



Introducción

La movilidad geográfica como consecuencia de la migración, los viajes de trabajo, negocios o de placer y las guerras ha comportado la aparición de una serie de enfermedades relacionadas con el país de origen o ligadas al propio desplazamiento que suelen agruparse como enfermedades del viajero¹. Algunas virosis, micosis y/o parasitosis, junto la tuberculosis, son las infecciones respiratorias de mayor prevalencia y morbilidad en estas situaciones^{2,3}. Se calcula que el equivalente al 10% de la humanidad se desplaza cada año fuera de sus propias fronteras y en muchos de estos viajes internacionales es posible el contacto con enfermedades exóticas, aproximadamente el 8% de los viajeros requieren asistencia médica durante o después del viaje⁴. Es indudable que el mejor conocimiento en medicina tropical y geográfica, así como de la patología que pueden producir determinadas infecciones

importadas o de baja prevalencia en nuestro medio incrementará el éxito diagnóstico.

En ésta revisión se hablará de las infecciones pulmonares por hongos y parásitos que no son propios de nuestro país, ya sea porque presentan una distribución geográfica restringida al área tropical o porque aun teniendo una distribución cosmopolita son mucho más frecuentes en otros países o regiones y, por tanto, también suponen un peligro real para los visitantes. Se planteará el diagnóstico microbiológico y el diagnóstico diferencial, sin olvidar las pruebas de imagen, recordando la importancia de que en la historia clínica se recojan los antecedentes descritos previamente, el tipo de alimentación, los hábitos o la toma de determinados medicamentos, así como la duración de los síntomas. Por su extensión, la revisión se ha dividido en dos partes, en ésta primera parte se hablará de las infecciones pulmonares producidas por hongos importados, y en una segunda parte de las infecciones importadas producidas por parásitos.

HONGOS PATOGENOS PRIMARIOS

Histoplasma capsulatum var. *capsulatum*

Blastomyces dermatitidis

Coccidioides immitis

Paracoccidioides brasiliensis

Penicillium marneffeii

Sporothrix schenckii

HONGOS OPORTUNISTAS

Aspergillus fumigatus

Aspergillus flavus

Aspergillus sp.

Pneumocystis jirovecii

Absidia corymbifera

Rhizopus (oryzae) arrhizus

Pseudallescheria boydii

Cryptococcus neoformans

Cryptococcus gattii

Fusarium solani

Candida albicans

Tabla I. Principales agentes de micosis pulmonares invasivas.

Infecciones pulmonares producidas por hongos importados

Los hongos son organismos uni o pluricelulares, de hábitat generalmente telúrico y habitualmente patógenos de plantas, que ocasionalmente pueden causar infección oportunista en el hombre. Solo un limitado número de hongos, con una localización geográfica restringida, son capaces de causar infección sistémica en el paciente inmunocompetente.

Los hongos pluricelulares y dimórficos se reproducen mediante esporas fácilmente dispersables por el aire, por lo que la vía aérea es una de las principales puertas de entrada de la infección fúngica, existiendo un gran número de hongos capaces de causar infección micótica pulmonar. En la tabla I se resumen los principales agentes de micosis pulmonares invasoras. Aunque evidentemente, cualquier viajero o visitante procedente del extranjero puede, siempre que reúna los factores predisponentes necesarios, haber adquirido una micosis pulmonar por cualquiera de los hongos de distribución universal, sólo describiremos brevemente aquellas micosis pulmonares producidas por hongos endémicos, que únicamente se localizan en determinadas áreas geográficas o son en éstas mucho más prevalentes (ver tabla II)^{5,7}.

El tratamiento de éstas micosis, al igual que el de otras micosis profundas, se realiza con anfotericina B y/o alguno de los diferentes derivados azólicos disponibles (tabla III), y al igual



que ocurre en otros procesos infecciosos, las pautas terapéuticas varían en función de la forma de presentación clínica, la gravedad del proceso y/o el estado inmune del paciente, así como de la toxicidad del antifúngico y/o las posibles interacciones farmacológicas del mismo.

Histoplasmosis⁵⁻⁹

La histoplasmosis “americana” o enfermedad de Darling, es una micosis sistémica producida por un hongo dimórfico de origen telúrico: *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*. Se trata de un hongo endémico en una extensa región del continente Americano (ver tabla II), siendo especialmente prevalente en los valles de los ríos Misisipi, Misuri y Ohio. También se han descrito áreas de endemismo en Asia y Australia y se han reportado algunos casos autóctonos en el sureste de Europa.

El hongo en su hábitat natural se encuentra en su forma micelial, y el hombre se contamina al inhalar sus esporas, que son especialmente abundantes en suelos con alto contenido en nitrógeno, como gallineros, cuevas y otros lugares contaminados por excrementos de aves o murciélagos. En las áreas endémicas, las tasas de exposición pueden ser cercanas al 100%, y se favorecen por la práctica de ciertas actividades laborales o deportivas (espeleología), o trabajos de excavación y demolición, que al remover el terreno contaminado provocan la formación de aerosoles portadores de macroconidios y fragmentos miceliares fácilmente dispersables. En Estados Unidos cada año se producen más de 500.000 nuevas infecciones por *H. capsulatum*, y la histoplasmosis es la micosis importada más común entre los viajeros europeos, siendo cada vez más frecuente la descripción de brotes relacionados con el turismo de aventura y el ecoturismo.

MICOSIS	DISTRIBUCIÓN	ÁREAS CON MAYOR ENDEMISMO
Histoplasmosis <i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i>	América Asia (Europa)	América del norte: valles de los ríos Misisipi, Misuri y Ohio América central: canal de Panamá América del sur: valles de los ríos Paraná, Paraguay y Amazonas Sudeste de Asia: valle del río Mekong (Tailandia)
Coccidioidomicosis <i>Coccidioides immitis</i>	América	América del norte: Arizona, California, Texas y Nuevo México América del sur: México, Argentina y Venezuela
Paracoccidiomicosis <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Centroamérica	América del sur: Brasil, Venezuela, Colombia y Argentina Suramérica
Blastomicosis <i>Blastomyces dermatitidis</i>	Norteamérica	América del norte: zona de los Grandes Lagos y valle del Misisipi
Penicilliosis <i>Penicillium marneffeii</i>	Sureste asiático	Sureste asiático: Tailandia, Vietnam y China meridional
Esporotricosis <i>Sporothrix schenckii</i>	Mundial	América central: México, Costa Rica y Guatemala América del sur: Brasil, Venezuela y Perú Sureste asiático: Japón
Criptococosis <i>Cryptococcus gattii</i>	Mundial	América del norte: Vancouver, Columbia Británica y Canadá Nueva Zelanda y Australia

Tabla II. Distribución geográfica de los principales hongos causantes de micosis pulmonares importadas.

CUADRO CLÍNICO	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	ALTERNATIVAS	COMENTARIOS
Histoplasmosis pulmonar asintomática o leve pulmonar sintomática (>4 s) pulmonar grave pulmonar crónica progresiva	no suele requerir tratamiento itraconazol 400 mg/d (6-12 s) anfotericina B lip 3.0-5.0 mg/kg/d (1-2 s) + itraconazol 400 mg/d (hasta 1a) itraconazol 200-400 mg/d (12-24 m)	posaconazol voriconazol fluconazol	En los pacientes con sida se recomienda prolongar el tratamiento de por vida.
Coccidioidomicosis primaria o pulmonar focal pulmonar difusa grave pulmonar crónica	solo tratamiento en grupos de riesgo anfotericina B 0.5-0.7 mg/kg/d (1-2 s) + itraconazol 400 mg/d (hasta 1 a) itraconazol 200-400 mg/d (1 a después resolución)	posaconazol voriconazol fluconazol caspofungina	En embarazo, postparto e inmunodeprimidos se recomienda efectuar siempre tratamiento.
Paracoccidioidomicosis pulmonar leve pulmonar grave o refractaria	itraconazol 100 mg/d (6 m) anfotericina B 0.25-1 mg/kg/d (1-2 s) + sulfametoxazol-trimetropim 800/160 mg/12h (30 d) + sulfametoxazol-trimetropim 400/80 (6 m - 2 a)	ketoconazol	El tratamiento con sulfametoxazol-trimetropim puede prolongarse de por vida.
Blastomicosis pulmonar aguda pulmonar crónica formas diseminadas	no suele requerir tratamiento anfotericina B lip 3.9-5.0 mg/kg/d (1-2 s) + itraconazol 400mg/d (6-12 m) anfotericina B lip 3.9-5.0 mg/kg/d (1-2 s) + itraconazol 400mg/d (6-12 m)	fluconazol voriconazol posaconazol ketoconazol	En inmunodeprimidos se recomienda efectuar siempre tratamiento.
Penicilliosis formas leves formas graves	Itraconazol 400 mg/d (resolución clínica) anfotericina B 0.6 mg/kg/d ± flucitocina 100 mg/kg/d (2s) + itraconazol 400 mg/d (10s)	itraconazol	En pacientes con sida prolongar tratamiento con itraconazol de por vida.
Esporitricosis formas pulmonares	anfotericina B lip 3-5 mg/kg/d (1-2 s) + itraconazol 400 mg/d (hasta 1a)	terbinafina fluconazol	En caso de afección osteoarticular se recomienda itraconazol.
Criptococosis formas pulmonares formas diseminadas	no suele requerir tratamiento anfotericina B 0.7-1 mg/kg/d ± flucitocina 100 mg/kg/d (2s) + fluconazol 400 mg/d (hasta 10s)		En pacientes con sida y CD4 < 200 prolongar tratamiento de por vida.

Tabla III. Resumen de las pautas y recomendaciones terapéuticas mas comúnmente aceptadas para el tratamiento de las infecciones pulmonares producidas por hongos importados.

