



Microbiota fúngica nasal en sujetos alérgicos y sanos

Maite Sellart-Altisent, Josep M. Torres-Rodríguez, Silvia Gómez de Ana y Eidi Alvarado-Ramírez

Unitat de Recerca en Malalties Infeccioses i Micologia. IMIM, UDIMAS, Facultat de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Resumen

Los hongos ambientales, mohos y levaduras penetran con el aire en la cavidad nasal y pueden desencadenar alergias respiratorias en sujetos atópicos. No obstante, la flora fúngica de las fosas nasales es muy poco conocida.

En este estudio, se han cultivado muestras de la mucosa nasal de 135 sujetos, de los cuales 48 eran alérgicos a ácaros y epitelios u hongos, y los restantes, sin antecedentes de alergia, se consideraron sanos. Todos ellos residían en el área metropolitana de Barcelona, y su edad era de entre 18 y 35 años.

Los resultados obtenidos demuestran que el 41,5% de los sujetos sanos eran portadores de una o más especies fúngicas, mientras que los alérgicos que presentaron hongos fueron el 14,8% ($p = 0,011$). El 50,4% de los aislados correspondieron a los géneros *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus* y *Alternaria*, los cuales se consideran altamente alergénicos.

Las especies fúngicas más comunes fueron: *Cladosporium herbarum* y *Cladosporium cladosporioides* (23,6%). A pesar de que casi la mitad de pacientes eran alérgicos a *Alternaria alternata*, ésta tan sólo se aisló en el 8,8% de las muestras de dicho grupo. Las levaduras se aislaron predominantemente en sujetos sanos.

No se observaron diferencias entre sexos ni entre fumadores y no fumadores. Destaca la menor prevalencia de hongos nasales en sujetos alérgicos, que podría ser debida a la insuficiencia nasal, rinorrea y/o mayor uso de pañuelos.

Palabras clave

Alergia, Cavidad nasal, Hongos ambientales, Rinitis, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*

Nasal fungal microbiota in allergic and healthy subjects

Summary

Environmental fungi, moulds and yeasts could reach the nasal cavity with the inhaled air causing respiratory symptoms in atopic subjects, but little is known about the fungal flora of this site.

In the present study samples of the nasal cavities of 135 subjects aged 18-35 years (48 allergic patients to fungi, mites and/or cat fur and from 87 normal subjects - healthy, control group) were cultured. All of them lived in the metropolitan area of Barcelona.

Fungi were isolated from 41.5% of healthy people and in 14.8% of allergy patients ($p = 0.011$).

Morphologically, 50.4% of the isolates were located within 4 genera: *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus* and *Alternaria*, fungi which are considered the most allergenic.

The most prevalent species were: *Cladosporium herbarum* and *C. cladosporioides* (23.6%). *Alternaria alternata* was isolated only in 8.8% of samples from the allergic group, although most subjects were sensitive to this species.

There were not differences in the isolation rate between genera and smoking-no-smoking groups.

The lower prevalence of nasal fungi from allergic patients could be related to the nasal insufficiency, the hypersecretion and the larger use of handkerchief.

Key words

Allergy, Environment fungi, Nasal cavity, Rhinitis, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*

Dirección para correspondencia:

Dr. Josep M. Torres-Rodríguez
URMIM, IMIM, UDIMAS, Facultat de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España
Tel.: (+34) 93 2211009
Fax: (+34) 93 2213237
E-mail: jmtorres@imim.es

Aceptado para publicación el 14 de julio de 2006

©2007 Revista Iberoamericana de Micología
Apdo. 699, E-48080 Bilbao (Spain)
1130-1406/01/10.00 €

El aire es el vehículo de ácaros, pólenes, epitelios y hongos, responsables de diversos procesos alérgicos [5,33,35]. Según O'Driscoll et al. [24], los propágulos fúngicos producen una patología respiratoria más grave que el pelo de gato o los ácaros. Los hongos ambientales pueden ser responsables de procesos infecciosos del aparato respiratorio de diferente naturaleza y gravedad [15,21,30,39]. De esta forma, los síntomas causados por los hongos atmosféricos incluyen enfermedades respiratorias, tanto de vías respiratorias altas como bronco-pulmonares, con inflamación de las membranas mucosas. Existe una gran variedad de mecanismos productores de dichas alteraciones, como la hipersensibilidad mediada por la inmunoglobulina E (IgE), la inflamación crónica provocada por esporas fúngicas o sus metabolitos y, posiblemente, una reacción tóxica a la inhalación de productos (micotoxinas) [26] producidos por hongos, como *Stachybotrys* [16].

