



Universidad Internacional del Ecuador.

Facultad de Ciencias de la Seguridad y Gestión de Riesgos.

**Trabajo de titulación previo a la obtención del grado de
especialista en seguridad y salud ocupacional mención salud
ocupacional.**

**Exposición ocupacional al asbesto y su relación con el
mesotelioma pleural maligno.**

Autor: Md. Alex Bladimir Chungandro Villacrés.

Tutor: Dr. Cesar José D Pool Fernández

Quito, enero 2020.

Certificación y Acuerdo de Originalidad

Yo, Alex Bladimir Chungandro Villacrés, con cédula de identidad 1723965958, declaro bajo juramento, que el trabajo aquí descrito es de mi autoría; que no ha sido presentado anteriormente para ningún grado o calificación profesional y que se ha consultado la bibliografía detallada.

Cedo mis derechos de propiedad intelectual a la Universidad Internacional del Ecuador, para que sea publicado y divulgado en internet, según lo establecido en la Ley de Propiedad Intelectual, reglamento y leyes.

Firma del autor

Certificación y Acuerdo de Originalidad

Yo, Cesar José D Pool Fernández, con cédula de identidad 1756754469, certifico que conozco al autor del presente trabajo siendo el responsable exclusivo tanto de su originalidad y autenticidad, como de su contenido.

Firma del tutor

Dedicatoria

Dedico este trabajo al maestro abnegado, Dr. PhD. Luis Vásquez Zamora, quien con su lucha incansable por el desarrollo de la salud y seguridad ocupacional en el Ecuador ha establecido sólidos cimientos en la formación profesional de los médicos, compartiendo desinteresadamente conocimientos, experiencias y anécdotas con sus estudiantes, dejando una semilla científica y gratos recuerdos en todos nosotros.

Agradecimiento

Agradezco infinitamente a mi amada esposa María Alexandra, a mis padres Rebeca y Augusto por su apoyo incondicional y su motivación para dar lo mejor de mi en esta etapa, creciendo profesional y espiritualmente.

Resumen

El asbesto conforma un grupo de minerales que se usan como materia prima para la elaboración de productos manufacturados, principalmente en materiales de construcción, es un gran negocio en muchos países puesto que la demanda de tuberías y material de techos de bajo costo es alta en muchos países. La OMS y la IARC han indicado que todos los tipos de asbesto se clasifican como carcinógenos para el ser humano. El mesotelioma pleural maligno es un tumor raro, insidioso y mortal, en su mayoría de causa ocupacional por exposición al asbesto cuando es inhalado de un ambiente contaminado. Una vez establecido el diagnóstico, la esperanza de vida es muy corta por lo que se investiga la utilidad de obtener biomarcadores que permitan una detección precoz en sujetos expuestos al mineral y de esta forma valorar tratamientos para estas personas.

A pesar de la evidencia mundial que confirma la relación indiscutible entre la exposición al asbesto y su relación directa con el desarrollo de mesotelioma pleural maligno, en el Ecuador no existe impedimento para su adquisición y uso como materia prima. A la fecha de elaboración de este estudio se mantiene vigente el Reglamento de seguridad para el uso del amianto, publicado mediante acuerdo ministerial desde el 09 de agosto del 2000. Es imprescindible realizar estudios de calidad en el país para posicionar este tema de debate a nivel nacional y vetar el uso de asbesto como ya ha ocurrido en países vecinos.

Palabra clave: asbesto; and mesothelioma; and occupational.

Abstract

Asbestos forms a group of minerals that are used as raw material for the manufacture of manufactured products, mainly in construction materials, it is a big business in many countries since the demand for low-cost pipes and roofing materials is high in many countries WHO and IARC have indicated that all types of asbestos are classified as carcinogens for humans. Malignant pleural mesothelioma is a rare, insidious and deadly tumor, mostly of occupational cause due to exposure to asbestos when inhaled from a contaminated environment. Once the diagnosis is established, life expectancy is very short, so the usefulness of obtaining biomarkers that allow early detection in subjects exposed to the mineral is investigated and in this way assess treatments for these people.

