

Virus respiratorios

RAMÓN CISTERNA

Catedrático Director del Departamento e Inmunología Microbiología y Parasitología de la Universidad del País Vasco

Jefe del Servicio de Microbiología Clínica y Control de Infección.
Hospital de Basurto. Bilbao

Correspondencia: Prof. Ramón Cisterna.
Servicio de Microbiología. Hospital de Basurto,
Avda. Montevideo 18, 48013 Bilbao

e-mail: ramon.cisternacancer@osakidetza.net

RESUMEN

Las infecciones respiratorias de origen viral son la principal causa de infección de los seres humanos, suponiendo 2 a 4 episodios anuales en el adulto y 4 a 8 en niños menores de 5 años. El desarrollo de nuevas técnicas moleculares ha permitido comprender y ampliar el conocimiento de los distintos virus respiratorios, tanto desde el punto de vista clínico como epidemiológico y del tratamiento. Se establecen 6 familias de virus entre los que son más frecuentes el virus influenza o gripal, virus sincitial respiratorio, rinovirus y virus parainfluenza. Otros como coronavirus son capaces de infectar a diversas especies animales, incluso al hombre, causando epidemias como la del SARS y siendo hoy mejor conocidos y clasificados. La nueva gripe A producida por el virus A N1H1 obliga a disponer de un procedimiento diagnóstico amplio, como la PCR en tiempo real, que permita un diagnóstico rápido, sensible, específico y fiable. Requiere también considerar la importancia epidemiológica de los viajes en avión como vector para la diseminación mundial de la infección viral.

PALABRAS CLAVE: infección viral, virus respiratorios, gripe.

Introducción

Las infecciones respiratorias de origen viral representan la principal causa de infección en los seres humanos. Los virus implicados son fácilmente transmitidos y son la causa de importante morbilidad y mortalidad. En cualquier caso, la presencia de estos virus en una comunidad supone una extraordinaria utilización de recursos sanitarios y es una de las causas de consumo de antimicrobianos más generalizadas, a pesar de no tener una indicación en este contexto.

Estudios epidemiológicos prospectivos han indicado que la frecuencia anual de infección respiratoria en países desarrollados es de 2 a 4 episodios en el adulto y de 4 a 8 en los niños menores de 5 años, lo que es causa de un importante absentismo tanto escolar como laboral. Asimismo, cada vez aparecen más pruebas de cómo los virus son responsables de exacerbación de enfermedades respiratorias como el asma y EPOC. En los países en vías de desarrollo, la mortalidad por neumonía y otras infecciones respiratorias sigue siendo una



de las principales causas de mortalidad infantil. Globalmente, la infección respiratoria sigue siendo la principal causa de muerte entre las enfermedades transmisibles.

Hasta finales del siglo XX, se describía que las infecciones virales respiratorias, estaban causadas por Adenovirus, Coronavirus humanos, virus gripales, paragripales, sincitial respiratorio y rinovirus. A partir del siglo XXI, cinco nuevos virus se añadieron a la etiología de la infección viral respiratoria, aunque cuatro de ellos, el metaneumovirus humano, los dos nuevos coronavirus y el bocavirus humano, probablemente circulaban entre los humanos desde hacia largo tiempo. Solamente el quinto virus, el coronavirus responsable del SARS podría recibir la consideración de emergente en la población humana a partir de 2002, cuando provocó la primera epidemia global de este siglo, después de la cual no ha habido signos evidentes de su circulación humana.

El significado clínico de los primeros virus respiratorios es bien conocido en la mayoría de ellos, aunque poco a poco se van incorporando nuevas pruebas relacionadas con su potencial clínico en los humanos, como es el caso del virus respiratorio sincitial y su vinculación clínica en los adultos. Obviamente, la puesta en marcha y el desarrollo de las nuevas técnicas moleculares ha puesto en manos de los virólogos una herramienta extraordinaria para comprender y ampliar el conocimiento de los distintos virus respiratorios, tanto desde el punto de vista clínico como epidemiológico, diagnóstico, de control y tratamiento. Han sido estas pruebas moleculares las que han permitido disponer en una gran cantidad de hospitales de técnicas diagnósticas que permiten incluir las de los virus entre las pruebas rutinarias para el diagnóstico de la infección respiratoria. Se ha ganado así considerablemente no sólo en fiabilidad, por su reproducibilidad, sensibilidad y especificidad, sino también en la rapidez de los resultados. Sin embargo, la gran cantidad de datos que surgen como consecuencia de la aplicación de es-

TABLA I. Clasificación de los virus respiratorios humanos.

FAMILIA	SUB-FAMILIA	GÉNERO	ESPECIE	ACNUCLEICO
ADENOVIRIDAE		MASTADENOVIRUS	ADENOVIRUS A-F	DNA
PARVOVIRIDAE	Parvovirinae	Bocavirus	Bocavirus Humano	DNA
CORONAVIRIDAE		Coronavirus	Coronavirus Humano 229E	RNA
			Coronavirus Humano NL63	RNA
			Coronavirus Humano OC43	RNA
			Coronavirus Humano HKU1	RNA
			Coronavirus Humano SARS.CoV	RNA
ORTHOMYXOVIRIDAE		Virus Influenza A	Virus Influenza A	RNA
		Virus Influenza B	Virus Influenza B	RNA
PARAMYXOVIRIDAE	Paramyxovirinae	Respirovirus	Virus Parainfluenza tipo 1 Virus Parainfluenza 3	RNA RNA
		Rubulavirus	Virus Parainfluenza tipo 2 Virus Parainfluenza tipo 4	RNA RNA
	Pneumovirinae	Pneumovirus	Virus Sincitial respiratorio	RNA
		Metapneumovirus	Metapneumovirus humano	RNA
PICORNAVIRIDAE		Rhinovirus	Rinovirus humano A-C	RNA



tas técnicas en patología respiratoria, hace necesaria una mejor interpretación que se alcanzará cuando se haya investigado suficiente sobre el significado de algunos resultados que hoy pueden resultar de difícil interpretación.