	<i>Histoplasma capsulatum</i>	<i>Coccidioides immitis</i>	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	<i>Penicillium marneffei</i>	<i>Sporothrix schenckii</i>	<i>Cryptococcus gattii</i>
Antecedentes de interés	Zona endémica: actividad laboral/deportiva	Zona endémica: estancia zonas desérticas	Zona endémica: estancia zonas boscosas	Zona endémica: estancia zonas lagos	Zona endémica: + paciente VIH +	Poco valor	Zona endémica
Diagnóstico por observación microscópica	Muestra respiratoria: pequeñas levaduras ovales intramacrofágicas	Muestra respiratoria: esférulas con numerosas endosporas	Muestra respiratoria: levaduras polimorfas multigemadas	Muestra respiratoria: grandes levaduras redondeadas	Muestra respiratoria: pequeñas levaduras ovales con septo central	Requiere biopsia: levaduras en cigarro puro	Muestra respiratoria: levaduras redondas capsuladas
Diagnóstico por cultivo	Dimorfismo	Dimorfismo	Dimorfismo	Dimorfismo	Dimorfismo Pigmento rojo difusible	Dimorfismo	No Dimorfismo: levaduras
- filamentosa	macroconidios redondos espiculados	abundantes artroconidios	no característica	no característica	fiálides con conidios ovales en cadenas	microconidios en roseta	No
- levaduriforme	pequeñas levaduras ovales	esférulas (en medio líquido)	levaduras multigemadas en rueda de timón	grandes levaduras (8-15 µm) unigemadas	pequeñas levaduras que se dividen por fisión	levaduras en cigarro puro	levaduras redondas
- identificación	sondas genéticas morfología exoantígenos	sondas genéticas exoantígenos morfología	morfología exoantígenos	sondas genéticas morfología exoantígenos	morfología	morfología	pruebas metabólicas
Otro diagnóstico - Detecc. Ag.	Suero, orina o BAL: Ag polisacárido	No disponible	No disponible	No disponible	No disponible	No disponible	LCR o suero: Ag glucoronoxil-manano
- Anticuerpos	Diagnóstico / seguimiento	Diagnóstico / seguimiento	Diagnóstico / seguimiento	Diagnóstico / seguimiento	No detectables	No disponible	No detectables
- Intradermorreact.	Histoplasmina	Coccidioidina	No disponible	No disponible	No detectables	No disponible	No disponible

Tabla IV. Diagnóstico de laboratorio de las infecciones pulmonares producidas por hongos importados.



La primoinfección es asintomática en el 90-95% de los casos y solo cursa de modo sintomático en los niños u otros pacientes con algún tipo de inmunosupresión celular (sida, corticoterapia, tratamientos inmunosupresores) y/o siempre que el inoculo sea suficientemente alto. Dando lugar, a las de 2 a 4 semanas de incubación, a un cuadro seudogripal con fiebre, escalofríos, tos y mialgias, que suele resolverse sin tratamiento en 3 o 4 semanas. En la histoplasmosis, tras la primoinfección, las esporas germinan en el pulmón dando lugar a pequeñas levaduras capaces de persistir en el interior de los macrófagos, en donde pueden permanecer en estado latente, sufrir sucesivas reactivaciones o diseminarse vía hematológica o linfática.

La diseminación ocurre en menos de un 1 caso de cada 1000, y con mayor frecuencia en el niño y paciente inmunodeprimido. En el paciente inmunocompetente, la diseminación cursa de forma subaguda o crónica, es debida a reactivaciones y suele cursar con lesiones bucales y metástasis cutáneas. En el paciente con sida (<200 CD4/mm³) o gravemente inmunodeprimido, la diseminación cursa de forma aguda y es un proceso grave y fulminante que puede cursar con un cuadro semejante al del shock séptico. Existe también una forma pulmonar crónica progresiva, caracterizada por la presencia de cavidades y fibrosis pulmonar, que afecta a 1 de cada 100.000 casos y es más frecuente en pacientes con patología pulmonar previa.

Las formas pulmonares asintomáticas y las formas leves de histoplasmosis no suelen requerir tratamiento antifúngico, mientras que en los casos de afección pulmonar grave se recomienda iniciar el tratamiento con una formulación lipídica de anfotericina B durante 1-3 semanas y continuar con azoles orales durante 12 semanas¹⁰ (tabla III) que, en los pacientes con sida, deberán prolongarse de por vida o hasta que consigan mantener durante un año recuentos de CD4 superiores a 200/μL. Para el tratamiento de la histoplasmosis pulmonar crónica se recomienda administrar itracozol durante 12-24 meses.

Coccidioidomicosis^{5-7, 11-12}

La coccidioidomicosis, o enfermedad de Posadas y Wernicke, es una micosis endémica de las regiones desérticas o semidesérticas del suroeste de EE.UU. y América del sur (ver tabla

II), causada por los hongos dimórficos *Coccidioides immitis* y *C. posadasii*, que son especialmente abundantes en los terrenos arenosos y secos (valle de San Joaquín), en donde los ciclos de precipitaciones y sequías facilitan su desarrollo y la posterior dispersión de las arthroconidias.

Se trata de un problema de salud grave, con una incidencia creciente en las zonas endémicas, que se estima en 15 casos por cada 100.000 habitantes/año (150.000 nuevos casos cada año en EE.UU.), y es más frecuente en los mayores de 65 años y en los pacientes infectados por el VIH. La infección se adquiere por inhalación de las formas de resistencia del hongo, las arthroconidias, que una vez en el pulmón maduran y dan lugar a esférulas que contienen en su interior un gran número de endosporas.

La enfermedad primaria, cursa de modo asintomático en el 60% de los pacientes o da lugar a un cuadro seudogripal, que suele remitir sin necesidad de tratamiento y confiere una inmunidad celular permanente. Sin embargo, en un porcentaje limitado de pacientes esta enfermedad pulmonar focal evoluciona hacia la cronicidad (5% de los casos) o puede diseminarse a uno o más órganos (1% de los casos). En ocasiones, ya sea por una inhalación masiva de conidios o por diseminación hematológica en pacientes inmunodeprimidos, se puede originar una infección pulmonar diseminada de muy mal pronóstico. La diseminación sistémica, o coccidioidomicosis secundaria, puede ocurrir meses o años después de la primoinfección. Es más frecuente en algunos grupos étnicos, en la mujer embarazada y de un modo especial en los pacientes con inmunodeficiencias celulares (sida, trasplante de órgano sólido) o en las edades extremas de la vida. Suele cursar con afección de la piel, tejidos blandos, huesos, articulaciones y sistema nervioso central. Tiene una elevada mortalidad, que en ausencia de tratamiento puede ser superior al 90%.

La coccidioidomicosis primaria y las neumonías focales por *C. immitis*, solo requieren tratamiento antifúngico en algunos grupos de riesgo (embarazo y postparto) y en los pacientes inmunodeprimidos. Los procesos pulmonares difusos graves suelen tratarse con la anfotericina B seguida de terapia de mantenimiento con derivados azólicos y la neumonía crónica con o sin diseminación extrapulmonar se trata con derivados azólicos¹³ (tabla III).



Paracoccidiodomicosis^{5-6, 14}

La paracoccidiodomicosis, también conocida como blastomicosis sudamericana o enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida, es una enfermedad sistémica causada por el hongo patógeno dimórfico, *Paracoccidioides brasiliensis*, que únicamente se localiza en algunas zonas de Sudamérica, especialmente en las regiones boscosas y húmedas de Brasil, Colombia, Venezuela y Argentina. Se cree que la infección se adquiere vía inhalatoria y puede cursar de forma subclínica, con reactivaciones después de largos periodos de latencia, formas agudas, subagudas o pulmonares crónicas y/o diseminación extrapulmonar.

En la gran mayoría de casos (>90%), la primoinfección suele ser asintomática, con un periodo de latencia extremadamente largo (en ocasiones superior a 20 años) y progresión muy lenta de la enfermedad, en la que predomina la afección pulmonar, con infiltrados difusos bilaterales, fibrosis y linfadenopatías hiliares. En sujetos jóvenes y en inmunodeprimidos la infección puede cursar de forma aguda o subaguda, con adenopatías múltiples, hepato-esplenomegalia, afectación medular y cutáneomucosa por diseminación hemática o contigüidad. Con unas tasas de mortalidad que oscilan entre el 10 y el 25 %. En las formas crónicas es común la afección cutáneomucosa, en forma de estomatitis ulcerativa dolorosa y lesiones cutáneas nodulares ulceradas en la cara, acompañadas de adenopatías superficiales.

Para el tratamiento de las formas leves de paracoccidiodomicosis y el tratamiento de mantenimiento de las formas graves suele emplearse el itraconazol o las sulfadiacinas, reservándose la anfotericina B para las primeras semanas de tratamiento de los casos graves o refractarios¹⁵ (tabla III)

Blastomicosis^{5, 16}

La blastomicosis, es una micosis sistémica crónica causada por el hongo *Blastomyces dermatitidis*, un hongo dimórfico de origen telúrico con una distribución geográfica limitada a la cuenca del río Misisipi y la zona de los grandes lagos de Norteamérica. Pero también se han descrito algunos casos en África, Europa y Oriente Medio. La infección se trasmite al hombre y a los animales por la inhalación de las esporas presentes en el suelo y las aguas de las zonas endémicas. Según el grado de exposición y el estado inmune del paciente, ésta

cursará de forma subclínica, quedando el hongo en estado latente, o evolucionará a una infección sintomática lentamente progresiva con afección pulmonar y posible diseminación hematológica.

La blastomicosis pulmonar suele ser asintomática (>50% de casos), cursar como un cuadro seudogripal o evolucionar lentamente hacia la cronicación, aunque en ocasiones puede presentarse como neumopatía aguda, con fiebre alta, infiltrados lobulares e insuficiencia respiratoria. Las formas diseminadas se dan más frecuentemente en el paciente inmunodeprimido, en ocasiones sin lesión pulmonar aparente. Suelen cursar con afectación cutáneomucosa, en ocasiones osteoarticular y más raramente del sistema nervioso central.