Despite the worldwide evidence that confirms the indisputable relationship between asbestos exposure and its direct relationship with the development of malignant pleural mesothelioma, in Ecuador there is no impediment to its acquisition and use as a raw material. As of the date of preparation of this study, the Safety Regulations for the use of asbestos, published by ministerial agreement since August 9, 2000, remain in force. Quality studies in the country are essential to position this topic of debate at the level national and veto the use of asbestos as has already happened in neighboring countries.

Keyword: asbestos; and mesothelioma; and occupational.

Índice

Certificación y Acuerdo de Originalidad.....	ii
Dedicatoria.....	iv
Agradecimiento.....	v
Resumen.....	vi
Introducción.....	9
Justificación.....	14
Objetivo General.....	15
Objetivos Específicos.....	15
Metodología.....	16
Resultados.....	17
Discusión.....	20
Conclusiones.....	27
Recomendaciones.....	28
Bibliografía.....	29
Anexos.....	36

Exposición ocupacional al asbesto y su relación con el mesotelioma pleural maligno.

Occupational exposure to asbestos and its relationship with malignant pleural mesothelioma.

Introducción

El amianto engloba a un grupo de minerales que se presenta en forma de fibras flexibles, brillantes y suaves, se halla en todos los lugares del mundo y se extrae en minas a cielo abierto, característicamente poseen un alto grado de resistencia a la combustión, siendo empleadas en la fabricación de revestimientos y tejidos resistentes al fuego y al calor a precios accesibles.(Visonà et al., 2018)

Las fibras de amianto se clasifican en dos grupos principales: el grupo serpentinas (fibras curvadas), incluye el tipo crisotilo (amianto blanco), y el grupo anfíboles (fibras rectas), que incluye los llamados asbestos comerciales, como son, el amianto crocidolita (amianto azul), amosita (amianto marrón) y antofilita (asbesto amarillo); así como los tipos de amianto no comercial, como el amianto de trémolita y asbestito actinolita.(Visonà et al., 2018)(Zhaoqiang Jiang, 2017)

El crisotilo, la crocidolita, amosita y el amianto antofilita se explotan en varios entornos comerciales e industriales debido a sus propiedades; de estos el crisotilo representa entre el 90% y el 95% de todo el amianto utilizado en el mundo. La crocidolita y el amosita componen casi el resto del amianto utilizado comercialmente.(Visonà et al., 2018)

Se lo ha usado en una gran variedad de productos manufacturados, principalmente en materiales de construcción (tejas para recubrimiento de tejados, baldosas y azulejos, productos de papel y productos de cemento con asbesto), productos de fricción (embrague de automóviles, frenos, componentes de la transmisión), materias textiles resistentes a altas temperaturas, envases, paquetería y revestimientos, equipos de protección individual, pinturas, productos de vermiculita o de talco, entre otros. (Wu, Lee, Yuan, Chen, & Yang, 2019)

El amianto se ha utilizado en todo el mundo por sus propiedades físicas tal vez durante 5.000 años, sin embargo, cuando la minería comercial inicia, a mediados del siglo XIX, aumenta el número de exposiciones y la consiguiente aparición de enfermedades, levantando sospecha sobre su toxicidad que se ha confirmado por innumerables estudios realizados en todo el mundo. (Harris et al., 2019)

Hace más de 25 años, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la IARC, indicaron que todos los tipos de amianto se clasifican como carcinógenos de clase I (carcinógeno para el ser humano). Estando prohibido en la actualidad su uso, extracción y distribución en 75 países, entre los que consta la Unión Europea, Republica Dominicana, Chile, Argentina, Perú, Uruguay, Brasil y Colombia, etc. En algunos países de primer mundo que no han prohibido aún su uso como en EEUU y Canadá, crearon políticas para normar el manejo y utilización del mineral. (Visonà et al., 2018).