La mayoría de estos virus se transmiten por contacto directo o por gotas o secreciones respiratorias, aunque algunos de ellos, pueden también transmitirse mediante aerosoles. Algunos de estos virus se presentan en forma de epidemia como es el caso del VRS, Influenza, Parainfluenza y Metaneumovirus humanos, mientras que Adenovirus (algunos tipos), Coronavirus y Rinovirus son endémicos

Las infecciones virales respiratorias presentan con frecuencia una distribución estacional especialmente en los países de clima templado, aunque su pico de incidencia anual puede variar considerablemente entre años. Así, las infecciones por el virus gripal y el virus sincitial respiratorio suelen solaparse en la población infantil, aunque su pico de incidencia no coincide en el mismo momento, los virus paragripales tipo 3 suelen tener su máxima incidencia en invierno, mientras que los tipos 1 y 2 suelen tener su máxima incidencia anual hacia finales de otoño y principios de invierno.

Existen otros virus que pueden causar enfermedades respiratorias sobre todo en inmunosuprimidos como es el caso del virus del sarampión, varicela zoster, herpes simple y citomegalovirus, pero no deben ser considerados dentro de este grupo de virus respiratorios que van a describirse en la tabla I.

Características más importantes de los virus respiratorios humanos

A. ORTOMIXOVIRUS

Virus Influenza, Virus gripal

El virus gripal tipo A, fue descubierto en 1933 y el virus gripal tipo B en 1940. Las epidemias de gripe fueron descritas mucho antes de que se conociera la existencia del virus, por ejemplo la gripe rusa de 1880 y 1890. Se trata de virus pertenecientes a la familia Orthomyxoviridae, con 3 tipos de virus gripales, de los que en el hombre aparecen habitualmente dos, Influenza A y B.

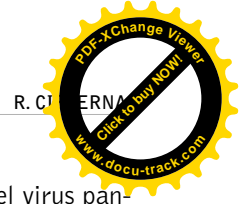
Son virus envueltos en RNA monocatenario como ácido nucleico, rodeado de una cápside helicoidal que contiene 8

segmentos de RNA, que propiciarán las posibilidades de variación genética por recombinación y especialmente por reagrupamiento genético tan frecuente en el caso del virus gripal tipo A. Esta variabilidad genética, tiene lugar por dos mecanismos: a) cambios pequeños en el ácido nucleico, variaciones menores, causadas por la incapacidad del virus para hacer una correcta lectura de los genes y subsanar errores en el proceso de replicación del genoma, b) El segundo mecanismo provoca variaciones importantes y aparece cuando dos virus gripales se encuentran en la misma célula y cada uno de ellos inicia su proceso de replicación de forma independiente en esa célula, pudiendo ocurrir en el proceso de generación de los nuevos virus, una combinación entre los 8 segmentos genéticos de cada virus, produciendo en ese caso un reordenamiento o reagrupación de los segmentos gripales y, como consecuencia de ello, la aparición de una nueva cepa de virus con capacidad para extenderse rápidamente entre la población humana, al tratarse de un virus nuevo que encuentra a una gran mayoría de la población sin inmunidad previa.

Es lo que ha ocurrido en la situación actual cuando entre marzo y abril de 2009, aparece un nuevo virus como consecuencia del reagrupamiento de genes gripales de tres procedencias distintas: aviáres, porcina y humana. Este virus pandémico H1N1 ha podido extenderse rápidamente por todo el mundo de forma similar a como lo hizo el virus que provocó la pandemia de 1957, un virus H2N2, que en menos de 6 meses afectó a todos los continentes. El nuevo virus pandémico H1N1, ha provocado hasta finales de agosto más de 250.000 casos de gripe en todo el mundo con más de 2.800 fallecimientos, siendo especialmente susceptibles a la infección por este virus los niños y adultos jóvenes, y más vulnerables los niños menores de 5 años y todas las personas con enfermedades previas, las embarazadas, especialmente en el último trimestre, y los que padecen una obesidad mórbida.

Parece ser que los cerdos se comportan como un verdadero sistema experimental que permite la infección por virus de distintas procedencias, aviáres y humanas entre otras, lo que explicaría el origen porcino en la génesis de este nuevo virus que ha provocado una situación de pandemia, declarada por la OMS el día 11 de junio de 2009.

El virus gripal, se mantiene en un reservorio principal constituido por las aves, especialmente las silvestres, manteniendo



a las aves domésticas como foco de expansión hacia al hombre, como ha ocurrido en la reciente historia de la gripe, cuando virus de estricta procedencia aviar llegaron hasta el ser humano. Es el caso del virus gripal A H5N1, que mantiene su vigencia especialmente en el sudeste asiático, distinguiéndose por ese contagio directo de las aves domésticas y peridomésticas hasta el hombre y provocando una elevada letalidad de más del 60% entre quienes se han infectado por este virus gripal. Aunque este tipo de virus es el más representativo de los virus aviarios, no ha sido el único. Cabe recordar la aparición del virus H7N7 en explotaciones avícolas de centroeuropa, especialmente en Holanda, con un fallecimiento, o el virus H9N2, que también apareció fugazmente en Hong Kong y provocó la muerte de algunos niños.

El virus se transmite fundamentalmente mediante gotas y secreciones respiratorias al toser o estornudar y por contacto, especialmente a través de las manos. Clínicamente, tras un periodo de incubación corto de 1 a 2 días, provoca en sus manifestaciones más clásicas un cuadro agudo de fiebre elevada, con escalofríos, dolor de cabeza, mialgias, artralgias, tos seca y aumento de las secreciones respiratorias, que suele durar entre 4 a 8 días, su periodo de convalecencia depende también de los tipos virales implicados y podría extenderse entre 1 y 2 semanas. La mayor parte de los infectados por el virus gripal, se recuperan, pero en algunos casos pueden aparecer complicaciones que empeorarán el pronóstico de la enfermedad e incluso pueden ocasionar la muerte del paciente. En términos generales, las complicaciones de la gripe, pueden ser infecciosas o no infecciosas, y se deben a tres mecanismos fundamentales:

1. Por desestabilización médica de su condición previa, especialmente en el caso de los pacientes cardíacos y respiratorios.
2. Infecciosa, como consecuencia de la actividad patógena directa del virus gripal- como es el caso de la neumonía gripal primaria, miositis, alteraciones del SNC- o la indirecta del virus, infecciones secundarias, neumonías bacterianas producidas por neumococo, estafilococo o H influenzae como agentes más frecuentes apareciendo tras una leve mejoría del paciente, con empeoramiento repentino.
3. Como consecuencia de una reacción inflamatoria extensa e intensa en el pulmón, promovida por citoquinas, llegando hasta el desarrollo de un proceso que puede finalizar en fracaso multiorgánico.