En la blastomicosis pulmonar, todos los pacientes inmunodeprimidos y aquellos con infección pulmonar crónica progresiva deben recibir tratamiento con anfotericina B y/o derivados azólicos¹⁷ (tabla III), estando también indicado el tratamiento en las formas diseminadas. Las formas agudas en el paciente inmunocompetente no suelen requerir tratamiento.

Penicilliosis⁵⁻⁷

Penicillium marneffe es un hongo dimórfico telúrico endémico en las zonas montañosas del Sudeste asiático (ver tabla II). Descrito inicialmente como patógeno de la rata del bambú y otros animales, es capaz de causar una micosis diseminada en personas infectadas por el VIH y otros pacientes inmunodeprimidos, conocida como penicilliosis. El número de casos importados de esta enfermedad es escaso, pero en algunas zonas endémicas de Tailandia y China es, después de la tuberculosis extrapulmonar y la criptococosis meníngea, la tercera infección oportunista más frecuente en los pacientes con sida y un marcador precoz de infección por el HIV.

La infección se adquiere por la inhalación de los conidios presentes en el medio ambiente. El hongo, que es capaz de persistir y multiplicarse en el interior de los macrófagos, se disemina a otros órganos del sistema retículo-endotelial, dando lugar a un cuadro clínico muy polimorfo, que cursa con fiebre, pérdida de peso, tos no productiva, infiltrados pulmonares, linfadenopatías, esplenomegalia, anemia, leucopenia y trombocitopenia. La diseminación por vía hematológica, que ocurre en un gran número de pacientes, se presenta en forma de lesiones cutáneas papulomatosas, con centro necrótico y umbilicadas,



semejantes a las lesiones del *molluscum contagiosum*.

El tratamiento de la penicilliosis suele realizarse con anfotericina B durante dos semanas, seguida de itraconazol otras diez semanas⁵ (tabla III), aunque los casos leves pueden tratarse con itraconazol.

Esporotricosis¹⁸

La esporotricosis es una micosis subcutánea causada por un hongo dimórfico telúrico, *Sporothrix schenckii*, que se adquiere por inoculación traumática de propágulas fúngicas junto con restos vegetales, tierra u otra materia orgánica. El hongo tiene una distribución universal, pero existen zonas hiperendémicas en América central, América del sur y el Sureste asiático (ver tabla II). En estas zonas, la inhalación de un gran número de conidios puede dar lugar a una esporotricosis pulmonar, que generalmente afecta a pacientes con enfermedad pulmonar previa y alcoholismo, y se manifiesta de un modo muy similar al de la tuberculosis u otras micosis, con fiebre, astenia y pérdida de peso, acompañada de tos productiva y hemoptisis.

La esporotricosis pulmonar requiere una terapia inicial con una formulación lipídica de anfotericina B, que se mantiene hasta observar una respuesta clínica favorable y debe continuarse con itraconazol hasta completar un mínimo de 12 meses (tabla III)¹⁹.

Criptococosis¹⁹⁻²⁰

El nombre genérico de criptococosis, hace referencia a cualquiera de las infecciones producidas por los hongos del género *Cryptococcus*, un hongo levaduriforme capsulado del cual se conocen dos especies patógenas para el hombre: *C. neoformans* y *C. gattii*, con características fenotípicas, hábitat natural, manifestaciones clínicas y respuesta terapéutica diferentes.

C. neoformans tiene una distribución universal y un marcado neurotropismo, soliendo dar lugar a infecciones cerebromeningeas por diseminación hematogena desde un foco pulmonar primario, habitualmente asintomático en el paciente no infectado por el VIH.

C. gattii tiene su hábitat natural en climas tropicales y subtro-

picales, creyéndose limitado a las zonas de Nueva Zelanda y Australia en donde abundan los árboles del género *Eucalyptus*, si bien recientemente se ha descrito un nuevo nicho ecológico en Vancouver, Canadá y la Columbia Británica. Esta especie afecta a personas inmunocompetentes y causa con mayor frecuencia infección respiratoria y diseminación, así como lesiones parenquimatosas, o criptococomas, que suelen localizarse en pulmón y cerebro, con la consecuente mayor comorbilidad.

Aunque la criptococosis se adquiere por vía aérea, la primoinfección suele pasar desapercibida y, sólo en ocasiones se acompaña de síntomas que pueden ser muy variables, desde un cuadroseudogripal a una neumonía bilateral fulminante. En los pacientes inmunodeprimidos, las infecciones pulmonares sintomáticas suelen presentar infiltrados pulmonares nodulares uni o bilaterales, más o menos extensos. En el paciente inmunocompetente es más frecuente la formación de criptococomas pulmonares. En caso de diseminación hematogéna la forma de presentación clínica más frecuente es la meningitis criptocócica, si bien el hongo puede invadir cualquier otro órgano.

La criptococosis pulmonar en el paciente inmunocompetente no suele requerir tratamiento, si bien debe descartarse la afección extrapulmonar, en cuyo caso está indicado iniciar un tratamiento combinado con anfotericina B y flucitosina durante 2 semanas, seguido de un mínimo de 6 semanas de tratamiento de consolidación con fluconazol (tabla III). En los pacientes con sida que no consiguen remontar sus niveles de CD4 está indicado administrar de por vida un tratamiento de mantenimiento con dosis bajas de fluconazol.

Diagnóstico de laboratorio de las infecciones pulmonares producidas por hongos importados

El diagnóstico de las micosis importadas debe iniciarse con una buena anamnesis clínica, enfocada a conocer la procedencia geográfica del paciente o sus posibles desplazamientos a zonas endémicas, así como la actividad realizada en éstas y el estado de salud de sus compañeros de viaje. Debe recordarse que, para adquirir una infección, pueden ser suficientes pocas horas de estancia en una zona hiperendémica, que el periodo



de incubación de estas micosis puede oscilar entre pocas semanas y varios años y que muchas de estas infecciones solo se manifiestan clínicamente cuando por alguna causa intercurrente se deteriora la inmunidad del paciente y se reactiva la infección.

El diagnóstico de laboratorio, podrá hacerse por observación microscópica y cultivo de diferentes muestras clínicas, mediante la detección de algunos componentes antigénicos, o demostrando la existencia de una respuesta inmune específica, ya sea de tipo humoral o celular. El valor y rentabilidad de cada una de estas técnicas dependerá del tipo de micosis de que se trate y de la disponibilidad de reactivos comercializados (ver tabla IV).

En las muestras respiratorias (preferentemente esputo, broncoaspirado y lavado broncoalveolar) o en los frotis de las lesiones cutáneomucosas, el examen microscópico directo tras clarificación con KOH y aplicación diferentes técnicas de tinción, puede ser de gran utilidad para orientar el diagnóstico debido a la morfología característica de la mayoría de estos hongos (tabla IV).

Para el cultivo deben emplearse medios selectivos que inhiban el crecimiento de las bacterias y otros hongos saprofitos que pueden estar presentes en la muestra clínica. Estos cultivos deben mantenerse en incubación un mínimo de 4 a 6 semanas, ya que el crecimiento de alguno de estos hongos es muy lento, y es conveniente emplear dos temperaturas de incubación para poner en evidencia el dimorfismo térmico de los mismos: a temperaturas de crecimiento de 25-30° C producen su forma miceliar o telúrica, mientras que sembrados en un medio rico e incubados a 37° C dan lugar a su forma levaduriforme o tisular. Una vez crecidos, la identificación de estos hongos puede hacerse por sus características microscópicas, pero debido a lo peligroso de su manipulación, es preferible confirmar su identificación con la demostración de la producción de exoantígenos o mediante sondas genéticas específicas después del lisado de los mismos. Para la identificación de *C. gattii* debe recurrirse a pruebas metabólicas.

Las técnicas de detección de antígeno se han demostrado útiles en el diagnóstico de la histoplasmosis y de la criptococosis, si bien en el primer caso existen reacciones cruzadas con las otras micosis endémicas. La sensibilidad y especificidad de la detección del antígeno capsular de *Cryptococcus*, se considera superior al 95%. En enfermos sintomáticos no nativos

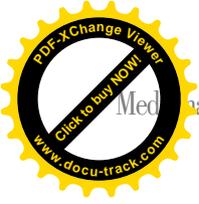
de zonas endémicas, la demostración de anticuerpos específicos en suero o una intradermorreacción positiva después de una estancia en zonas de riesgo, es muy sugestiva de infección activa. En los pacientes nativos, la serología solo acostumbra a tener un valor epidemiológico o de seguimiento de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Rojo Marcos G, Cuadros González J, Arranz Caso A. Enfermedades infecciosas importadas en España. Med Clin (Barc) 2008, 131:540-50.
2. Gluckman SJ . Acute respiratory infections in a recently arrived traveler to your part of the world. Chest 2008, 134:163-71.
3. Moshal KL, Novelli V. Exotic pulmonary infections. Paediatr Respir Rev 2000, 1:156-64.
4. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, Fisk T, Robins R, von Sonnenburg F, Keystone JS, Pandey P, Cetron MS, for the GeoSentinel Surveillance Network . Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. N Engl J Med 2006, 354:119-30.
5. Marty P, Brun S, Gari-toussaint M. Les mycoses sistemiques tropicales. Med Trop 2000, 60:281-90.
6. Miyaji M, Kamei K. Imported mycoses: an update. J Infect Chemother 2003, 9:107-13.
7. Panackal AA, Hajjeh RA, Cetron MS, Warnock DW. Fungal infections among returning travelers. Clin Infect Dis 2002, 35:1088-95.
8. Kauffman CA. Histoplasmosis: a clinical and laboratory update. Clin Microbiol Rev 2007, 20:115-32.
9. Kauffman CA. Histoplasmosis. Clin Chest Med 2009, 30: 217-25.
10. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, Baddley JW, McKinsey DS, Loyd JE, Kauffman CA; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2007, 45: 807-25.
11. Saubolle MA, McKellar PP, Sussland D. Epidemiologic, clinical, and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. J Clin Microbiol 2007, 45:26-30.
12. Ampel NM. Coccidioidomycosis: a review of recent advances. Clin Chest Med 2009, 30: 241-51.
13. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL; Infectious Diseases Society of America. Coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 2005, 41: 1217-23.



