibilización a *Aspergillus* y *Alternaria* puede modificar el abordaje terapéutico (antifúngicos, biológicos anti-IgE/anti-IL5).

□ **Recomendación 2.** Utilizar el diagnóstico molecular (Alt a 1; panel Asp f) como herramienta de segunda línea ante: discordancias entre prick test e IgE sérica; polisensibilización a múltiples hongos; asma grave con sensibilización fúngica; sospecha de ABPA.

□ **Recomendación 3.** No diagnosticar alergia clínica basándose únicamente en la positividad de las pruebas de sensibilización. La correlación con la historia clínica es imprescindible y no puede suplirse con pruebas de laboratorio.

□ **Recomendación 4.** Ante sospecha de ABPA, solicitar el panel completo: IgE total, IgE e IgG específicas frente a *Aspergillus*, eosinofilia periférica, tomografía de tórax y panel de componentes moleculares (Asp f 1, 2, 4, 6). La detección de IgE frente a Asp f 6 orienta hacia compromiso tisular severo.

□ **Recomendación 5.** Investigar sensibilización a *Alternaria* en niños con sibilancias recurrentes y exposición a ambientes húmedos. La sensibilización temprana a Alt a 1 constituye un factor de riesgo para el desarrollo y la persistencia del asma.

Las denominadas 'perlas diagnósticas' que emergen de la evidencia consolidada pueden resumirse como sigue: la sensibilización no es sinónimo de alergia; *Alternaria* es el modelo de referencia para la relevancia clínica de la alergia fúngica; el diagnóstico molecular es un aliado y no un sustituto de la correlación clínica; la discordancia entre prick test e IgE específica es frecuente y esperable dada la diferente composición antigénica de los reactivos; y ante un paciente con asma grave, la investigación de sensibilización fúngica no es optativa sino mandatoria.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de la alergia respiratoria a hongos anemófilos continúa siendo un desafío clínico de primera magnitud, cuya dificultad radica en la inherente complejidad biológica de estos organismos y en la consecuente falta de estandarización de los extractos diagnósticos disponibles. Esta limitación estructural no ha sido completamente resuelta y persiste como una deuda pendiente del campo.

Sin embargo, la incorporación del diagnóstico molecular por componentes —en particular de Alt a 1 para *Alternaria* y del panel de componentes de *Aspergillus fumigatus*— ha representado un avance sustancial que permite superar parcialmente estas limitaciones. Este enfoque posibilita confirmar la sensibilización genuina, diferenciarla de patrones de reactividad cruzada y caracterizar con mayor precisión los fenotipos clínicos de mayor severidad, como el SAFS y la ABPA.

El paradigma diagnóstico óptimo en este campo es necesariamente integrador: combina la anamnesis dirigida, las pruebas convencionales de sensibilización y el diagnóstico molecular de segunda línea en escenarios seleccionados. Solo mediante esta síntesis rigurosa es posible traducir la sensibilización fúngica en un diagnóstico de alergia clínicamente relevante, capaz de orientar decisiones terapéuticas que impacten en la calidad de vida y el control de la enfermedad en los pacientes afectados.

Las líneas de investigación futura deberán enfocarse en el desarrollo de extractos estandarizados para nuevos géneros fúngicos, la producción de alérgenos recombinantes para diagnóstico y eventual inmunoterapia, y la validación prospectiva de los umbrales de IgE a componentes con relevancia clínica y pronóstica.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES Y FINANCIAMIENTO

El autor declara no tener conflictos de intereses vinculados al contenido de esta publicación. La presente actualización no recibió financiamiento externo de ninguna fuente pública ni privada. No existe relación de dependencia con fabricantes de reactivos diagnósticos ni con la industria farmacéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cramer R, Garbani M, Rhyner C, Huitema C. Fungi: the neglected allergenic sources. *Allergy*. 2014;69(2):176–85.
2. Knutsen AP, Bush RK, Demain JG, et al. Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):280–91.
3. Soeria-Atmadja D, Onell A, Borga A. IgE reactivity to Alt a 1 and its major epitopes in *Alternaria* allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(1 Pt 1):58–65.
4. Fukutomi Y, Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues. *Allergol Int*. 2015;64(4):321–31.
5. Rick EM, Woolnough K, Pashley CH, Wardlaw AJ. Allergic fungal airway disease. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2016;26(6):344–54.
6. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO-ARIA-GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):17.
7. Posa D, Perna S, Resch Y, et al. Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):541–9. [Referencia de contexto comparativo: estandarización en diagnóstico molecular de aeroalérgenos]
8. Denning DW, O'Driscoll BR, Powell G, et al. 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(1):11–8.

9. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(8):850–73.
10. Vijay HM, Kurup VP. Fungal allergens. *Clin Allergy Immunol*. 2008;21:141–60.