Por ello, y volviendo a la situación actual con el virus pandémico H1N1, ha de mantenerse el criterio esencial de que origina un cuadro leve o moderado que en la gran mayoría de los casos se resuelve de forma ambulatoria y no precisa ingreso, salvo que tras 3 ó 4 días reaparezca la fiebre o incluso empeore, o surjan signos de dificultad respiratoria, o alteraciones mentales, que requerirán el traslado inmediato a un hospital para su tratamiento adecuado.

Respecto a la profilaxis y tratamiento de la infección por el virus gripal, existen antivirales que específicamente actúan sobre el componente estructural M2 del virus, los adamantanos, o bien sobre la neuraminidasa gripal, inhibiendo su funcionalidad. Los inhibidores de la neuraminidasa, son el oseltamivir, (Tamiflu) y zanamivir, (Relenza) y se recomiendan actualmente para el tratamiento y la profilaxis de la infección gripal, ya que actúan tanto sobre el virus gripal A como el B. En el caso de la gripe producida por el virus H1N1, ha aparecido una fuerte tasa de resistencia a oseltamivir, siendo sensible a zanamivir; el nuevo virus pandémico es, pues, desigualmente sensible a ambos inhibidores de la neuraminidasa pero resistente a los adamantanos.

La prevención de la exposición se puede establecer adoptando las medidas higiénicas para evitar el contacto con el virus: taparse la nariz y la boca al toser o estornudar, con un pañuelo desechable y arrojarlo inmediatamente, el lavado frecuente de las manos, y en su caso el uso de mascarillas, especialmente para el personal sanitario.

Pero, sin duda, la más eficaz es la prevención de la infección gripal mediante la vacunación, consiguiendo dos efectos absolutamente contrastados como los más idóneos para prevenir la gripe. Uno de ellos se basa en que mediante la vacunación al cabo de 10-12 días, se provoca una respuesta inmune protectora frente a la infección gripal. El otro, porque mediante la vacunación se genera entre la población vacunada un efecto de barrera protectora que evita la circulación de los virus en el entorno más próximo del vacunado. Por ello las indicaciones de la vacunación antigripal, deben establecerse en dos contextos: uno para la protección individual de los más vulnerables, personas de cualquier edad, con problemas médicos de tipo metabólico, cardíaco, respiratorio, personas mayores de 50 años, embarazadas, inmunodeficientes, etc., y el otro para limitar la circulación del virus entre los convivientes familiares, los cuidadores de salud o el personal sanitario. Las personas que conviven con



niños menores de 6 meses deben ser vacunadas ya que a estos niños no se les puede aplicar la vacuna y son extremadamente vulnerables a la infección gripal. Por ello, o se vacunará la embarazada para proteger al recién nacido o se vacuna el entorno familiar habitual, lo mismo que deberá hacerse con las personas debilitadas, especialmente los ancianos.

Esta vacunación antigripal se efectúa anualmente ya que en cada temporada el virus sufre variaciones antigénicas que obligan a formular periódicamente la composición de la vacuna antigripal. En general, la vacuna antigripal es inactivada, compuesta por 3 fracciones antigénicas Hemaglutinina, relacionadas con las 3 cepas virales que habitualmente circulan entre nosotros, 2 del tipo A H1, H3 y 1 del tipo B, con lo que se ofrece una protección de amplio espectro. En algunos países como en EEUU esta autorizada también una vacuna antigripal triple pero con virus atenuados, que se administra por vía nasal, siguiendo el proceso de una infección natural. Esta vacuna tiene algunas restricciones como la de los niños, indicada solo para mayores de 2 años, y la de inmunodeprimidos y embarazadas.

B. PARAMYXOVIRUS

La familia Paramyxoviridae está dividida en 2 subfamilias, Paramyxovirinae y Pneumovirinae. A su vez cada subfamilia está subdividida en 4 y 2 géneros, respectivamente.

Virus sincitial respiratorio

Se aisló en muestras de un chimpancé de laboratorio en 1956 con una enfermedad que se parecía al resfriado común, al cabo de poco tiempo, se convirtió en un patógeno humano. Se trata de un virus envuelto con un RNA monocatenario, no segmentado, capaz de expresar al menos 11 proteínas distintas. Según su composición antigénica, se han identificado 2 subgrupos, A y B. El subgrupo A, contiene 9 genotipos, GA1-GA7, SAA1 y JaA1, mientras que el B ofrece dos variantes, B1 y B2, y otros 9 genotipos, GB1-GB4, SAB1-SAB3, JaB1 y BA. Este virus es muy ubicuo, y prácticamente infecta a todos los niños en sus 2 primeros años de vida.

Cada año aparecen de forma estacional epidemias de VSR, que en los países de clima templado ocurren en invierno, en ocasiones con un patrón bianual en el que se suceden epide-

mias de gran y de menor magnitud. Los dos subgrupos A y B co-circulan durante cada periodo estacional, aunque siempre hay un predominio de uno de los subgrupos, generalmente el A. Se transmite por medio de gotas respiratorias y no mediante aerosoles, su periodo de incubación es de 4 a 5 días y el periodo de eliminación del virus es de 7 días, por término medio.

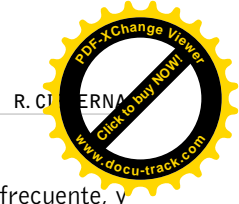
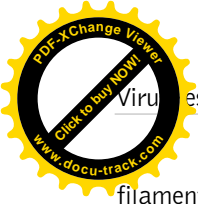
Desde el punto de vista epidemiológico, el VSR representa la causa más importante en niños de enfermedad grave del tracto respiratorio inferior, generalmente bronquiolitis, especialmente en menores de 2 años, que requerirán hospitalización. La infección primaria suele ser sintomática y se prolonga de 7 a 21 días, siendo posibles las reinfecciones sintomáticas como en el caso de los rinovirus, especialmente en los niños mayores y adultos. Los grupos de alto riesgo están constituidos por niños muy pequeños, menores de 6 meses, adultos mayores, en quienes la mortalidad podría llegar hasta el 20%, niños con displasia pleuropulmonar o enfermedad cardíaca congénita y los pacientes con inmunocompromiso, inmunodeficiencias, trasplantados y enfermos con procesos hematológicos malignos. Inmunológicamente, la infección por VSR provoca una respuesta que en la mayoría de las ocasiones es incompleta, siendo importante una buena respuesta celular para la protección de la enfermedad grave. Es muy notorio el hecho de que, en ausencia de respuesta inmune celular, la respuesta humoral puede predisponer a una forma grave de la enfermedad.