14. Bousquet A, Dussart C, Drouillard I, Charbel EC, Boiron P. Mycoses d'importation: le point sur la paracoccidioïdomycose. *Med Mal Infect* 2007, 37 Suppl 3: S210-4.
15. Ramos-e-Silva M, Saraiva LdoE. Paracoccidioïdomycosis. *Dermatol Clin* 2008, 26: 257-69.
16. McKinnell JA, Pappas PG. Blastomycosis: new insights into diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Chest Med* 2009, 30: 227-39.
17. Chapman SW, Dismukes WE, Proia LA, Bradsher RW, Pappas PG, Threlkeld MG, Kauffman CA; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008, 46: 1801-12.
18. Kauffman CA. Sporotrichosis. *Clin Infect Dis* 1999, 29:231-6.
19. Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, Pappas PG; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007, 45:1255-65.
20. Datta K, Bartlett KH, Marr KA. *Cryptococcus gattii*: Emergence in Western North America: exploitation of a novel ecological niche. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2009, Epub 2009 Jan 15.
21. Huston SM, Mody CH. Cryptococcosis: an emerging respiratory mycosis. *Clin Chest Med* 2009, 30: 253-64.



Virus y asma

FERNANDO DUCE GRACIA *
ANTONIO SEBASTIÁN ARIÑO**

*Especialista de Alergia y de Neumología

**Especialista de Neumología

Correspondencia: Fernando Duce Gracia
C/ Condes de Aragón, nº 14 – 10º B
50009 Zaragoza
Tlfno. 976562767 / 609858755

e-mail: fernandoduce@gmail.com

RESUMEN

El papel que desempeñan los agentes infecciosos, especialmente los virus, en relación con el asma es múltiple y variado. Ha sido motivo de estudio, en estas últimas décadas, por múltiples grupos de investigadores en los que predominan pediatras, neumólogos, inmunólogos y epidemiólogos.

Infecciones por algunos virus respiratorios como el virus respiratorio sincitial (VRS) y parainfluenza podrían inducir el fenotipo asmático, sobretodo si se asocia con atopia. En contraste con ello, algunas infecciones y subproductos bacterianos pueden ejercer efecto protector de atopia e indirectamente de asma. Por otra parte es conocido en estos últimos años la acción de los virus respiratorios en general y, preferentemente de los rinovirus, como responsables de ser una de las primeras causas de exacerbación del asma. Existe controversia en la posibilidad de que la infección por virus respiratorios y exposición alérgica tengan un efecto sinérgico en la producción de gravedad de las exacerbaciones. También es controvertido el papel de *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* como responsables de exacerbación y modulación de la gravedad del asma.

PALABRAS CLAVE: Virus, asma, virus respiratorio sincitial, rinovirus.

Introducción

Los factores de riesgo para el desarrollo de asma en la población general se pueden considerar de carácter genético. El genotipo sumado a los factores ambientales dará el fenotipo de asma. Sin embargo, en un individuo concreto, puede ocurrir que su fenotipo de asma dependa más del componente genético y en otro individuo predominen los factores ambientales, como podría ocurrir en muchos casos de asma ocupacional.

Es importante recordar cuando hablamos de asma que deben diferenciarse los factores potencialmente capaces de inducir la enfermedad de aquellos que se comportan únicamente como desencadenantes o exacerbadores. Los factores inductores son capaces de iniciar el asma, es decir, causar inflamación e hiperrespuesta bronquial. Los provocadores o desencadenantes incitan el estrechamiento agudo, transitorio, de las vías respiratorias, pero no inician el



proceso inflamatorio o la hiperrespuesta bronquial. La evitación de un inductor puede reducir a la larga la hiperrespuesta bronquial y la gravedad del asma. La supresión de un provocador reducirá la frecuencia de las crisis, pero influirá poco sobre la hiperrespuesta. La mayoría de inductores causan inflamación como resultado de una respuesta de hipersensibilidad específica adquirida. Está suficientemente comprobado que la exposición a alérgenos específicos es el inductor de determinados casos de asma ocupacional en el adulto. En otros casos de asma ocupacional, la inducción se produce por daño tóxico del epitelio bronquial. Así actúan irritantes, como el cloro y el dióxido de azufre, inhalados a concentraciones tóxicas. *También las infecciones víricas podrían iniciar el asma por un mecanismo similar.*

El papel representado por los agentes infecciosos como factores de inducción y provocación de asma ha sido motivo de investigación durante todo el siglo XX, pero es en estos últimos 20 años cuando los clínicos y epidemiólogos han incrementado sus investigaciones en este sentido. En la actualidad los puntos de estudio más destacados son el papel que juegan las infecciones en la primera infancia como inductoras del fenotipo asmático y, en contraposición, su acción protectora de atopia (asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica). Por otra parte las infecciones por virus y algunas bacterias (*Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*) pueden ser responsables de gran número de exacerbaciones de asma y posiblemente de modular la intensidad del asma crónica en términos de pérdida de función pulmonar o de requerimientos de medicación, véase tabla I.

Infecciones por virus en la primera infancia como responsables del fenotipo asmático

Los virus son la causa más frecuente de infección respiratoria en todas las edades, siendo mayor su responsabilidad en la edad pediátrica. Entre el 50 y el 90 % de todas las infecciones respiratorias de niños menores de 5 años tienen una causa vírica. Las infecciones por Virus Respiratorio Sincitial

TABLA I. Virus y asma.

- 1. Acción Inductora de asma en la primera infancia**
 - Infecciones por virus respiratorios:
 - Virus respiratorio sincitial, rinovirus, parainfluenza A.
- 2. Acción protectora de atopia**
(en el primer año de vida):
 - Infecciones orofecales: Hepatitis A, *Helicobacter Pylori* y *Toxoplasma gondii*.
 - Endotoxinas: Lipolisacáridos procedentes de bacterias gram negativas tipo *E. coli*
- 3. Responsables de exacerbación de asma tanto en la infancia como en el adulto:**
 - Virus respiratorios: Rinovirus, Parainfluenza A.
- 4. Interacciones entre infección viral y exposición alérgica en personas con asma.**
 - Posible efecto sinérgico entre infección viral y exposición alérgica en las exacerbaciones asmáticas.

(VRS) y Rinovirus son causa de bronquiolitis en el niño^{1,2,3}, un patrón de síntomas que se parece mucho al cuadro clínico del asma infantil y del adulto. Desde 1980 a 1996 las cifras de ingreso hospitalario de niños con bronquiolitis aumentaron sustancialmente, como también lo hizo la proporción de ingresos por infecciones respiratorias que estaban asociadas con bronquiolitis. El VRS produjo el 70% de esos episodios, sin embargo, la bronquiolitis por VRS representa sólo la parte más grave de los casos de infección por VRS, ya que a la edad de un año el 50 al 65% de los niños han sido ya infectados por ese virus y a los dos años prácticamente el 100%. Los niños de 3 a 6 meses son los más proclives a desarrollar síntomas del tracto respiratorio inferior, lo que sugiere que debe de estar involucrado un componente del desarrollo (maduración pulmonar y/o inmunológica). Aunque existe controversia sobre la relevancia del antecedente de infección por VRS y desarrollo de sibilancias recurrentes, dos grandes estudios prospectivos a largo plazo han demostrado que dichas infecciones constituyen un factor de riesgo significativo e independiente para el desarrollo subsiguiente de sibilantes frecuentes, al menos en la primera década de la vida^{4,5}.

Se han involucrado tres posibles cofactores para determinar las relaciones entre la infección por VRS y asma.

- La respuesta inmune (innata y adaptativa como la posibilidad de desarrollar atopia)
- Diferencias relacionadas con el huésped (sexo masculino femenino, tamaño pulmonar, tabaquismo pasivo).
- La intensidad del daño de las vías aéreas inferiores que podrían influir el desarrollo de asma y sensibilización alérgica.

Otros virus involucrados han sido los Rinovirus, Parainfluenza e Influenza A; también se han citado como productores de bronquiolitis^{6,7}.

Fernando Martínez y colaboradores⁸⁻¹⁰ son el grupo de referencia obligada cuando se estudia la evolución a largo plazo de las sibilancias recurrentes del niño. La aparición de sibilantes durante las infecciones de vías bajas respiratorias es común en los primeros años de la vida, especialmente en las causadas por el VRS. Sin embargo, los sibilantes suelen desaparecer después de los tres primeros años de edad. Entre los niños que, a los 6 años, seguían teniendo sibilantes durante las infecciones respiratorias,, el nivel de IgE total en suero fue más alto en su primer episodio que en la convalecencia. Estos cambios agudos de IgE no se observaron en los niños que ya no presentaban sibilantes después de los 3 años. Lo mismo se observó en el número y porcentaje de eosinófilos en sangre periférica. Estos hechos sugieren 2 patrones diferentes de respuesta inmune a los virus, siendo la de aumento de IgE y eosinófilos la característica del asma alérgica. A estos factores, Fernando Martínez añade las alteraciones del control del tono muscular y del crecimiento de las vías respiratorias.

En estos estudios epidemiológicos de Tucson (Arizona), se identificó la existencia de dos grupos de niños: los que muestran sibilantes con las infecciones respi-

ratorias durante los primeros años y después no (sibilantes transitorios), y los que continúan teniendo sibilantes a los 6 y hasta los 11 años (sibilantes persistentes). En estos estudios se pudo observar que al principio de su vida, antes de comenzar los sibilantes, los niños con sibilantes persistentes habían tenido una función pulmonar normal, igual a la de niños que nunca en su niñez mostraron sibilantes. Sin embargo, a los 6 años su función pulmonar ya no era normal, sino inferior, lo cual es una característica fenotípica, asociada a la hiperrespuesta bronquial observada en el asma.