La prevalencia de asma, rinosinusitis crónica y alergias respiratorias ha ido en aumento en el mundo occidental [5], de ahí la importancia de conocer las especies fúngicas presentes en las vías respiratorias, considerando las fosas nasales como una puerta de entrada fundamental. El conocimiento de cuál es la flora fúngica nasal contribuiría a establecer si existe relación con el desarrollo de un proceso alérgico.

Los hongos ambientales se encuentran tanto en el exterior como en el interior de los domicilios [11,25,29,35]. A pesar de que las diferencias entre la concentración de elementos fúngicos presentes en espacios cerrados y ambientes abiertos es controvertida [2,31], se acepta que los niveles de hongos en el exterior están muy condicionados por las variaciones climáticas, y esto también influye en la diversidad de los hongos del interior [17].

Cada región geográfica puede presentar una flora fúngica atmosférica diferente, dependiente, en gran medida, de las condiciones climáticas; así, en Europa y Norteamérica, *Penicillium* y *Cladosporium* son los géneros más abundantes en ambientes interiores. *Cladosporium*, además, junto con *Alternaria*, se considera un moho fundamentalmente de exterior [17].

La mayoría de los géneros aislados de la atmósfera son considerados alérgicos [25]. No obstante, algunos de ellos, como *Alternaria*, *Cladosporium* y *Aspergillus*, aparecen como los más importantes [7].

En el sur de la Península Ibérica (Cádiz, Almería), se ha descrito a *Cladosporium* como el hongo de exterior más abundante [13,41], resultado que podría ser extrapolado para otras ciudades de clima mediterráneo, como Barcelona. Esto coincide con los resultados de una base de datos existente en Cataluña en la que se publica la cantidad de esporas ambientales por metro cuadrado recogidas en la ciudad de Barcelona y que sitúa a *Cladosporium* como el género más abundante durante todo el año 2005 [40]. No obstante, diferentes estudios demuestran que la presencia de hongos varía según la estación del año en que se recoge la muestra; en verano y principio de otoño es cuando se encuentran más cantidad de especies fúngicas [5,31,34].

De suma importancia son también los hongos interiores. Así, Kostamo et al. [18] demostraron que vivir en una casa mohosa o trabajar en un ambiente similar aumenta el riesgo de presentar síntomas respiratorios e infecciones.

La mucosa nasal es un reservorio de los hongos inhalados; no obstante, la relación que puede existir entre la presencia de hongos en el interior de la nariz y el desarrollo de una reacción alérgica ha sido poco estudiada. Tampoco existe suficiente información sobre las posibles diferencias entre la flora fúngica nasal de sujetos sanos y alérgicos.

El objetivo de este estudio ha sido analizar la distribución y la frecuencia de las especies fúngicas aisladas de la mucosa nasal de pacientes alérgicos, comparándolas con la flora fúngica nasal presente en sujetos sin antecedentes de alergia.

Material y métodos

Sujetos. Desde enero de 2004 hasta julio de 2005 se tomaron 135 hisopados nasales (92 mujeres y 43 hombres), de los cuales 103 pertenecían a no fumadores y 32 a fumadores.

Se realizó un estudio caso-control en el que los casos fueron 48 pacientes que presentaban una clínica de rino-conjuntivitis o asma con pruebas de alergia positivas a uno o más alérgenos perennes, 23 pacientes con alergia a hongos ambientales (predominando *Alternaria alternata*), siendo el resto pacientes alérgicos a ácaros o epitelios. El diagnóstico de alergia se realizó por medio de pruebas cutáneas (*prick test*) y por determinación de IgE específica (CAP igual o superior a clase 2) (Pharmacia Diagnostic, Suecia).

Como controles se incluyeron 87 sujetos que no tenían antecedentes de alergia ni afecciones respiratorias.

La edad de la población estudiada oscilaba entre 18 y 35 años, todos residían en el área metropolitana de Barcelona y 87 de ellos eran estudiantes de Medicina (Unidad Docente del Institut Municipal d'Assistència Sanitària, Hospital del Mar, Facultad del Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona).