Desde el punto de vista de la profilaxis, en los niños con riesgo importante de complicaciones, se puede administrar durante la temporada del VSR, un anticuerpo monoclonal, palivimizumab, o también una globulina inmune específica de Virus Sincitial Respiratorio. Por otra parte, aunque no existe un antiviral eficaz y específico, el uso de Ribavirina se ha extendido en el caso de infecciones graves, administrándose en forma de aerosoles.

Aunque desde los años sesenta se viene intentando producir una vacuna eficaz, no se ha logrado hasta el momento, especialmente por la respuesta humoral que provoca

Metapneumovirus humano

Se describió por primera vez en Holanda, a partir de muestras respiratorias recogidas en un periodo de 20 años, al revelarse en el microscopio electrónico unas estructuras



filamentosas semejantes a partículas víricas, y se integró en la familia Paramyxoviridae subfamilia Pneumovirinae y dentro del género Metapneumovirus. Este virus RNA, contiene 2 grupos A y B, que a su vez se han subdividido en otros 2 subgrupos, A1-A2 y B1-B2.

Actualmente se ha identificado en todo el mundo como causante de infección respiratoria, siendo el responsable en conjunto del 2 al 12% de las infecciones del tracto respiratorio inferior en los niños, aunque los estudios serológicos han puesto de manifiesto que todos los niños a los 5 años, han sido infectados ya por este virus

Se trata de un virus muy ubicuo, que suele aparecer en forma de epidemias durante los meses de invierno, al igual que otros virus respiratorios, provocando infecciones inespecíficas, tanto del tracto superior como del inferior, y pareciéndose en ocasiones a las infecciones producidas por el Virus Sincitial Respiratorio

Virus paragripales, virus parainfluenza

Pertencen a la sub-familia Paramyxovirinae, de los que los tipos de paramixovirus 1 y 3 pertenecen al género Respirivirus y los tipos 2 y 4 al género Rubulavirus. También se han descrito subtipos en el caso de los virus paragripales 1,3 y 4. Estos virus se describieron por primera vez a finales de los años 50, conociéndose poco a poco algunas de sus características más importantes. Así, por ejemplo, los tipos 1,2 y 3 presentan una distribución mundial entre personas de todos los grupos de edad, mientras que el tipo 4, tanto 4A como 4B, son mucho menos frecuentes. Clínicamente, también los virus paragripales presentan diferencias en cuanto al papel que juegan sus diferentes tipos. Los virus paragripal del tipo 1, aparecen en forma de epidemia durante el otoño e invierno, generalmente en años alternos, mientras que el paragripal tipo2 aparece de forma esporádica, sobre todo en otoño, y el tipo 3, en los climas templados, suele provocar epidemias anuales, generalmente en invierno y primavera. Una de sus patologías más frecuentes es el Croup, siendo los virus paragripales tipos 1 y 3 los agentes más frecuentes en niños menores de 5 años, especialmente los comprendidos entre 2 y 3 años. Asimismo el tipo 3 está implicado en la producción de neumonía viral y bronquiolitis, sobre todo en niños de alrededor de 1 año. El

virus paragripal de tipo4 aparece de forma infrecuente, y su importancia clínica es todavía incierta, aunque los estudios serológicos han demostrado la participación de este virus en infecciones asociadas al tracto respiratorio superior (rinorrea, faringitis y tos), generalmente leves e incluso asintomáticas. Su periodo de incubación se sitúa en torno a los 2 a 8 días y las vías de transmisión son similares al del Virus Sincitial Respiratorio. La inmunidad frente a la infección por los virus paragripales, es incompleta y no duradera, por lo que es frecuente observar reinfecciones con cada uno de estos virus, aunque suelen ser más benignas que las infecciones primarias. No existe tratamiento específico para las infecciones producidas por los virus paragripales, ni tampoco vacuna.

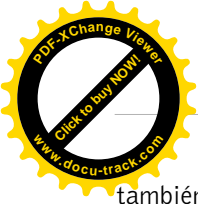
C. BOCAVIRUS

Se trata de un nuevo miembro de los Parvovirus, de la familia Parvoviridae, sub-familia Parvovirinae, género Bocavirus, identificado en Suecia aunque descrito ya en todas las partes del mundo como un nuevo virus respiratorio. Se trata de un virus DNA, fuertemente relacionado con otros parvovirus del mundo animal como el parvovirus bovino o el canino. Es el segundo parvovirus que produce cuadros patológicos en el ser humano, especialmente en niños en quienes provoca un cuadro de distress respiratorio, muchos de ellos con neumonía e infiltrados intersticiales. En los casos de infección primaria, las cargas elevadas del virus y viremia, van seguidas por una sero-conversión. Mediante estudios serológicos se ha comprobado que, a los 5 años, prácticamente todos los niños han sido infectados. No presenta ningún tipo de estacionalidad

D. ADENOVIRUS

Estos virus, son una de las más frecuentes causas de infección respiratoria, especialmente en la infancia. Este virus DNA, se aisló en niños en 1953, a partir de cultivos primarios de tejido adenoideo.