En nuestro medio se valoró un grupo de 97 niños que habían padecido una bronquiolitis del lactante grave antes de cumplir un año de edad y que por ello habían sido ingresados en un Hospital. Fueron estudiados a la edad de 9 a 14 años¹¹. Diez años después, 71 de ellos aceptaron una segunda revisión a la edad de 19 a 24 años. Así mismo se estudió de forma conjunta un grupo testigo de 35 adultos sanos sin antecedentes de bronquiolitis u otra enfermedad respiratoria. En el grupo de 71 individuos adultos con antecedentes de bronquiolitis grave se observó un aumento de la prevalencia de asma y síntomas respiratorios. Los factores de riesgo de asma eran el sexo femenino y la función pulmonar disminuida en la adolescencia (primera parte del es-

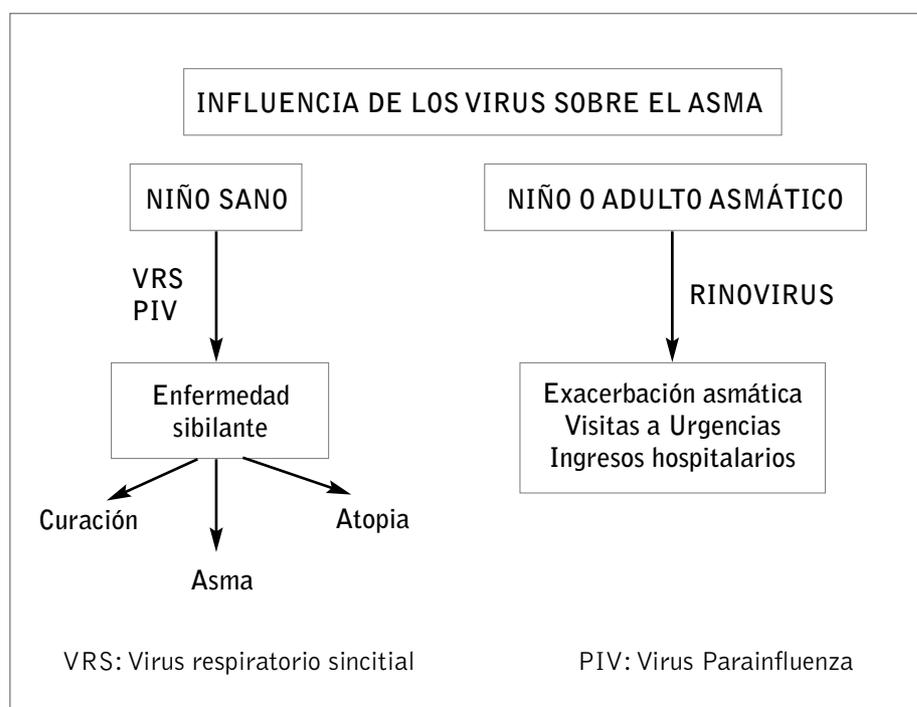


FIGURA 1. Influencia de los virus sobre el asma.

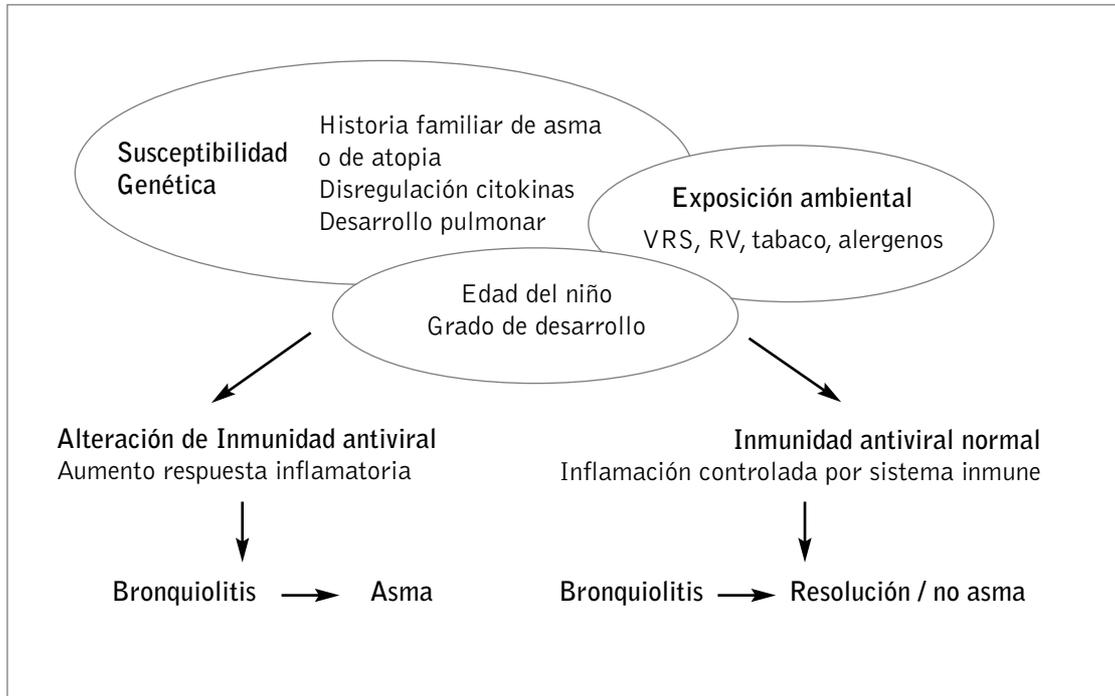


FIGURA 2. La interrelación entre genética y exposición ambiental pueden influir en el desarrollo de asma tras sufrir bronquiolitis.

tudio). No se encontró relación entre riesgo de desarrollar asma ni deterioro funcional respiratorio en la vida adulta y la atopia, tanto en la adolescencia como en la edad adulta¹².

Un mejor conocimiento de la maduración del sistema inmune y su respuesta a la acción de los virus a lo largo de los primeros años de la vida ha hecho que se vayan perfilando las hipótesis iniciales y que, poco a poco, conozcamos mejor diversos aspectos de la patogenia del asma. Por una parte se valoró la necesidad de que la existencia de atopia se asocie como determinante para que exista el fenotipo asmático (véase las figuras 1 y 2). Una contribución a esta posibilidad es la observación de que la presencia de IgE específica frente algún aeroalergeno es poco frecuente en los lactantes; sin embargo, cuando se presenta, se asocia de forma constante con asma futura¹³. En los últimos años han aparecido nuevos datos en que se valora más la respuesta T_{H1} gracias a las medidas de Interferon γ . La infección por Rinovirus produce una alteración en la respuesta T_{H1} pero no en la de T_{H2} ; como consecuencia de ello, en los niños que predomina la respuesta de T_{H2} , se producen bajos niveles de Interferon gamma, lo que se asocia a infecciones agudas más intensas y retrasos en la eliminación del virus. Estos hechos repercuten en un aumento de la intensidad del asma

medida por obstrucción al flujo aéreo e hiperreactividad bronquial (HRB). Las líneas de investigación actual sobre alteración de la regulación inmunológica en el asma se dirigen más hacia una respuesta deficiente T_{H1} que al clásico exceso de respuesta T_{H2} ¹⁴. Por otra parte, se conoce que durante la infancia hay un rápido crecimiento y desarrollo de los sistemas inmunitario y pulmonar. Es posible que las infecciones víricas infantiles produzcan su mayor impacto cuando tienen lugar en un periodo de susceptibilidad. Los niños nacidos desde agosto a enero, y por tanto con una edad menor de seis meses, cuando más prevalentes son las infecciones por virus infantiles, han demostrado tener una mayor prevalencia de asma. Un efecto similar se observó en los niños nacidos al principio de la estación del VRS¹⁵. Los datos aportados por los investigadores están en relación con las bronquiolitis graves pero faltan estudios en formas menos graves de esta enfermedad.

El papel específico que juegan los factores del huésped (genética) y de la infección por virus (ambiente), que contribuyen a la frecuencia y gravedad de las infecciones virales del tracto respiratorio inferior, tiene que clarificarse. Entonces se podrá determinar si las infecciones graves de las vías inferiores causan asma o si la susceptibilidad al asma predis-



pone a los pacientes a padecer infecciones respiratorias graves del tracto inferior en respuesta a una infección viral. La caracterización de esta relación entre genética y ambiente ofrece la posibilidad de identificar huéspedes en riesgo. En ellos, la prevención o el retraso de una infección puede alterar la expresión fenotípica de asma¹⁶.

Infección en la primera infancia como protectora del fenotipo asmático

Hemos visto el papel de las infecciones por virus respiratorios como posibles factores inductores de asma. Sin embargo otro tipo de virus, bacterias o subproductos de las mismas puede ejercer un papel protector del fenotipo asmático.

Las enfermedades atópicas, como la dermatitis atópica, la fiebre del heno y el asma, han incrementado su prevalencia en todos los segmentos de edad en los países desarrollados, en contraposición con los no desarrollados. Esto ha llevado a plantear la hipótesis de la Higiene^{17,18}. Existen estudios en que diversos factores se consideran protectores con respecto a desarrollar enfermedades atópicas, entre ellos, los más evidentes son el hecho de tener serología positiva al menos a dos de estas tres infecciones oro-fecales Hepatitis A, *Toxoplasmosis* y *Helicobacter pylori*¹⁹. Así mismo se han considerado como factores protectores el ir a la guardería^{20,21} y la exposición a endotoxinas en el primer año de vida^{22,23,24}. En las últimas publicaciones sobre los posibles factores protectores e inductores del fenotipo de asma, a pesar de informes anteriores, se han descartado como inductores la administración indiscriminada de antibióticos y las vacunas frente a diversas infecciones infantiles. Se han descartado como protectores el haber sufrido Tuberculosis o haber sido vacunado con BCG.