El amianto es un gran negocio en muchos países puesto que la demanda de tuberías y material de techos de bajo costo es alta. Entre los años 2016 y 2017

los países líderes en producción de amianto fueron Rusia, China, Brasil, Kazajstán, Canadá e India. Uno de los mayores consumidores de amianto es Rusia, seguido de algunos países de Asia, África y Latinoamérica. (Visonà et al., 2018)

El Ecuador no tiene impedimento en la adquisición del asbesto, importando crisotilo como materia prima de planchas de fibrocemento, tejas, tuberías, etc.; anecdóticamente mantiene vigente el “Reglamento de seguridad para el uso del amianto”, desde el 09 de agosto del 2000 atendiendo la aplicación del Convenio 162 de la OIT, el cual se aplica a todas las actividades en las que los trabajadores estén expuestos al asbesto en el curso de su trabajo. (Moreira Macías, 2019)

La OMS considera que 125 millones de personas están expuestas al amianto. (Zhaoqiang Jiang, 2017). Se sabe que el asbesto ocasiona enfermedad cuando es inhalado, su ingestión o el contacto con la piel no son vías de ingreso como productor de enfermedad. Las fibras de amianto son de tamaño microscópico, se desprenden con facilidad, no se disuelven con agua o se evaporan e incluso se desplazan por el aire, ingresando al pulmón con cada inspiración que se haga en un ambiente contaminado. (Barlow, Grespin, & Best, 2017)

Durante las últimas décadas se ha concluido que la exposición a fibras de más de 10 μm y quizás 20 μm es necesaria para aumentar significativamente el riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con el asbesto en humanos y que hay muy poco riesgo asociado con la exposición a fibras de menos de 5 μm . (Barlow et al., 2017)

Es bien conocida la relación entre la exposición al asbesto y algunas enfermedades (mesotelioma maligno, cáncer de pulmón y asbestosis); el mesotelioma es un tumor que deriva de la superficie mesodérmica de la cavidad celómica embrionaria, que posteriormente dará lugar a la pleura, al pericardio, al peritoneo y a la túnica vaginalis del testículo. Este origen mesodérmico le confiere la potencialidad de desarrollar un componente epitelioide y otro sarcomatoso. (Soeberg, Vallance, Keena, Takahashi, & Leigh, 2018)

El mesotelioma pleural maligno (MPM) es un tumor raro, insidioso y mortal, en su mayoría de causa ocupacional por exposición al asbesto. Otras causas de esta patología aunque muy raras es la infección con Simian virus 40, radiaciones ionizantes (radioterapia) y traumas torácicos.(Soeberg et al., 2018)

Se trata de una neoplasia típicamente originada en las células mesoteliales que recubren las cavidades serosas del cuerpo, principalmente la pleura y el peritoneo (Krówczyńska, Wilk, Pabjanek, & Olędzka, 2018). Afecta predominantemente a personas entre los 50 a 70 años, es unilateral, siendo 4 veces más común en hombres que en mujeres. El período de latencia del mesotelioma después de la exposición inicial al amianto suele ser entre 10 a 40 años, incluso llegando a manifestarse 48 años posterior a la exposición; por lo tanto, la detección del mesotelioma maligno es un reto para los profesionales de la salud. (Salazar, KANTER MD, & Abboud, 2018)

Se estima que entre 38.400 a 43.000 personas mueren cada año por esta patología. Se registran 10.000 casos de mesotelioma anualmente en América del

Norte, parte de Europa, Australia, y Japón. (Salazar et al., 2018)(Douglas & Van den Borre, 2019)

La sintomatología del mesotelioma pleural maligno (MPM) no es específica y puede ser engañosa; generalmente la disnea, dolor torácico, pérdida de peso, y fatiga son la clínica que presentan estos individuos. Los síntomas respiratorios se asocian a la afectación pleural ipsilateral con derrames pleurales concomitantes y propagación torácica. El dolor óseo y neuropático puede ocurrir si hay afectación de las estructuras neurocostales, paravertebrales o del plexo braquial.(Salazar et al., 2018)

El MPM se diagnostica mediante las características morfológicas e inmunohistoquímicas de una muestra citológico o biopsia por medio de una toracentesis. Puede presentarse como tres subtipos histológicos: epiteloide, sarcomatoide, o bifásico (Laaksonen et al., 2019). Su estadiaje se lo puede realizar mediante TAC, RMN y TEP aplicando el sistema TNM como lo recomienda la International Mesothelioma Interest Group (IMIG).