A todos los participantes se les informó de la naturaleza y objetivos del estudio y se hizo constar su participación voluntaria.

Procedimientos. Para obtener las muestras se mantuvo la cabeza del sujeto inclinada hacia atrás y se introdujo un escobillón estéril (Amies CLR, Italia) en ambas coanas, penetrando un mínimo de 15 mm y rotándolo con suavidad para conseguir una muestra representativa de la mucosa nasal.

Los escobillones se conservaron en medio de transporte (Amies CLR) hasta su cultivo posterior, que se realizó en un máximo de 18 horas de la recolección.

Las muestras fueron sembradas por agotamiento en medio de agar de Sabouraud con cloranfenicol (bioMérieux SA, Francia) e incubadas a 25 ± 2 °C durante un periodo de dos semanas, observándose diariamente.

Para la identificación de los hongos filamentosos se realizaron, en primer lugar, resiembras en medio de agar Czapek (Becton Dickinson, Francia), agar dextrosa patata (Merck, Alemania), Sabouraud con cloranfenicol y cicloheximida y Sabouraud diluido [37], identificándose posteriormente mediante un examen microscópico, siguiendo las claves dicotómicas descritas en textos especializados [3,9,19,27].

Las levaduras aisladas fueron sembradas en medio de agar crema de arroz (Remy industries N.V. Bélgica) [37] para la producción de pseudohifas y clamidosporas, y en medio cromogénico (Chromagar TM Microbiology, Chromagar, Francia). La identificación final se obtuvo mediante la prueba de asimilación de azúcares (Auxacolor, Bio-Rad, Francia).

Análisis estadístico. Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Las variables de categoría se presentan con su frecuencia absoluta y porcentaje. Los contrastes para las variables cualitativas se realizaron utilizando la prueba de Chi cuadrado o la prueba de Chi cuadrado para tendencia lineal, según se cumplieran o no los criterios de aplicabilidad. El nivel significativo utilizado fue 0,05.

Los datos se analizaron con los programas estadísticos SPSS para Windows (versión 12.0). 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

El cultivo resultó positivo (con crecimiento fúngico) en 76 muestras (56,3%), de las cuales el 14,8% (n = 20) correspondieron a pacientes alérgicos y el 41,5% (n = 56) a sujetos sanos.

En las muestras obtenidas de sujetos sanos se encontró una mayor presencia de hongos respecto a los alérgicos ($p = 0,011$). En ambos grupos, el género predominante fue *Cladosporium* (26,3% en sanos; 29,4% en alérgicos) seguido de *Penicillium* (25,3%; 20,6%). *Aspergillus* spp. y *Alternaria* spp. se aislaron en el 12,1% y 7,6% de las muestras obtenidas del grupo control respectivamente; en los alérgicos, la frecuencia de ambos géneros correspondió a un 11,7%. Se observó una mayor prevalencia de micelio estéril hialino en el grupo control (13,2%) frente a un 5,9% en los alérgicos (Figura 1).

Se identificaron 40 especies diferentes, pertenecientes a 18 géneros (Tabla 1). La especie más frecuente en