Infecciones por virus y exacerbaciones de asma

La enfermedad asmática se caracteriza por episodios de exacerbación que interrumpen épocas de buen control de los síntomas, que llamamos periodos intercríticos. Un problema al que nos enfrentamos es que no existe una definición universalmente aceptada de exacerbación asmática y,

al plantearse los estudios, los investigadores utilizan de forma variable los síntomas, el consumo de agonistas β_2 adrenérgicos "a demanda", las caídas del FEM, la necesidad de curas de corticoides orales y los ingresos hospitalarios.

En la actualidad se plantea que las exacerbaciones de asma están producidas fundamentalmente por inhalación de alérgenos e infección por virus respiratorios, véase Tabla II. Las infecciones virales de las vías aéreas altas juegan un papel significativo en la producción de exacerbaciones agudas de asma, tanto en niños como en adultos. Estas exacerbaciones producen frecuentes visitas médicas e ingresos hospitalarios²⁵. La infección vírica más frecuente es el "resfriado común" que, a menudo, está causado por rinovirus, aunque existen otros virus que pueden producir síntomas de "resfriado común" como son Coronavirus, VRS, Parainfluenza tipos I-IV, Coxsackie A21 y B3, Echovirus tipos 11 y 20, Adenovirus y otros Picornavirus. Los rinovirus causan entre el 30-50% de todas las enfermedades respiratorias agudas. Su incidencia declina gradualmente con la edad, los niños se afectan varias veces por año y los ancianos alguna vez cada varios años. La infección puede darse durante todos los meses del año pero es más frecuente a comienzos de otoño y entre la mitad y el final de la primavera. Se transmite por gotitas desde el estornudo, tos o contacto estrecho entre personas y puede extenderse a través de las manos o fómites con secreciones a partir de un enfermo.

TABLA II. Causas reconocidas de exacerbación de asma

- Inhalación de alérgenos
- Infección por virus respiratorios
- Contaminación atmosférica
- Tabaquismo
- Cumplimiento deficiente
- Accesibilidad limitada al tratamiento
- Factores psicológicos
- Ingesta de fármacos. AINES en la idiosincrasia a los AINES, Betabloqueantes.

Hace unos 35 años que se conoce la existencia de una relación entre las infecciones víricas y las exacerbaciones de asma en los niños. Se demostró con la presencia de virus respiratorios, por medio de cultivo y métodos serológicos coexistiendo con la exacerbación de asma (26). Posteriormente estos hallazgos se ratificaron en estudios en niños y adultos. Ha jugado un importante papel el reciente desarrollo de la técnica de polimerasa en cadena (PCR) que ha permitido mejorar considerablemente la detección de virus respiratorios. Un buen ejemplo de ello es el rinovirus, en cuya detección la PCR es varias veces más sensible que el cultivo. Desde la introducción de la técnica de PCR viral, el rinovirus, que hace unos años se relacionaba únicamente con el catarro común en niños mayores y adultos, se perfila como el segundo agente en importancia en las infecciones respiratorias de vías aéreas inferiores de los lactantes^{3,4}. Un estudio reciente publicado en España ha confirmado que el rinovirus es el virus más frecuente en las crisis asmáticas de los niños mayores de 2 años, y el segundo en los menores de esta edad⁵.

En el adulto también se ha demostrado la relación entre infecciones virales y su posible relación con el asma. Nicholson y col.²⁷ controlaron la evolución a 138 adultos con asma. Tomaron muestras de nariz, faringe y sangre periférica coincidiendo con síntomas de infección viral del tracto respiratorio o empeoramiento de su asma. Una cuarta parte de las infecciones víricas confirmadas se asociaron a descensos medios de FEM ≥ 50 ml/min y la mitad presentaron descensos medios ≥ 25 ml/min. En casi la mitad de las exacerbaciones graves de asma (descensos de FEM ≥ 50

ml/min) hubo virus respiratorios implicados, siendo los rinovirus los más frecuentemente identificados. En un estudio similar realizado en niños de 9 a 11 años se detectaron virus en el 80% de los episodios con descenso de FEM ≥ 50 ml/min, 80 % de los episodios de sibilancias y el 85 % de todos los episodios informados de síntomas de tracto respiratorio alto, tos, sibilancias y caída del FEM. De nuevo el rinovirus fue el más frecuentemente identificado. Con posterioridad se han realizado distintos estudios con diseños diferentes, pero globalmente sugieren que las infecciones víricas están involucradas en la mitad de las exacerbaciones asmáticas en los adultos y en un número probablemente superior en los niños²⁸. El virus más frecuentemente involucrado es el rinovirus²⁹.

Se han postulado diversos mecanismos de las exacerbaciones asmáticas desencadenadas por virus^{30,31} (véase fig. 3).

- Infección directa del tracto respiratorio inferior.
- Inducción de respuesta inflamatoria al rinovirus.
- Reducción de la función pulmonar.
- Exacerbación de la reactividad bronquial.
- Regulación al alza de la expresión de ICAM-1 en el epitelio bronquial.

Una pregunta que se plantean los investigadores es si los virus que exacerbaban el asma infectan o no las vías respiratorias inferiores como se expone en el trabajo de Gern y col³². Busse y Gern³³ revisan en un editorial reciente las diferencias existentes entre una exacerbación de asma causada por infección viral y las producidas por exposición alérgica.

La inoculación experimental de rinovirus (RV16) desencadena infección viral e incremento de los neutrófilos en sangre periférica y disminución de los linfocitos 48 horas después de la administración del virus. Así mismo se produce incremento del Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) e IL-8 en el lavado nasal durante el "catarro agudo". La broncoscopia y el lavado broncoalveolar (BAL) permitieron

EFEECTO DEL VIRUS	MECANISMO POTENCIAL
Respuesta parasimpática	Aumento actividad eferente de los nervios colinérgicos eferentes Neuraminidasa viral Disfunción M2 inducida por PCE Mecanismos M2-independientes
Broncoconstricción secundaria a fibras-C sensitivas	Aumento de la respuesta contractil a neurokininas
Inhibición de neuronas no adrenérgicas no colinérgicas	Reducción de producción de NO

FIGURA 3. Mecanismos neuronales en la disfunción de las vías aéreas inducida por virus.

TABLA III. Posibles mecanismos responsables de las exacerbaciones asmáticas inducidas por virus.

- Infección directa del tracto respiratorio inferior.
- Inducción de respuestas inflamatorias al rinovirus.
- Reducción de la función pulmonar.
- Exacerbación de la reactividad bronquial.
- Regulación al alza de la expresión de ICAM-1 en el epitelio bronquial.
- Mecanismos neuronales en la disfunción de la vías aéreas inducida por virus.

valorar la presencia en el bronquio de neutrófilos activados e incremento del G-CSF. En su trabajo, Grissell y col.³⁴ proponen a la IL-10 como un marcador de asma provocado por Rhinovirus tanto en niños como en adultos. Así se demostró que las exacerbaciones producidas por virus se caracterizan porque el neutrófilo es la célula inflamatoria predominante³⁵, en contraste con lo que sucede en la provocación alérgica en la que es el eosinófilo quien tiene el protagonismo. También se conoce que la broncodilatación inducida por los agonistas B2 adrenérgicos está atenuada por la acción de los virus, y este hecho limita su eficacia³⁶. Por otra parte, en las exacerbaciones de asma por virus los esteroides inhalados ejercen menos beneficio, tanto para prevenir como para revertirlas³⁷.

Sin embargo, aún queda una proporción de infecciones respiratorias, cifrada entre un 12% y un 39%⁵, para las que no se conoce ningún agente causal. Esta fracción de infecciones sin diagnóstico etiológico se debe a la combinación de una insuficiente sensibilidad de los métodos diagnósticos y la existencia de virus aún no conocidos.

De los virus respiratorios descritos recientemente, los más frecuentes en nuestro medio son el metapneumovirus humano (hMPV) y el bocavirus. El hMPV produce infecciones respiratorias de vías altas y bajas. La mayoría de las infecciones pueden ser leves o subclínicas en todos los grupos de edad, pero parece que los niños menores de dos años de edad tienen una afectación clínica más grave. En los niños la infección por hMPV es clínicamente similar a la producida por VRS e incluye la producción de sibilancias y de

exacerbaciones asmáticas³⁸. El primer informe de infección por Bocavirus data de agosto de 2005³⁹. Este virus se asocia con otras infecciones virales respiratorias como la de adenovirus y VRS, que son los más frecuentemente implicados. Un cuadro clínico consistente en fiebre alta, hipoxemia, infiltrado pulmonar y leucocitosis es frecuente, no parece estar implicado en la inducción de asma o en sus exacerbaciones, aunque su descubrimiento reciente no permite emitir conclusiones.

Interacciones entre infección viral y exposición alérgica en personas con asma

En los últimos años han surgido algunos estudios que sugieren que los virus y los alérgenos podrían poseer un efecto sinérgico en su acción desencadenante de exacerbaciones de asma. La actuación conjunta de virus y alérgenos sería capaz de aumentar el número de exacerbaciones en comparación con cuando actúan de forma independiente. La utilización de la infección experimental en voluntarios, con y sin rinitis/asma alérgica, ha permitido la realización de comparaciones directas de síntomas del "resfriado común" en ambos grupos. La provocación antigénica en un segmento pulmonar mediante broncoscopia se ha utilizado para analizar directamente los aspirados bronquiales y los tejidos de las vías aéreas inferiores durante una infección vírica aguda. Esto ha permitido conocer los mecanismos subyacentes de los efectos combinados de la infección vírica y la exposición a un alérgeno sobre la inflamación y la función de las vías aéreas.