Como diagnóstico diferencial es importante descartar otros tipos de neoplasias como el tumor fibroso solitario, adenocarcinoma pleural, metástasis pleurales, linfomas pleurales y subpleurales.(Salazar et al., 2018)(Laaksonen et al., 2019).

En las personas con este diagnóstico se encontró que existe una desregulación del sistema inmune, reducción de células sanguíneas (linfocitos T CD4- CD8), alteraciones genéticas y elevación de biomarcadores en sangre (ADN

mitocondrial, micro ARN, calretinina y mesotelina), detectables antes del diagnóstico convencional de la enfermedad que podrían tener un beneficio para el tratamiento de esta patología (Johnen et al., 2018)(Santarelli et al., 2019)(Feder, Jülich, Tannapfel, & Tischoff, 2018).

Se proponen tres tipos de políticas para controlar la exposición al amianto; En primer lugar, que en países que aún se extrae amianto, se debería formular políticas con fin de prohibir la minería, la importación y el uso del amianto con urgencia. En segundo lugar, los esfuerzos para sensibilizar al público sobre los riesgos del amianto para la salud, estas deberían ser socializadas a gran escala con campañas televisivas, radiales, etc. Un mejor conocimiento sobre los usos del amianto, cómo identificarlo y cómo tratarlo de forma segura tienen el potencial de reducir sustancialmente las exposiciones accidentales a los comerciantes o trabajadores; y como tercer punto proponen la remoción o encapsulación del amianto (Douglas & Van den Borre, 2019).

Justificación

Desde varias décadas atrás es conocida la relación entre la exposición al asbesto y el desarrollo del mesotelioma pleural maligno por lo que en muchos países del mundo se ha prohibido la extracción y uso de este mineral radicalmente, favoreciendo la salud de su población. En Ecuador está vigente y en aplicación el reglamento de seguridad para el uso del amianto que acata las medidas recomendadas por la OIT en el C162 - Convenio sobre el asbesto que data de 1986.

Esta investigación tiene la finalidad de demostrar, con evidencia científica actualizada, que la exposición al asbesto produce cáncer y la forma definitiva de prevenir su aparición es prohibiendo su importación y uso como materia prima. Así mismo, promover la realización de nuevas investigaciones en el país que incentiven a las autoridades competentes para eliminar el reglamento vigente y crear políticas que restrinjan totalmente el uso del asbesto en el Ecuador, porque ningún límite permisible de asbesto es seguro.

Objetivo General

Confirmar la relación entre la exposición ocupacional al asbesto y el desarrollo de mesotelioma pleural maligno.

Objetivos Específicos

1. Realizar un análisis de la evidencia científica actualizada disponible para identificar las particularidades del mesotelioma pleural maligno.
2. Conocer si el asbesto produce alteraciones a nivel celular y genético.
3. Dar a conocer los biomarcadores en sangre que pueden ayudar a detectar casos de mesotelioma pleural maligno en etapas iniciales.
4. Confirmar que en los países desarrollados existe mayor evidencia científica disponible relacionada al tema.
5. Analizar los datos disponibles en el buscador Web of Science procedentes del Ecuador relacionados al tema.

Metodología:

La presente investigación se ha basado en la metodología de revisión sistemática exploratoria de las publicaciones realizadas a nivel mundial sobre la exposición ocupacional al asbesto y su relación con el mesotelioma pleural maligno.

Para la obtención de la bibliografía se revisó la base de datos Web of Science, utilizando la palabra clave y ecuación de búsqueda: “asbesto and mesothelioma and occupational”, en el periodo comprendido entre los años 2017 y 2019, encontrándose 172 publicaciones, entre ellos, artículos de revisión sistemática y artículos originales. Se realizó una primera preselección de 86 artículos basada en una lectura rápida del título y el resumen, los mismos que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: artículos de estudio primarios, artículos de idioma inglés y español, artículos que contienen en su resumen palabras claves en relación a la búsqueda. Así como los criterios de exclusión: enfermedades diferentes al mesotelioma causadas por exposición al amianto, personas expuestas al asbesto no ocupacionalmente, artículos publicados antes del 2017, investigaciones de titulación de pregrado y posgrado.