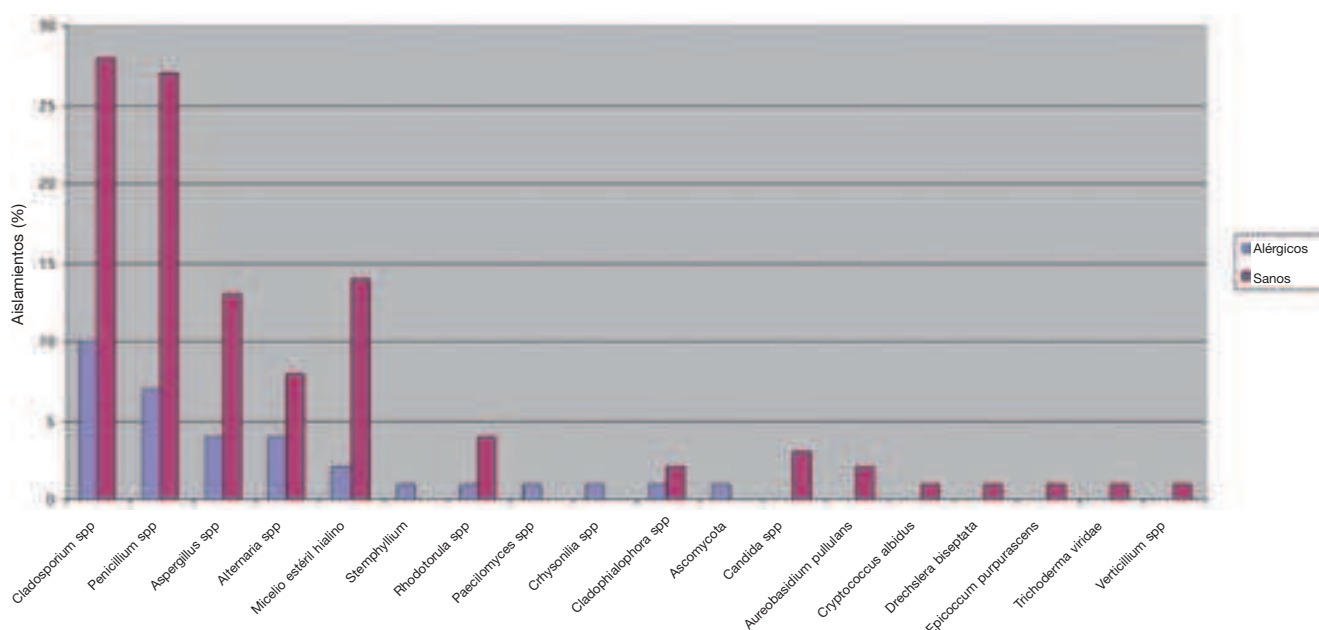


Figura 1. Porcentaje de hongos aislados en sujetos alérgicos y sanos.

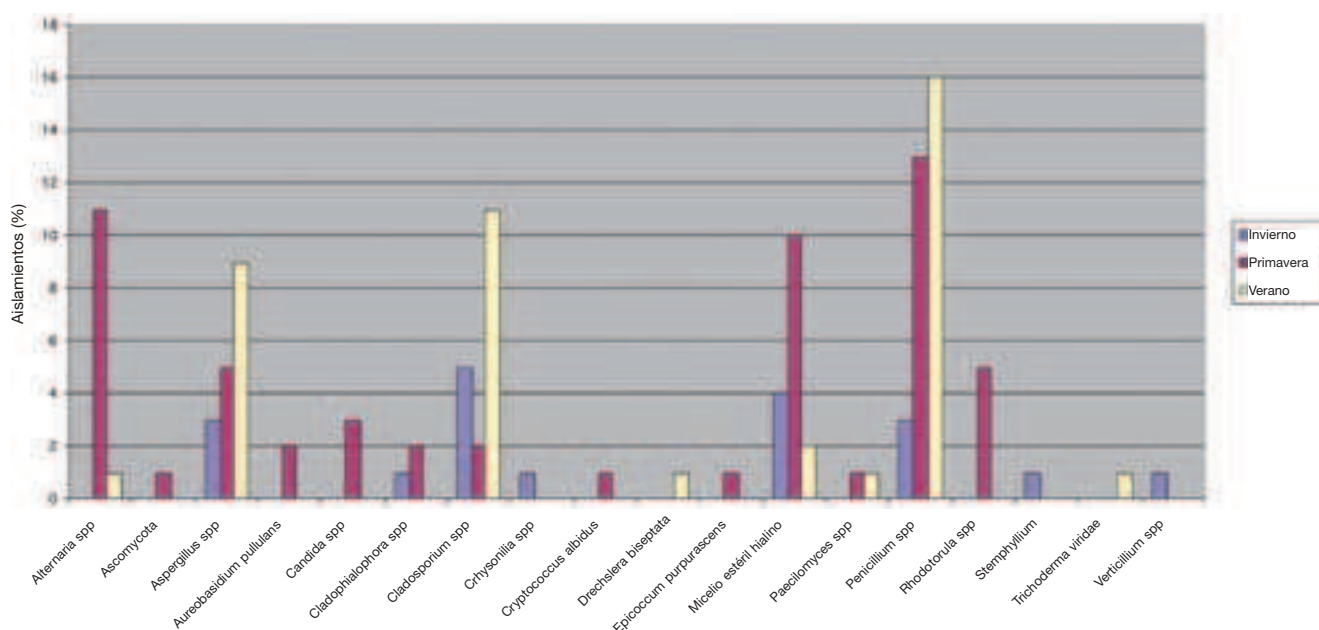


Figura 2. Porcentaje de hongos aislados en las tres estaciones del año estudiadas (invierno, primavera, verano).