Distintos estudios experimentales muestran datos contradictorios en el sentido de que alérgenos y virus puedan actuar conjuntamente para exacerbar al asma. Por una parte, trabajos como el de De Kluijver y col.²⁹ muestran que los pacientes expuestos a bajas dosis de alérgeno Der p 1 (alérgeno principal del *Dermatophagoides pteronyssinus*),



repetidas, de lunes a viernes dos semanas consecutivas y posteriormente infectados con Rinovirus (RV16) los días 15 y 16, no mostraban sinergismo. La exposición al alérgeno produjo caídas del FEV1 ($p < 0.001$), aumento de la hiperreactividad bronquial (HRB) a histamina ($p < 0.001$) y aumento del NO exhalado ($p < 0.01$) así como del porcentaje de eosinófilos en esputo ($p < 0.001$). La infección experimental con RV 16 aplicando gotas en fosas nasales no tuvo efecto sinérgico sobre las alteraciones producidas por la inhalación del alérgeno. Por otra parte, otros autores como Calhoun y col.³⁰ utilizaron provocación bronquial segmentaria con alérgeno y posterior lavado broncoalveolar (BAL) para investigar el efecto de la provocación alérgica en individuos sensibilizados y no sensibilizados antes, durante y después de la inoculación con Rinovirus -16 (RV-16). El BAL de los pacientes con rinitis alérgica durante la infección viral aguda y un mes después mostró un aumento de la liberación de histamina inmediatamente después de la provocación antigénica local, y un mayor reclutamiento de eosinófilos a las vías aéreas a las 48 horas post-provocación, ambos hechos significativos. Estos cambios no se observaron en los sujetos sanos ni en los alérgicos antes de la infección. Parece que, en los sujetos alérgicos, la infección por RV-16 determina un aumento de la inflamación de las vías aéreas después de la provocación antigénica local que persiste hasta un mes después de la infección.

En la clínica diaria Green y col.⁴² estudian la importancia de la sensibilización y exposición a alérgenos y de la infección viral como factor precipitante de exacerbación de asma que requiere ingreso hospitalario en adultos. El diseño del estudio era de "caso-control" con pacientes ingresados por agudización de asma, ingresados por motivo no respiratorio, y con pacientes asmáticos estables no ingresados. Detectaron infección por virus respiratorios en 31 de 177 pacientes: 10 por picornavirus y 21 por coronavirus; no detectaron otros virus respiratorios ni bacterias atípicas. Se detectó infección en el 26.2 % de los ingresados por asma y solamente en el 8.5% del grupo control. Los pacientes hospitalizados con asma tenían en su domicilio altos niveles de Der p 1 (ácaro), Fel d 1 (gato), can f 1 (perro). Concluyen los autores que la combinación de sensibilización alérgica, exposición intensa a uno o más alérgenos y detección de virus, aumentaba considerablemente el riesgo de ser ingresado por exacerbación de asma (OR = 8.4).

Comentario al papel que desempeña *Chlamydia pneumoniae* en el asma

Aunque se escapa del objetivo de esta revisión sobre virus y asma, queremos concluir con un comentario breve sobre el papel de *Chlamydia pneumoniae* (Cpn) como causante de exacerbaciones de asma.

Desde que en 1.991 Hahn publicó un estudio prospectivo⁴⁴ en el que relacionaba infección aguda por Cpn y asma, se han realizado diversas líneas de investigación en este sentido. Por una parte intentando vincular exacerbaciones de asma e infección por Cpn y, por otra, analizando la posible influencia del tratamiento con antibióticos para medir el efecto positivo de éstos sobre la evolución del asma. Los resultados de los estudios son contradictorios y 18 años después de la publicación de Hahn todavía no hay una opinión establecida más o menos generalizada.

Cunningham⁴⁵ realizó un estudio longitudinal de 13 meses en 108 niños de 9 a 11 años con síntomas asmáticos persistentes. La infección por Cpn fue demostrada con PCR, serología de Ig A secretora específica de Cpn. En este estudio se concluyó que no había evidencia que relacionase la infección aguda por Cpn y las exacerbaciones agudas de asma. Sin embargo sí hubo evidencia de que la infección crónica por Cpn era más frecuente en los niños con numerosas exacerbaciones. Estos resultados pueden sugerir que la infección crónica por Cpn promueve una inflamación persistente de las vías aéreas que aumenta la susceptibilidad a otros estímulos que exacerban el asma como puedan ser los virus respiratorios y los alérgenos.

Las guías de Asma actuales recomiendan no utilizar antibióticos de forma rutinaria en las exacerbaciones de asma. A pesar de ello, el estudio TELICAST⁴⁶ comparó pacientes con exacerbación de asma tratados de la forma habitual más placebo en el grupo control en comparación con pacientes tratados de forma habitual más Telitromicina durante 10 días. Se demostró infección por Cpn mediante PCR, cultivo y serología en 128 de 223 pacientes evaluados (57.3%). Los pacientes tratados con Telitromicina tuvieron clínicamente una mejoría relevante en síntomas asmáticos y función pulmonar. La observación despierta varias expectativas pues, además del efecto antibiótico de la Telitromicina podría también atribuirse al antiinflamatorio observado con los macrólidos⁴⁷.



BIBLIOGRAFÍA

1. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalización among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999; 282; 1440-1446.
2. Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, et al: Population-based surveillance for hospitalization associated with respiratory syncytial virus, influenza virus and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics*. 2004; 113: 1758-1764.
3. Papadopoulos NG, Moustki M, Ysolia M, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1285-89.
4. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F: Respiratory Syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1501-1507.
5. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R et al. Severe Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in infancy and Asthma and Allergy at Age 13. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:137-141.
6. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy – the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:66-71.
7. Calvo Rey C, García García ML, Casas Flecha I, Sánchez Mateos F, Rodrigo García G, De Cea Crespo JM.: Role of Rhinovirus in respiratory tract infections in hospitalized children. *An Ped (Barc)* 2006; 65:205-10.
8. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-1406.
9. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD. Siblings, daycare attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343:538-543.
10. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002; 109:362-367.
11. Arribas J, Colás C, Sebastián A, Larraga R, Olivares JL, Pastor I, Duce F. Atopy and pulmonary function abnormalities in children with a history of acute bronchiolitis. *J Asthma*. 2000 Feb; 37:73-80.
12. Gomez R, Colas C, Sebastian A, Arribas J. Respiratory repercussions in adults with history of infantile bronchiolitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004; 53:447-451.
13. Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Romppanen J, Korhonen K, Savolainen K, Korppi M.: Allergen specific immunoglobulin E antibodies in wheezing infants: the risk for asthma in later childhood. *Pediatrics* 2003;111: e255-61.
14. Brooks GD, Buchta KA, Swenson CA, Gern JE, Busse WW. Rhinovirus-induced interferon-gamma and airway responsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1091-94.
15. Nielsen HE, Siersma V, Andersen S, et al.. Respiratory syncytial virus infection risk factors for hospital admission: a case-control study. *Acta Paediatr* 2003; 92:1314-1321.
16. Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske RF, Jr, and Hartert TV. Bronchiolitis to Asthma. A Review and Call for Studies of Gene-virus Interactions in Asthma Causation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175:108-119.
17. Strachan DP: Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299:1259-1260.
18. Weiss ST. Eat Dirt – The Hygiene Hypothesis and Allergy Diseases. *N Engl J Med*, 2002; 347:930-931.
19. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: Epidemiological study. *BMJ* 2000;320:412-417.
20. Von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thie-man HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:358-364.
21. Kramer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 1999;353:450-454.
22. Riedler J, Braun-Fahrlander Ch, Eder W, Schreuer M et al. and the ALEX study Team. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *The Lancet*. 2001. 358:1129-1133.
23. Braun-Fahrlander Ch, Tiedler J, Herz U et al. for The Allergy and Endotoxine Study Team. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med*, 2002; 347:869-877.
24. Eder W, Klimecki W, Yu L, von Mutius E, Riedler J, Braun-Fahrlander Ch, Nowak D, Martinez F. A Polymorphism in the CD14 Gene is associated with Asthma and Allergies in rural children exposed to farm milk in early life. *Am J Respir and Crit Care Medicine*. 2003:A578.
25. Murray CS, Simpson A, Custovic A: Allergens, viruses, and asthma exacerbations. *Proc Am Thorac Soc*. 2004; 1: 99-104.
26. Minor TE, Dick EC, De Meo AN, Ouellette JJ, Cohen M, Reed CE: Viruses as precipitants of asthmatic attacks in children. *JAMA* 1974; 227: 292-298.
27. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC: respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults *BMJ* 1993; 307: 982-986.
28. Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G et al.. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995; 310: 1225-1229).
29. Fraenkel SJ, Bardin PG, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate ST: Lower airways inflammation during rhinovirus colds in normal and in asthmatics subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 879-886.