Se evaluaron las variables: relación entre la exposición ocupacional al asbesto y personas que desarrollan mesotelioma pleural maligno. Con lo que se seleccionaron 36 artículos, siendo todos en idioma inglés. Los artículos excluidos fueron 50, ya que no cumplieron los criterios de inclusión o las variables de estudio.

Se realizó un análisis de las variables de cada uno de los artículos por medio de una matriz en Excel que incluyó datos como autores, título, año de publicación, país de origen, idioma, tipo de estudio; población, objetivo, resultados y conclusiones, con lo que se compararon los datos y hallazgos de los estudios seleccionados.

Resultados

En este trabajo se seleccionaron publicaciones de varios países, de las cuales se pudo obtener información pertinente y relevante a nivel mundial. La totalidad de artículos fueron publicados en idioma inglés. La sumatoria de pacientes estudiados en los 36 artículos fue de 32400 individuos.

En la tabla 1 se evidencia que 10 estudios provinieron de Italia, 5 de EEUU, 4 de Alemania, 3 de China, 2 de Taiwán, Australia, Bélgica y Finlandia, y uno de México, Inglaterra, Nigeria, Brasil, Japón y Polonia; 20 de los 36 artículos estudiados, que corresponden al 55,5% son originarios de países europeos donde se encuentra prohibida la extracción, procesamiento y uso del amianto, lo que contrasta con los 6 (16,6%) estudios procedentes de Asia, solo 2 (5,5%) artículos fueron de Latinoamérica, conociendo que México aún importa amianto.

País	Cantidad de publicaciones	Autores y año de publicación
Italia	10	(Visonà et al., 2018), (Pietro Comba, Massimo D'Angelo, Lucia Fazzo, Corrado Magnani, Alessandro Marinaccio, Dario Mirabelli, 2018), (Barbiero et al., 2018), (Crovello et al., 2018), (Maisonneuve et al., 2019), (Merlo et al., 2018), (Santarelli et al., 2019), (Boffetta et al., 2018), (Guarrera et al., 2019), (Parolari, 2019).
Estados Unidos	5	(Salazar et al., 2018), (Tomasallo et al., 2018), (Barlow et al., 2017), (Dragani, Colombo, Pavlisko, & Roggli, 2018), (Garabrant & Pastula, 2018).

Alemania	4	(Feder et al., 2018), (Johnen et al., 2017), (Johnen et al., 2018), (Weber et al., 2019).
China	3	(Zhaoqiang Jiang, 2017), (Kumagai-Takei et al., 2018), (Wang, Jiang, Yan, & Ying, 2019).
Taiwán	2	(Lin, Chang, Wang, & Lee, 2019), (Wu et al., 2019).
Australia	2	(Harris et al., 2019), (Soeberg et al., 2018).
Bélgica	2	(Douglas & Van den Borre, 2019), (Nuyts, Nawrot, Nemery, & Nackaerts, 2018).
Finlandia	2	(Laaksonen et al., 2019), (Kettunen et al., 2019).
Inglaterra	1	(Gilham et al., 2018).
México	1	(Aguilar-Madrid et al., 2018).
Nigeria	1	(Moda, Sawyerr, & Clayson, 2018).
Brasil	1	(Ferreira, Cerqueira, Algranti, Silva, & De Capitani, 2019).
Japón	1	(Hino, Abe, Han, & Yan, 2019).
Polonia	1	(Krówczyńska et al., 2018).
Total	36	

Tabla 1. Ubicación geográfica de las publicaciones analizadas.

Fuente: Datos obtenidos en la revisión sistemática exploratoria.

Elaborado por Md. Alex Chungandro V.

En la tabla 2 se señalan los artículos que a más de poseer un análisis entre las variables de estudio, analizan alteraciones genéticas o presencia de biomarcadores, encontrando que 8 de los 36 artículos objeto de estudio observaron posibles alteraciones genéticas presentes en individuos expuestos laboralmente al asbesto que desarrollaron mesotelioma pleural maligno, entre estas expresión del inflamasoma NLRP1, elevación de miARN, pérdida de expresión de BAP1, delección de p16, mutación en el gen FOXK1, presencia de CDKN2A. De la misma forma, se encontró que 8 autores investigaron la presencia de biomarcadores en sangre para el diagnóstico temprano de mesotelioma en estos individuos determinando la posible utilidad de mesotelina más fibrulina, mesotelina más calretina, osteopontin] (OPN), elevación de HMGB1.