Tabla 1. Frecuencia en número (n) y porcentaje de las diferentes especies fúngicas aisladas en sujetos alérgicos y sanos.

Especie aislada	Alérgicos (n = 34)		Sanos (n = 106)		Total (n = 140)	
	n	%	n	%	n	%
<i>Alternaria alternata</i>	3	8,8	4	3,8	7	5
<i>Alternaria chlamydospora</i>	0	0	2	1,9	2	1,4
<i>Alternaria infectoria</i>	1	2,9	2	1,9	2	2,1
<i>Ascomycota</i>	1	2,9	0	0	1	0,7
<i>Aspergillus avenaceus</i>	1	2,9	1	0,9	2	1,4
<i>Aspergillus flavus</i>	2	5,9	5	4,7	7	5
<i>A. fumigatus</i>	0	0	2	1,9	2	1,4
<i>A. niger</i>	1	2,9	0	0	1	0,7
<i>A. niveus</i>	0	0	3	2,8	3	2,1
<i>A. ochraceus</i>	0	0	1	0,9	1	0,7
<i>A. versicolor</i>	0	0	1	0,9	1	0,7
<i>Aureobasidium pullulans</i>	0	0	2	1,9	2	1,4
<i>Candida albicans</i>	0	0	1	0,9	1	0,7
<i>C. dubliniensis</i>	0	0	1	0,9	1	0,7
<i>C. parapsilosis</i>	0	0	1	0,9	1	0,7
<i>Cladosporium</i> spp.	1	2,9	0	0	1	0,7
<i>C. cladosporioides</i>	5	14,7	7	6,6	12	8,6
<i>C. herbarum</i>	4	11,8	17	16	21	15
<i>C. oxysporum</i>	0	0	1	0,9	1	0,7
<i>C. sphaerospermum</i>	0	0	3	2,8	3	2,1
<i>Cryptococcus albidus</i>	0	0	1	0,9	1	0,7
<i>Cladophialophora</i> spp.	1	2,9	2	1,9	3	2,1
<i>Chrysonilia</i> spp.	1	2,9	0	0	1	0,7
<i>Drechslera biseptata</i>	0	0	1	0,9	1	0,7
<i>Epicoccum purpurascens</i>	0	0	1	0,9	1	0,7
Micelio estéril hialino	2	5,9	14	13,2	16	11,4
<i>Penicillium</i> spp.	3	8,8	7	6,6	10	7,1
<i>P. aurantiogriseum</i>	0	0	1	0,9	1	0,7
<i>P. brevicompactum</i>	0	0	2	1,9	2	1,4
<i>P. citrinum</i>	0	0	2	1,9	2	1,4
<i>P. chrysogenum</i>	0	0	1	0,9	1	0,7
<i>P. frequentans</i>	0	0	3	2,8	3	2,1
<i>P. funiculosum</i>	0	0	1	0,9	1	0,7
<i>P. glaucum</i>	0	0	2	1,9	2	1,4
<i>P. griseofulvum</i>	2	5,9	5	4,7	7	5
<i>P. oxalicum</i>	0	0	1	0,9	1	0,7
<i>P. rugulosum</i>	2	5,9	2	1,9	4	2,9
<i>Paecilomyces</i> spp.	1	2,9	0	0	1	0,7
<i>Paecilomyces variotii</i>	1	2,9	0	0	1	0,7
<i>Rhodotorula</i> spp.	1	2,9	4	3,8	5	3,6
<i>Stemphylium</i> spp.	1	2,9	0	0	1	0,7
<i>Trichoderma viridae</i>	0	0	1	0,9	1	0,7
<i>Verticillium</i> spp.	0	0	1	0,9	1	0,7

pacientes alérgicos fue *Cladosporium cladosporioides* (14,7%), y en sujetos sanos *Cladosporium herbarum* (16%). Algunos géneros como *Candida* y *Aureobasidium* se aislaron solamente en muestras de sujetos sanos; por el contrario, otras como *Chrysonilia* y *Stemphylium* se encontraron únicamente en alérgicos.