Se trata de un virus no envuelto, con un DNA bicatenario, rodeado por una cápside icosaédrica muy característica, de la que aparecen espículas. Existen más de 50 tipos de adenovirus, de los que los más frecuentemente implicados en patología respiratoria son los serotipos 1,2,3,4,5,7,14 y 21. El periodo de incubación es mayor que el de otros virus respiratorios, alrededor de 10 días, pudiéndose eliminar



también por heces durante largo tiempo. Es responsable de cuadros de carácter esporádico y también epidémico como los acontecidos en campamentos militares y en colegios. En los niños, las manifestaciones asociadas a adenovirus son: amigdalitis, fiebre prolongada y fiebre muy intensa

Para su tratamiento, se ha utilizado al menos dos fármacos: ribavirina y cidofovir, pero nunca como tratamiento de rutina, sólo está indicado en sujetos con riesgo elevado de mortalidad, como los pacientes inmunocomprometidos. De los dos fármacos, el cidofovir parece ser el más esperanzador, ya que la ribavirina no ha sido eficaz en la mayoría de los casos

E. RINOVIRUS

Representan un conjunto de más de 110 serotipos, responsables de la infección respiratoria humana más frecuente, distribuida por todo el mundo, el resfriado o catarro común. Éste es el representante más habitual de la infección respiratoria de entre todos los virus que afectan el tracto respiratorio, el responsable de más de la mitad de los catarros que ocurren en la infancia y del 30% de todas las infecciones del tracto respiratorio superior. En el niño también puede provocar una otitis media de evolución subaguda o crónica. La complicación más frecuente tras la infección por rinovirus es la sinusitis, pues cerca del 90% de los que han sufrido esta infección presentan hallazgos de sinusitis. Recientemente, se ha asociado la infección por rinovirus con exacerbaciones asmáticas, con enfermedad aguda del tracto respiratorio inferior en la enfermedad obstructiva crónica o en la fibrosis quística. En las personas con enfermedad pulmonar o con alteraciones inmunológicas de base, estos virus podrían provocar una neumonía.

Pertencen a la familia Picornaviridae, virus RNA pequeños, no envueltos, que a diferencia de los entero-virus no pueden atravesar la barrera ácida del estómago, inactivándose a pH inferiores a 5. Se ha descrito la existencia de 2 especies de rinovirus humanos, A y B, con varios serotipos en cada una de las especies. También recientemente se ha descrito una tercera especie, el rinovirus humano tipo C, al que se ha asociado con síntomas más graves. Crece mejor a temperaturas más bajas que otros virus respiratorios, 33°C - la temperatura de las fosas nasales-, donde infecta a un pequeño número de células epiteliales. No produce viremia y tampoco es citolítico, siendo los síntomas debidos a la res-

puesta inmune, en especial a la asociada a IL-8

El rinovirus está claramente asociado al catarro común en más de la mitad de los casos, aunque otros virus respiratorios también podrían provocar esta enfermedad, como los coronavirus, paragripales, adenovirus, etc. Aunque la infección por rinovirus puede darse durante todo el año, suele ser más frecuente en primavera y otoño; en este último caso puede confundirse con los síntomas de la gripe. Aunque existen algunos fármacos candidatos para el tratamiento, no existe indicación alguna por el momento, como tampoco existe ningún tipo de vacuna frente a rinovirus

F. CORONAVIRUS

Se trata de un grupo de virus grandes, con un genoma no segmentado de RNA monocatenario. Es uno de los 2 géneros de la familia Coronaviridae, conjuntamente con el género Torovirus, y todo ello dentro del orden Nidovirales. Son capaces de infectar a diversas especies de animales, incluyendo el hombre, provocando cuadros que afectan el tracto respiratorio superior e inferior, pero, en los animales, también gastroenteritis, alteraciones hepáticas y neurológicas. Desde su descubrimiento a principios de los 60, estos virus eran considerados de escasa importancia para los humanos, solamente referida a la responsabilidad etiológica en algunas formas de catarro común, sin grandes consecuencias excepto en el caso de los inmunocomprometidos.

Antes de 2003, se conocía la existencia de 2 tipos de coronavirus con capacidad infectiva en los seres humanos, HCoV -229E y HCoV -OC43, claramente asociados con el catarro común durante los meses de invierno. En 2003 el mundo se vio sacudido por una epidemia global de un cuadro conocido como SARS, del que en un principio se desconocía el agente causal. Posteriormente se llegó a la conclusión de que el agente responsable del SARS era un nuevo coronavirus, el SARS-CoV, desconocido hasta entonces y de procedencia animal, responsable de un cuadro grave del tracto respiratorio inferior, con fiebre elevada, tos seca, disnea, cefalea e hipoxemia. En Marzo de 2003, el virus, que había sido detectado en la provincia de Guangdong (China), se había extendido por todo el mundo y en Julio se declararon más de 8000 personas infectadas, con 800 fallecidos en 32 países. Posteriormente en Agosto de 2003, la epidemia se controló. Desde entonces, además de algún caso esporádico en 2004, solo se ha declarado un incidente



por coronavirus en un laboratorio, habiendo prácticamente desaparecido el virus desde el control de la epidemia. No obstante, a partir del hallazgo del SARS-CoV, se impulsó notablemente las investigaciones sobre el papel de los coronavirus en patología humana, llegando a descubrirse dos nuevos tipos de coronavirus humanos, uno en 2004, en Holanda en las secreciones respiratorias de un niño con bronquiolitis, denominado HCoV-NL63. Está asociado principalmente con el desarrollo de Croup, con estacionalidad invernal. En 2005, se identificó otro nuevo coronavirus humano en un adulto con enfermedad pulmonar crónica, el HCoV-HKU1, asociado a cuadros respiratorios, pero sin concretar por el momento su significado epidemiológico y clínico, aunque se sabe que el 2% de los adultos sanos, presenta anticuerpos elevados a este tipo de coronavirus humano.

En estos momentos, los coronavirus humanos se dividen en dos grupos, I y II, con la siguiente distribución:

GRUPO DE H-CoV	ESPECIES	AÑO DESCUBRIMIENTO
GRUPO I	HCoV-229E	1960s
	HCoV-NL63	2004
GRUPO II	HCoV-OC43	1960s
	HCoV-HKU1	2005
	SARS- HCoV	2003

Tabla II. Coronavirus humanos, clasificación según los grupos

concretos. Actualmente se habla de la necesidad de disponer de un procedimiento diagnóstico amplio, que permita incluir la identificación de estos agentes virales, lo que se ha resuelto con la aplicación de las técnicas moleculares diagnósticas, como la PCR y especialmente la PCR en tiempo real, una extraordinaria herramienta al servicio del diagnóstico rápido, sensible, específico y fiable que permitirá, sobre todo en los estudios poblacionales, determinar la frecuencia y la gravedad de los procesos infecciosos respiratorios asociados a estos virus.