30. Grunberg K, Sharon RF, Hilterman TJ et al. Experimental rhinovirus 16 infection increases intercellular adhesion molecule-1 expression in bronchial epithelium of asthmatics regardless of inhaled steroid treatment. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1015-1023.
31. Schwarze J, Gelfand EW. The role of viruses in development or exacerbation of atopic asthma. *Clin Chest Med* 2000;21:279-287.
32. Gern JE, Galagan DM, Jarjour NN, Dick EC, Busse WW: Detection of rhinovirus RNA in lower airway cells during experimentally induced infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1159-1161.
33. Busse WW, Gern JE: Is Interleukin-10 a 10 in virus provoked asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:405-409.
34. Grissell TV, Powell H, Shafren DR, Boyle MJ, Hemsley MJ, Jones PD. Interleukin-10 gene expression in acute virus-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:433-439.
35. Jarjour NN, Gern JE, Kelly EA, Swenson CA, Dick CR, Busse WW. The effect of an experimental rhinovirus 16 infection on bronchial lavage neutrophils. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:1169-1177.
36. Reddel H, Ware S, Marks G, Salome C, Jenkins C, Woolcock A. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control. *Lancet* 1999;353:364-369.
37. Harrison TW, Osborne J, Newton S, Tattersfield AE. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:271-275.
38. García García ML, Calvo C, Perez Breña P, De Cea JM, Acosta B, Casas I. Prevalence and clinical characteristics of human metapneumovirus infections in hospitalized infants in Spain. *Pediatric Pulmonol* 2006; 41: 863 - 871.µ
39. Sloots TP, McErlan P, Speicher DJ, Arden KE, Nissen MD, Mackay IM. Evidence of human coronavirus HKU 1 and human bocavirus in Australian children. *J Clin Virol.* 2006; 35: 99-102.
40. De Kluijver J, Evertse CE, Sont JK et al. ¿Are rhinovirus-induced airway responses in asthma aggravated by chronic allergic exposure? *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:1174-80.
41. Calhoun WJ, Swenson CA, Dick EC, Schwartz LB, Lemanske RF, Busse WW: Experimental rhinovirus 16 infection potentiates histamine release after antigen bronchoprovocation in allergic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1267-1273
42. Green RM, Custovic A, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL, Woodcock A: Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002; 324: 763.
43. Papi A, Message SD, Papadopoulos NG, Casolari P, Ciaccia A, Johnston SL. Respiratory viruses and asthma. In: *Asthma. European Respiratory Monograph.* Ed. Chung F, Fabbri LM. 2003; V 8, Monograph 23:223-238.
44. Hahn DL, Dodge R, Golubjatnikov R. Association of Chlamydia pneumoniae (Strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. *JAMA* 1991; 266:225-230.
45. Cunningham A, Johnston SL, Julious SA . Association between nasal sIgA to chronic Chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbation in children. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:305.
46. Johnston SL, Blasi F, Black PN, , Martin RJ, Farrell DJ, Nieman RB. Telithromycin in acute exacerbations of asthma. The TELICAST study. *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2005; 2: A569
47. Little FF. Treating acute asthma with antibiotics- Not quite yet. (Ed). *New Engl J Med.* 2006; 354: 1632-1634



Enfermedades producidas por el asbesto: ¿un recuerdo histórico o una realidad actual?

VÍCTOR SOBRADILLO¹, FERNANDO DUCE², PATRICIA SOBRADILLO³

¹Servicio de Neumología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya

²Especialista en Neumología y Alergología

³Investigadora en el Hospital Clínico de Barcelona

Correspondencia: Profesor Víctor Sobradillo. Servicio de Neumología.
Unidad Docente de Cruces. Universidad del País Vasco.
Plaza de Cruces s/n. 48903 Baracaldo. Vizcaya

e-mail: victor.sobradilloopena@osakidetza.net

RESUMEN

En la actualidad se denominan enfermedades relacionadas con el asbesto al conjunto de alteraciones benignas y malignas que van desde la asbestosis, las alteraciones pleurales benignas hasta el mesotelioma pleural, peritoneal y el carcinoma broncopulmonar.

El asbesto es un término empleado para designar un heterogéneo grupo de minerales de silicato magnésico hidratado. Atendiendo a su composición química y configuración se clasifican en dos grupos: serpentina (asbesto blanco o crisotilo) y anfíboles (crocidolita o asbesto azul y amosita o asbesto marrón).

La asbestosis es una fibrosis intersticial difusa secundaria a la inhalación de fibras de asbesto. La disnea de esfuerzo y los crepitantes bilaterales son el síntoma y el signo primeros en aparecer, pero esto puede ocurrir tras 15 a 20 años de exposición. El estudio radiológico de tórax es el instrumento básico para identificar la asbestosis y la patología pleural benigna. La exploración con TACAR con cortes de 1 mm. ha demostrado tener mayor sensibilidad y especificidad que la radiografía convencional y la TAC en la detección, aún en sujetos expuestos asintomáticos. La unión de la inhalación de asbesto al factor tabaquismo multiplica el riesgo de cáncer de pulmón. El mesotelioma está producido por el grupo de anfíboles y se puede observar hasta 35 a 40 años después de la primera exposición.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad pleural, asbestosis pulmonar, carcinoma de pulmón, Mesotelioma.

Introducción

El uso del asbesto se prohibió en España en diciembre del 2001 y una década antes ya existían protocolos de control para su utilización. Estos hechos pueden inducir a cometer el error de que las enfermedades producidas por el asbesto sean un problema del pasado. Es preciso recordar que el asbesto ejerce una acción inaparente que puede manifestarse entre 10 y 40 años después de las primeras inhalaciones.

Sus múltiples usos en la construcción, astilleros, producción de asfaltos, entre otros, determinan que aunque no se emplee "de novo", puede ejercer su nociva acción en la demolición y destrucción de materiales fabricados hace muchos años.

El primer caso bien documentado de asbestosis fue diagnosticado por Montagu-Murray en Inglaterra y publicado en el año 1906. Correspondía a un empleado de la industria textil, que trabajaba en un taller de cardado y era el único

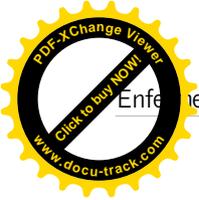
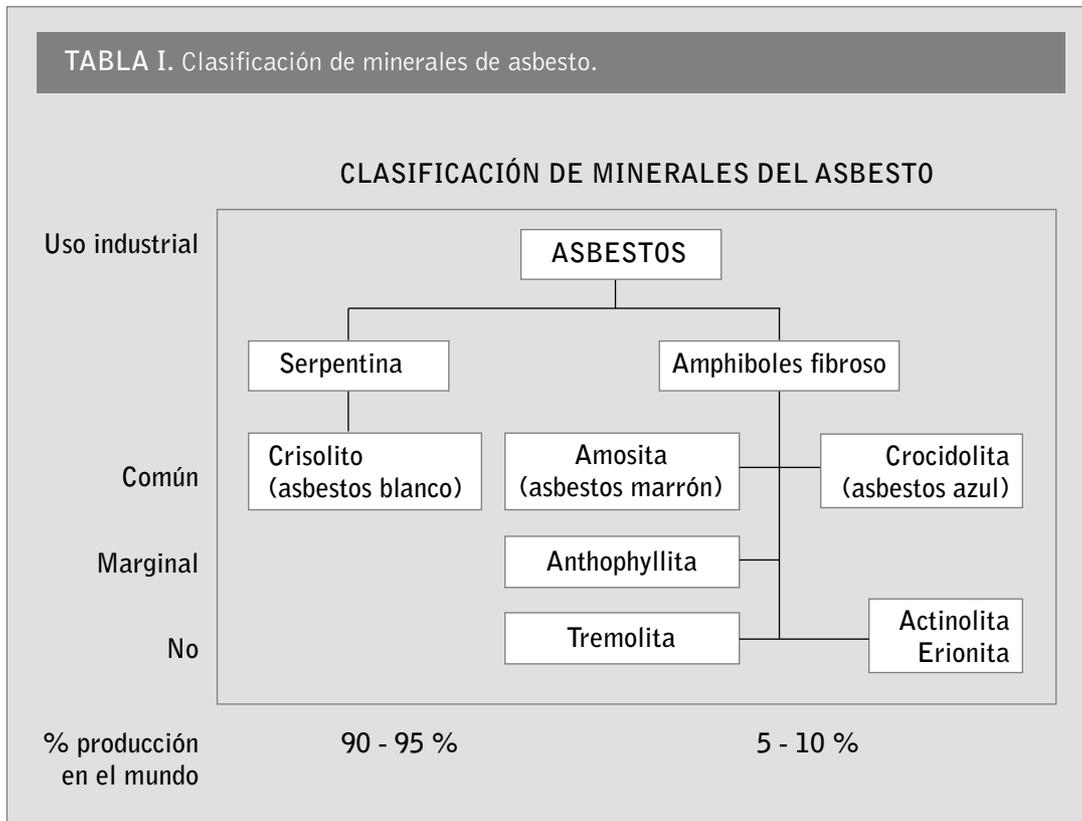


TABLA I. Clasificación de minerales de asbesto.



superviviente de los 11 trabajadores que habían comenzado en ese taller. El año 1930 marca la historia en las enfermedades provocadas por asbesto en Inglaterra. Merwether y Price estudian 363 hombres expuestos al asbesto en una fábrica textil. Examinaron 133 trabajadores y observaron que 95 presentaban una asbestosis pulmonar¹.

En España, en 1965, se realizan los primeros diagnósticos de asbestosis pulmonar en el Hospital de Santa Marina de Bilbao. En el año 1975 se celebró el VIII Congreso de la SEPAR en la ciudad de Bilbao. En él se dedicó una mesa redonda a las neumoconiosis minerales³. Los Drs. López Areal L. y Fernández Martín-Granizo I. desarrollaron temas sobre Asbestosis. El Dr. Montero expuso el tema de Profilaxis técnica y legislación en la industria del amianto ante el riesgo asbestósico³.

¿Qué es el asbesto?

El uso indistinto de Asbesto (del griego "incombustible, inextinguible") y Amianto (del latín: sin mancha) puede inducir a error. Sirven para designar un grupo de seis minerales de silicato de magnesio hidratado con la tendencia común

de separarse en fibras. Por sus condiciones de resistencia al calor, a la abrasión, su baja conductividad eléctrica y sus propiedades aislantes tiene múltiples aplicaciones industriales, desde fabricación de tejidos, fibrocementos y materiales aislantes incombustibles.

Se clasifican atendiendo a su configuración en dos grupos, véase tabla I.

1º. Grupo serpentina: crisotilo o asbesto blanco. Son fibras curvadas, flexibles. Se extraían en Canadá (región de Quebec) y en la antigua Unión Soviética.

2º. Grupo anfíboles. Son fibras rectas, más rígidas que el crisotilo, no tienen forma cilíndrica. En este grupo figuran la crocidolita o asbesto azul (silicato de hierro y sodio), la amosita o asbesto marrón, la antofilita o asbesto amarillo, la tremolita, la actinolita y la erionita. Estas fibras últimas de asbesto, tremolita, actinolita y erionita, pueden producir una exposición no ocupacional, ya que en ciertas zonas rurales de Turquía, Bulgaria, Grecia y Córcega se pueden encontrar en el suelo.

El asbesto más utilizado en la industria es el crisotilo (un 95% de la producción). Se considera que éste no produce