Entre las placas cultivadas del grupo control se contabilizaron un total de 244 UFC (unidades formadoras de colonias), con una media de 4,35 colonias por placa (rango 1-45 UFC/placa). En el grupo de los alérgicos se obtuvieron 107 UFC con una media de 5,35 UFC/placa (rango 1-59 UFC/placa).

Globalmente, el 50,4% de los hongos aislados pertenecían a uno de los siguientes géneros: *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus* o *Alternaria*.

En la mitad de las placas con crecimiento se cultivaron colonias pertenecientes a más de un género; las asociaciones más frecuentes fueron *Cladosporium* y *Aspergillus*, así como *Cladosporium* y *Penicillium* (16%).

Comparando los resultados obtenidos en las tres estaciones estudiadas, en verano se aisló el mayor número de especies fúngicas. Por el contrario, en invierno se obtuvo el menor número de aislamientos ($p < 0,001$) (Figura 2).

El aislamiento fue mayor en mujeres (41,5%) que en hombres (14,8%), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. El porcentaje de aislamiento en fumadores y no fumadores fue exactamente el mismo (56,3%). No se apreciaron diferencias entre el grupo de estudiantes de medicina (60,9% positivos) y el resto de la población estudiada.

Discusión

Se ha demostrado que ciertos hongos poseen una importante capacidad alérgica y que en sujetos atópicos pueden provocar asma y rinitis [22,33]. Hardin et al. [14]

han estimado que cerca del 5% de la población va a tener síntomas de alergia a hongos a lo largo de su vida, de ahí la importancia de conocer cuáles son los alérgenos sensibilizantes y de establecer la relación entre la exposición a los hongos y la posibilidad de desarrollar un proceso alérgico.

Se ha descrito 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 [8]. 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 [24]. De igual modo, se ha postulado que elevadas concentraciones de hongos, sobre todo de *Alternaria*, en el interior del domicilio, pueden ser un factor predisponente para desarrollar rinitis alérgica en niños con historia familiar de asma o alergia [33].

Los hongos más frecuentemente involucrados en la rinosinusitis y asma son *Alternaria* y *Cladosporium* [28], particularmente *A. alternata* y *C. herbarum*, que constituyen un factor de riesgo para el asma severa.

La puerta de entrada nasal para las esporas fúngicas debería reflejar la flora atmosférica dominante. 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 flora fúngica nasal en sujetos alérgicos y normales.

En el presente estudio, se aislaron menos hongos en los pacientes alérgicos que en el grupo control, incluyendo los pacientes sensibilizados a *Alternaria*. Esta situación paradójica podría justificarse por la rinorrea persistente debida a la rinitis que presentaban la mayoría de ellos. El frecuente uso de pañuelos nasales contribuiría a la eliminación de los elementos fúngicos.

A pesar de que se identificaron un total de 18 géneros diferentes, los hongos aislados con más frecuencia en orden decreciente fueron *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus* y *Alternaria*, que son los que más frecuentemente producen alergias respiratorias [7]. Los datos comunicados por la Xarxa Aerobiològica de Catalunya [40] y la Red Española de Aerobiología [41] señalan que las esporas predominantes en exteriores de la ciudad de Barcelona durante el año 2005, y de otras ciudades de España como Almería y Santiago de Compostela en 2000-2001, correspondieron a *Cladosporium*, seguidas de *Alternaria*, y de *Aspergillus* y *Penicillium* (las esporas son indiferenciables en microscopía).

Contrasta el hecho de que la mayoría de las alergias respiratorias son por *Alternaria* y que ésta sólo se aisló en cuatro muestras de sujetos alérgicos (11,7%), estando ausente en las placas cultivadas en invierno. La mayoría de los pacientes alérgicos a hongos no eran portadores de ella en su flora nasal, cultivándose, incluso, en algunos casos, una especie fúngica distinta a aquella a la que los pacientes estaban sensibilizados. Este hecho sugiere que no existe una relación directa entre los hongos de la mucosa nasal y la sensibilización a una determinada especie. Esta situación podría ser variable según el momento en que se toma la muestra; un seguimiento con cultivos seriados en un mismo sujeto a lo largo del año podría proporcionar una información valiosa sobre estas variaciones.

Se ha demostrado que variaciones climáticas, especialmente la temperatura y la humedad, determinan en gran medida la distribución de hongos atmosféricos [1,6,10,20,23,38]. En las muestras nasales analizadas en el presente estudio, *Cladosporium* predominó en invierno, mientras que *Penicillium* fue más frecuente en primavera y verano. En primavera se aislaron más colonias de *Alternaria*, ocupando el segundo lugar en frecuencia.