Otro aspecto que puede ser interesante en estos momentos de pandemia, es la frecuencia de adquirir una infección respiratoria en el curso de un viaje en avión, y aunque hay muy pocos estudios sistemáticos realizados, se sugiere que al menos un 20% de los pasajeros de un avión podrían manifestar síntomas hasta 1 semana después, dependiendo del tipo de avión, de su capacidad y de la duración del recorrido. Especialmente vulnerables serían los tripulantes del

avión, que muestran una elevada frecuencia de infecciones respiratorias, en comparación con grupos de control. Por otra parte, existen pruebas de que los viajes aumentan la incidencia de la infección respiratoria y facilitan la transmisión de algunos agentes como el virus gripal, SARS-CoV y otros agentes, pudiendo actuar el avión como vector para la diseminación mundial de la gripe.

Algunas consideraciones importantes

Las nuevas técnicas moleculares, los virus recientemente identificados, la epidemia de SARS, la gripe aviar H5N1, y muy especialmente la nueva gripe pandémica H1N1, han contribuido de una forma importante, a un interés creciente sobre los virus respiratorios y su infección en los seres humanos, en quienes la información disponible adolecía de falta de recursos tecnológicos para poder asociar claramente la existencia de determinados virus con procesos infec-

Sobre el Virus Sincitial Respiratorio, debe destacarse su papel en los niños, provocando epidemias, y su significado en el adulto, especialmente en el anciano. Aunque se ha sostenido que el VSR, provoca la aparición de epidemias bianuales, solapadas con las de la gripe en los niños, el hecho es difícilmente observable en los hospitales donde todos los años ingresa un número importante de casos producidos por VSR, aunque ese patrón podría ser más fácilmente detectable si se tienen en cuenta números mayores, por ejemplo los que aparecen en un país, continente, etc. Por otra parte, el virus gripal es el segundo o tercer agente más frecuente en

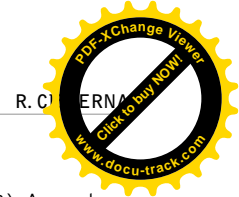
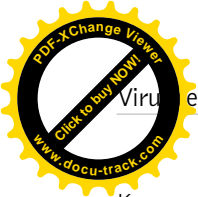


las infecciones entre los niños de 2 a 5 años, por lo que en algunos países se recomienda la vacunación antigripal en niños mayores de 6 meses, para evitar no sólo la infección gripal sino también la aparición de complicaciones frecuentes, como la otitis media y, muy especialmente, para evitar la transmisión del virus a los mayores.

En el caso de los ancianos, varios estudios han demostrado la importancia de esta infección en los pacientes de más de 65 años, comprobando como la morbilidad y mortalidad asociadas en estos pacientes alcanza su máximo cuando la presencia de VSR en la comunidad es elevada. Es probable que no se asocie necesariamente a la presencia del virus gripal y sea, quizás un hecho coincidente. Asimismo, hay que considerar el papel que desempeñan los nuevos virus descubiertos, como el metaneumovirus, ya muy consolidado y aceptado en la vía diagnóstica de la infección respiratoria en niños. Otros mantienen un papel incierto como es el caso de Bocavirus, y a veces es difícil interpretar su responsabilidad en la patología humana. Pero no cabe duda que una carga viral elevada se asocia a infección primaria por este virus, presente no sólo en pulmón sino también en la circulación general en forma de viremia, por lo que debería considerarse como un patógeno respiratorio importante en algunos casos.

BIBLIOGRAFÍA

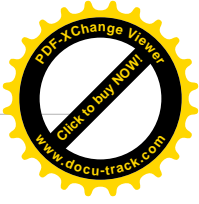
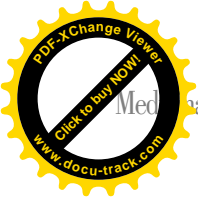
- Anonymous (2003). Severe acute respiratory syndrome (SARS). *Wkly Epidemiol Rec* 78(21), 181-183.
- Allander, T., Tammi, M. T., Eriksson, M., Bjerkner, A., Tiveljung-Lindell, A. & Andersson, B. (2005). Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(36), 12891-12896.
- Alto, W. A. (2004). Human metapneumovirus: a newly described respiratory tract pathogen. *J Am Board Fam Pract* 17(6), 466-469.
- Brownlee, J. W. & Turner, R. B. (2008). New developments in the epidemiology and clinical spectrum of rhinovirus infections. *Curr Opin Pediatr* 20(1), 67-71.
- Claas, E. C., Schilham, M. W., de Brouwer et al. (2005). Internally controlled real-time PCR monitoring of adenovirus DNA load in serum or plasma of transplant recipients. *J Clin Microbiol* 43(4), 1738-1744.
- Dudding BA, Top FH, Jr., Winter PE, Buescher EL, Lamson TH, Leibovitz A. 1973. Acute respiratory disease in military trainees: the adenovirus surveillance program 1966-1971. *Am J Epidemiol* 97(3):187-198.
- Elliot AJ, Fleming DM. 2008. Influenza respiratory syncytial virus in the elderly. *Expert Rev Vaccines* 7(2):249-258.
- Esper F, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. 2005. Evidence of a novel human coronavirus that is associated with respiratory tract disease in infants and young children. *J Infect Dis* 191(4):492-498.
- Esposito S, Marchisio P, Pincipi N. 2008. The Global State of Influenza in Children. *Pediatr Infect Dis J* 27(11):S149-S153.
- Falsey AR, Hennessey PA, Forminca MA, Cox C, Walsh EE. 2005. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med* 352(17):1749-1759.
- File, T. M. (2003). Community-acquired pneumonia. *Lancet* 362(9400), 1991-2001.
- Fouchier, R. A., Hartwig, N. G., Bestebroer et al. (2004). A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(16), 6212-6216.
- Foulongne, V., Olejnik, Y., Perez, V., Elaerts, S., Rodiere, M. & Segondy, M. (2006). Human bocavirus in French children. *Emerg Infect Dis* 12(8), 1251-1253.
- Foulongne V, Guyon G, Rodiere M, Segondy M. 2006. Human metapneumovirus infection in young children hospitalized with respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 25(4):354-359.
- Gern JE. 2002. Rhinovirus respiratory infections and asthma. *Am J Med* 112 Suppl 6A:19S-27S.
- Greenberg, S. B. (2003). Respiratory consequences of rhinovirus infection. *Arch Intern Med* 163(3), 278-284.
- Gu, J. & Korteweg, C. (2007). Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am J Pathol* 170(4), 1136-1147.
- Henrickson KJ. 2003. Parainfluenza viruses. *Clin Microbiol Rev* 16(2):242-264.
- Hurt AC, Alexander R, Hibbert J, Deed N, Barr IG. 2007. Performance of six influenza rapid tests in detecting human influenza in clinical specimens. *J Clin Virol* 39(2):132-135.
- Jansen AG, Sanders EA, Hoes AW, van Loon AM, Hak E. 2007. Influenza and respiratory syncytial virus-associated mortality and hospitalisations. *Eur Respir J* 30(6):1158-1166.
- Kahn JS. 2006. Epidemiology of human metapneumovirus. *Clin Microbiol Rev* 19(3):546-557.
- Kaye, M., Skidmore, S., Osman, H., Weinbren, M. & Warren, R. (2006). Surveillance of respiratory virus infections in adult hospital admissions using rapid methods. *Epidemiol Infect* 134(4), 792-798.