En este estudio no se hallaron diferencias en función del sexo, ni entre fumadores y no fumadores. No obstante, Baier et al. [2] han descrito más casos de rinitis alérgica y asma en niños expuestos en un ambiente con humo de cigarrillo. No se hallaron diferencias en la prevalencia de hongos entre los estudiantes de medicina y el resto de la población. Otros autores, como Bonassoli et al. [4], detectaron que la colonización de levaduras en las manos y cavidad nasal de estudiantes de enfermería aumentaba después del contacto con el entorno hospitalario.

La falta de concordancia global entre los resultados de los estudios ambientales [12,13,40,41] y los aislamientos nasales, demuestra que los hongos presentes en la nariz no tienen por qué ser los mismos que se detectan en el medio externo, puesto que la flora nasal también refleja las esporas intradomiciliarias, debido a que una gran parte del tiempo se pasa en ambientes cerrados, que en algunos países puede alcanzar al 90-95% del día [34]. Los estudios sobre los hongos interiores son controvertidos, dependiendo en gran medida del método de muestreo, y no existe un consenso sobre la prevalencia de unas especies sobre otras.

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 flora nasal que se producen a lo largo del tiempo y la posible relación con las manifestaciones clínicas.

Bibliografía

1. Angulo-Romero J, Mediavila-Molina A, Domínguez-Vilches E. Conidia of *Alternaria* in the atmosphere of the city of Córdoba, Spain in relation to meteorological parameters. *Int J Biometeorol* 1999; 43: 45-49.
2. Baier G, Stopper H, Kopp C, Winkler U, Zwirner-Baier I. Respiratory diseases and genotoxicity in tobacco smoke exposed children. *Laryngorhinotologie* 2002; 81: 217-225.
3. Barnett JA, Payne RW, Yarrow D. Yeasts: Characteristics and identification. Cambridge, Cambridge University Press, 1983.
4. Bonassoli LA, Svidzinski TI. Influence of the hospital environment on yeast colonization in nursing students. *Med Mycol* 2002; 40: 311-313.
5. Buzina W, Braun H, Freudenschuss K, Lackner A, Habermann W, Stammberger H. Fungal biodiversity as found in nasal mucus. *Med Mycol* 2003; 41: 149-161.
6. Calvo MA, Guarro J, Suarez G, Ramírez C. Air-borne fungi in Barcelona City (Spain). I. A two-year study (1976-1978). *Mycopathologia* 1980; 71: 89-93.
7. Cruz A, Saenz de Santamaria M, Martínez J, Martínez A, Guisantes J, Palacios R. Fungal allergens from important allergenic fungi imperfecti. *Allergol Immunopathol* 1980; 71: 153-158.
8. 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.
9. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueras MJ. Atlas of Clinical Fungi (2^a ed.) Utrecht-Reus, Centraalbureau voor Schimmelcultures and Universitat Rovira i Virgili, 2000.
10. Duce Gracia F, Bello Dronza S, Vila Justribo M, Rezusta A, Rubio MC. Fungi inside and outside the homes of subjects with immediate hypersensitivity in Zaragoza (Spain). *Allergol Immunopathol (Madr)* 1986; 14: 101-106.
11. Garrett MH, Rayment PR, Hooper MA, Abramson MJ, Hooper BM. Indoor airborne fungal spores, house dampness and associations with environmental factors and respiratory health in children. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 459-467.
12. Gómez de Ana S, Torres-Rodríguez JM, Alvarado Ramírez E, Mojal García S, Belmonte-Soler J. Seasonal distribution of *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium* and *Penicillium* in homes of patients with fungal allergies in Barcelona. *J Invest Allergol Clin Immunol*. In press.
13. Gonzalez Minero FJ, Candau P, Gonzalez Romano ML, Romero F. A study of the aeromycoflora of Cadiz: relationship to anthropogenic activity. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1992; 2: 211-215.
14. 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.
15. Hartwick RW, Batsakis JG. Sinus aspergillosis and allergic fungal sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100: 427-430.