- Kesson, A. M. (2007). Respiratory virus infections. *Paediatr Respir Rev* 8(3), 240-248.
- Khanna, N., Goldenberger, D., Graber, P., Battegay, M. & Widmer, A. F. (2003). Gastroenteritis outbreak with norovirus in a Swiss university hospital with a newly identified virus strain. *J Hosp Infect* 55(2), 131-136.
- Kirkegaard, K. & Baltimore, D. (1986). The mechanism of RNA recombination in poliovirus. *Cell* 47(3), 433-443.
- Kistler, A., Avila, P. C., Rouskin, S et al. (2007). Pan-viral screening of respiratory tract infections in adults with and without asthma reveals unexpected human coronavirus and human rhinovirus diversity. *J Infect Dis* 196(6), 817-825.
- Klausegger, A., Strobl, B., Regl, G., Kaser, A., Luytjes, W. & Vlasak, R. (1999). Identification of a coronavirus hemagglutinin-esterase with a substrate specificity different from those of influenza C virus and bovine coronavirus. *J Virol* 73(5), 3737-3743.
- Klontz, K. C., Hynes, N. A., Gunn, R. A., Wilder, M. H., Harmon, M. W. & Kendal, A. P. (1989). An outbreak of influenza A/Taiwan/1/86 (H1N1) infections at a naval base and its association with airplane travel. *Am J Epidemiol* 129(2), 341-348.
- Klumperman, J., Locker, J. K., Meijer, A., Horzinek, M. C., Geuze, H. J. & Rottier, P. J. (1994). Coronavirus M proteins accumulate in the Golgi complex beyond the site of virion budding. *J Virol* 68(10), 6523-6534.
- Kocherhans, R., Bridgen, A., Ackermann, M. & Tobler, K. (2001). Completion of the porcine epidemic diarrhoea coronavirus (PEDV) genome sequence. *Virus Genes* 23(2), 137-144.
- Korimbocus, J., Scaramozzino, N., Lacroix, B., Crance, J. M., Garin, D. & Vernet, G. (2005). DNA probe array for the simultaneous identification of herpesviruses, enteroviruses, and flaviviruses. *J Clin Microbiol* 43(8), 3779-3787.
- Koskiniemi, M., Paetau, R. & Linnavuori, K. (1989). Severe encephalitis associated with disseminated echovirus 22 infection. *Scand J Infect Dis* 21(4), 463-466.
- Kottier, S. A., Cavanagh, D. & Britton, P. (1995). Experimental evidence of recombination in coronavirus infectious bronchitis virus. *Virology* 213(2), 569-580.
- Krogerus, C., Egger, D., Samuilova, O., Hyypia, T. & Bienz, K. (2003). Replication complex of human parechovirus 1. *J Virol* 77(15), 8512-8523.
- Krogerus, C., Samuilova, O., Poyry, T., Jokitalo, E. & Hyypia, T. (2007). Intracellular localization and effects of individually expressed human parechovirus 1 non-structural proteins. *J Gen Virol* 88(Pt 3), 831-841.
- Ksiazek, T. G., Erdman, D., Goldsmith, C. S. et al. (2003). A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 348(20), 1953-1966.
- Kuypers J, Martin ET, Heugel J, Wright N, Morrow R, Englund JA. 2007. Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes. *Pediatrics* 119(1):e70-76.
- Lai, M. M. C., Perlman, S. & J., A. L. (2007). Coronaviridae. In *Fields - Virology*, 5th edn, pp.1305-1335. Edited by K. D. M. & P. M. Howley. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Leder, K. & Newman, D. (2005). Respiratory infections during air travel. *Intern Med J* 35(1), 50-55.
- Longtin, J., Bastien, M., Gilca, R. et al. (2008). Human bocavirus infections in hospitalized children and adults. *Emerg Infect Dis* 14(2), 217-221.
- Ma, X., Endo, R., Ishiguro, N. et al. (2006). Detection of human bocavirus in Japanese children with lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 44(3), 1132-1134.
- Mackay IM. 2008. Human rhinoviruses: the cold wars resume. *J Clin Virol* 42(4):297-320.
- Mallia, P. & Johnston, S. L. (2006). How viral infections cause exacerbation of airway diseases. *Chest* 130(4), 1203-1210.
- Mangili, A. & Gendreau, M. A. (2005). Transmission of infectious diseases during commercial air travel. *Lancet* 365(9463), 989-996.
- Marsden, A. G. (2003). Outbreak of influenza-like illness [corrected] related to air travel. *Med J Aust* 179(3), 172-173.
- Marshall, D. J., Reisdorf, E., Harms, G. et al. (2007). Evaluation of a multiplexed PCR assay for detection of respiratory viral pathogens in a public health laboratory setting. *J Clin Microbiol* 45(12), 3875-3882.
- Masters, P. S. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res* 66, 193-292.
- Moser, M. R., Bender, T. R., Margolis, H. S., Noble, G. R., Kendal, A. P. & Ritter, D. G. (1979). An outbreak of influenza aboard a commercial airliner. *Am J Epidemiol* 110(1), 1-6.
- Nichols WG, Peck Campbell AJ, Boeckh M. 2008. Respiratory viruses other than influenza virus: impact and therapeutic advances. *Clin Microbiol Rev* 21(2):274-290.
- Olsen, S. J., Chang, H. L., Cheung, T. Y. et al. (2003) Transmission of the severe acute respiratory syndrome on aircraft. *N Engl J Med* 349(25), 2416-2422.
- Peiris, J. S., Lai, S. T., Poon, L. L. Et al (2003). Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 361(9366), 1319-1325.



- Perz, J. F., Craig, A. S. & Schaffner, W. (2001). Mixed outbreak of parainfluenza type 1 and influenza B associated with tourism and air travel. *Int J Infect Dis* 5(4), 189-191.
- Pyrk K, Berkhout B, van der Hoek L. 2007. Identification of new human coronaviruses. *Expert Rev Anti Infect Ther* 5(2):245-253.
- Redshaw, N., Wood, C., Rich, F., Grimwood, K. & Kirman, J. R. (2007). Human bocavirus in infants, New Zealand. *Emerg Infect Dis* 13(11), 1797-1799.
- Rota, P. A., Oberste, M. S., Monroe, S. S. et al., (2003). Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 300(5624), 1394-1399.
- Sato, K., Morishita, T., Nobusawa, E. et al. (2000). Surveillance of influenza viruses isolated from travellers at Nagoya International Airport. *Epidemiol Infect* 124(3), 507-514.
- Schildgen O, Muller A, Allander T et al. 2008. Human bocavirus: passenger or pathogen in acute respiratory tract infections? *Clin Microbiol Rev* 21(2):291-304.
- Van der Hoek L. 2007. Human coronaviruses: what do they cause? *Antivir Ther* 12(4 PtB):651-658.
- Sloots, T. P., McErlean, P., Speicher, D. J., Arden, K. E., Nissen, M. D. & Mackay, I. M. (2006). Evidence of human coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children. *J Clin Virol* 35(1), 99-102.
- Smit M, Beynon KA, Murdoch DR, Jennings LC. 2007. Comparison of the NOW Influenza A & B, NOW Flu B, and Directigen Flu A+B assays, and immunofluorescence with viral culture for the detection of influenza A and B viruses. *Diagn Microbiol Infect Dis* 57(1):67-70.
- Song, H. D., Tu, C. C., Zhang, G. W et al (2005). Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(7), 2430-2435.
- Tan W. C. (2005). Viruses in asthma exacerbations. *Curr Opin Pulm Med* 11(1), 21-26.
- Traves SL, Proud D. 2007. Viral-associated exacerbations of asthma and COPD. *Curr Opin Pharmacol* 7(3):252-258.
- Vainionpaa, R. & Hyypia, T. (1994). Biology of parainfluenza viruses. *Clin Microbiol Rev* 7(2), 265-275.
- van den Hoogen, B. G., de Jong, J. C., Groen, J. Et al (2001). A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 7(6), 719-724.
- van der Hoek, L., Pyrc, K., Jebbink, M. F. Et al. (2004). Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 10(4), 368-373.
- Vijaykrishna, D., Smith, G. J., Zhang, J. X., Peiris, J. S., Chen, H. & Guan, Y. (2007). Evolutionary insights into the ecology of coronaviruses. *J Virol* 81(8), 4012-4020.
- Wang, M., Yan, M., Xu, H. et al (2005). Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev* 69(4), 635-664.
- Whelan, E. A., Lawson, C. C., Grajewski et al (2003). Prevalence of respiratory symptoms among female flight attendants and teachers. *Occup Environ Med* 60(12), 929-934.
- WHO (2003a). Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). WHO/CDS/CSR/GAR/2003.11, Geneva: World Health Organization
- WHO (2003b). Summary of SARS and air travel. Geneva: World Health Organization. (Retrieved January, 2008, from <http://www.who.int/csr/sars/travel/airtravel/en/print.html>).
- WHO (2003c). Update 62-more than 8000 cases reported globally, situation in Taiwan, data on in-flight transmission, report on Henan province, China. Geneva: World Health Organization.
- (WHO (2007). Acute respiratory infections in children.
- (Wilder-Smith, A., Leong, H. N. & Villacian, J. S. (2003). In-flight transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS): a case report. *J Travel Med* 10(5), 299-300.
- Woo, P. C., Lau, S. K., Chu, C. M. et al (2005). Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol* 79(2), 884-895.
- Woo, P. C., Wang, M., Lau, S. K. et al (2007). Comparative analysis of twelve genomes of three novel group 2c and group 2d coronaviruses-reveals unique group and subgroup features. *J Virol* 81(4), 1574-1585.
- Xu, X., Liu, Y., Weiss, S., Arnold, E., Sarafianos, S. G. & Ding, J. (2003). Molecular model of SARS coronavirus polymerase: implications for biochemical functions and drug design. *Nucleic Acids Res* 31(24), 7117-7130.



Infecciones pulmonares importadas

I Parte: infecciones producidas por hongos

FERRAN SÁNCHEZ-REUS
CARMEN MUÑOZ BATET

Servicio de Microbiología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Av. Sant Antoni M^a Claret, 167
08025 Barcelona
Tel. 93 291 9071 Fax. 93 291 9070

e-mail: fsanchezr@santpau.cat

RESUMEN

La infección micótica pulmonar se produce por la inhalación de esporas fúngicas y su posterior desarrollo en el parénquima pulmonar, existiendo un gran número de hongos capaces de causar una micosis pulmonar si bien, en nuestro medio, se trata de hongos oportunistas que precisan de una inmunosupresión grave para poder causar un proceso invasivo.

Algunos hongos, capaces de causar infección pulmonar invasiva en el paciente inmunocompetente, únicamente se localizan en determinadas áreas geográficas o son en estas mucho más prevalentes, de modo que pueden causar brotes en viajeros procedentes de dichas zonas o cursar como una infección crónica en pacientes inmigrantes o antiguos viajeros de las zonas endémicas.

De entre estas micosis, la más frecuente es la histoplasmosis, causada por *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, endémica en una extensa región del continente americano, seguida de la paracoccidioidomicosis (*Paracoccidioides brasiliensis*) y, ya a más distancia, la blastomicosis (*Blastomyces dermatitidis*) y la coccidioidomicosis (*Coccidioides immitis*), si bien esta última destaca por la gravedad de su cuadro clínico. La penicilliosis (*Penicillium marneffeï*) es también una micosis pulmonar invasiva que afecta al paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana. También pueden causar micosis pulmonar invasiva *Sporothrix schenckii* y *Cryptococcus gattii*, hongos que pueden estar presentes en nuestro medio pero que son mucho más prevalente en otras áreas geográficas.

PALABRAS CLAVE: micosis importadas, infección respiratoria.