16. Hossain MA, Ahmed MS, Ghannoum MA. Attributes of *Stachybotrys chartarum* and its association with human disease. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 200-208.
17. Jacob B, Ritz B, Gehring U, Koch A, Bischof W, Wichmann HE, Heinrich J. Indoor exposure to molds and allergic sensitization. *Environmental Health Perspectives* 2002; 110: 647-653.
18. Kostamo K, Richardson M, Malmberg H, Ylikoski J, Ranta H, Toskala E. Does the triad of fungi, bacteria and exposure to moistures have an impact on chronic hyperplastic sinusitis? *Indoor Air* 2005; 15: 112-119.
19. Maren A. Klich. Identification of Common *Aspergillus* Species. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Utrecht, The Netherlands, 2002.
20. Mediavila Molina A, Angulo Romero J, Domínguez Vilches E, Castro Ortiz A, Infante García-Pantaleón F. Annual and diurnal incidence of *Cladosporium* conidia in the atmosphere of Córdoba, Spain. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997; 7: 179-182.
21. Milroy CM, Blanshard JD, Lucas S, Michaels L. Aspergillosis of the nose and paranasal sinuses. *J Clin Pathol* 1989; 42: 123-127.
22. 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; 30: 1733-1739.
23. Nogales Moncada MT, Domínguez Vilches E, Galán Soldevila C, Ruiz de Clavijo Jiménez E. Seasonal variation in the content of spores of the genus *Alternaria* Nees ex Fr. in the air of the city of Córdoba (Spain). *Allergol Immunopathol (Madr)* 1986; 14: 115-119.
24. O'Driscoll BR, Hopkinson LC, Denning DW. Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. *BMC Pulm Med* 2005; 18: 4.
25. Papavassiliou JT, Bartzokas CA. The atmospheric fungal flora of the Athens metropolitan area. *Mycopathologia* 1975; 57: 31-34.
26. Portnoy JM, Kwak K, Dowling P, VanOsdol T, Barnes C. Health effects on indoor fungi. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 313-319.
27. Ramirez C. Manual and atlas of the Penicillia. Amsterdam, Elsevier Biomed Press, 1982.
28. 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.
29. Roponen M, Seuri M, Nevalainen A, Hirvonen MR. Fungal spores as such do not cause nasal inflammation in mold exposure. *Inhal Toxicol* 2002; 14: 541-549.
30. Rowe-Jones JM, Moore-Gillon V. Destructive non-invasive paranasal sinus aspergillosis: component of a spectrum of disease. *J Otolaryngol* 1994; 23: 92-96.
31. Sabariego S, Díaz de la Guardia C, Alba F, Mota JF. Aerobiología en Andalucía: Estación de Almería (2000-2001). *Rea* 2002; 7: 33-38.
32. Senkpiel K, Kurowski V, Ohgke H. Indoor air studies of mould fungus contamination of homes of selected patients with bronchial asthma (with special regard to evaluation problems). *Zentralbl Hyg Umweltmed* 1996; 198: 191-203.
33. Stark PC, Celedon JC, Chew GL, Ryan LM, Burge HA, Mulienberg ML, Gold DR. Fungal levels in the home and allergic rhinitis by 5 years of age. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1405-1409.
34. Sterling DA, Lewis RD. Pollen and fungal spores indoor and outdoor of mobile homes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80: 279-285.
35. Strachan DP, Flannigan B, McCabe EM, McGarry F. Quantification of airborne moulds in the homes of children with and without wheeze. *Thorax* 1990; 45: 382-387.
36. Tormo Molina R, Gonzalo Garjón MA, Muñoz Rodríguez AF, Silva Palacios I. Pollen and spores in the air of a hospital out-patient ward. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002; 30: 232-238.
37. Torres-Rodríguez JM, del Palacio Hernández A, Guarro Artigas J, Negrón Briz R, Pereiro Miguens M. *Micología médica*. Barcelona, Masson SA, 1993.
38. Trujillo Jurado D, Infante García-Pantaleón F, Galán Soldevila C, Domínguez Vilches E. Seasonal and daily variation of *Aspergillus* Mich. Ex Fr. Spores in the atmosphere of Córdoba (Spain). *Allergol Immunopathol (Madr)* 1990; 18: 167-173.
39. Willard CC, Eusterman VD, Massengill PL. Allergic fungal sinusitis: Report of 3 cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96: 550-560.
40. www.uab.es/-l-analisis-palinologicos/aero.htm
41. www.uco.es/rea/