Lugar de alteración	Cantidad	Artículos	Porcentaje del total
Alteración genética	8	(Crovella et al., 2018), (Feder et al., 2018), (Santarelli et al., 2019), (Boffetta et al., 2018), (Guarrera et al., 2019), (Kettunen et al., 2019), (Kumagai-Takei et al., 2018), (Wang et al., 2019),	22,2%
Biomarcadores	8	(Hino et al., 2019), (Wang et al., 2019), (Santarelli et al., 2019), (Aguilar-Madrid et al., 2018), (Johnen et al., 2017), (Johnen et al., 2018), (Weber et al., 2019), (Zhaoqiang Jiang, 2017).	22,2%

Tabla 2 .Clasificación de artículos que mencionaron alteraciones genéticas y biomarcadores en relación con las variables de estudio.

Fuente: Datos obtenidos en la revisión sistemática exploratoria.

Elaborado por Md. Alex Chungandro V.

En la tabla 3 se clasifica los artículos de acuerdo a las variables de estudio, encontrando que el 100% de los trabajos analizan la variable exposición ocupacional al asbesto y el 91,6% investigan la variable personas que desarrollan mesotelioma pleural maligno; es necesario informar que el 8,4% restante de artículos analizaron a personas con enfermedades respiratorias (cáncer de pulmón y/o asbestosis)

Variable	Artículos que contienen la variable	Número de artículos
Exposición ocupacional al asbesto	(Visonà et al., 2018), (Pietro Comba, Massimo D'Angelo, Lucia Fazzo, Corrado Magnani, Alessandro Marinaccio, Dario Mirabelli, 2018), (Barbiero et al., 2018), (Crovella et al., 2018), (Maisonneuve et al., 2019), (Merlo et al., 2018), (Santarelli et al., 2019), (Boffetta et al., 2018), (Guarrera et al., 2019), (Parolari, 2019), (Salazar et al., 2018), (Tomasallo et al., 2018), (Barlow et	36 (100%)

	al., 2017), (Dragani et al., 2018), (Garabrant & Pastula, 2018), (Feder et al., 2018), (Johnen et al., 2017), (Johnen et al., 2018), (Weber et al., 2019), (Zhaoqiang Jiang, 2017), (Kumagai-Takei et al., 2018), (Wang et al., 2019), (Lin et al., 2019), (Wu et al., 2019), (Harris et al., 2019), (Soeberg et al., 2018), (Douglas & Van den Borre, 2019), (Nuyts et al., 2018), (Laaksonen et al., 2019), (Kettunen et al., 2019), (Gilham et al., 2018), (Aguilar-Madrid et al., 2018), (Moda et al., 2018), (Ferreira et al., 2019), (Hino et al., 2019), (Krówczyńska et al., 2018).	
Personas que desarrollan mesotelioma pleural maligno	(Visonà et al., 2018), (Pietro Comba, Massimo D'Angelo, Lucia Fazzo, Corrado Magnani, Alessandro Marinaccio, Dario Mirabelli, 2018), (Barbiero et al., 2018), (Crovella et al., 2018), (Merlo et al., 2018), (Santarelli et al., 2019), (Boffetta et al., 2018), (Guarrera et al., 2019), (Parolari, 2019), (Salazar et al., 2018), (Tomasallo et al., 2018), (Barlow et al., 2017), (Dragani et al., 2018), (Garabrant & Pastula, 2018), (Feder et al., 2018), (Johnen et al., 2017), (Johnen et al., 2018), (Weber et al., 2019), (Zhaoqiang Jiang, 2017), (Kumagai-Takei et al., 2018), (Wang et al., 2019), (Lin et al., 2019), (Wu et al., 2019), (Soeberg et al., 2018), (Douglas & Van den Borre, 2019), (Nuyts et al., 2018), (Laaksonen et al., 2019), (Kettunen et al., 2019), (Aguilar-Madrid et al., 2018), (Moda et al., 2018), (Ferreira et al., 2019), (Hino et al., 2019), (Krówczyńska et al., 2018).	33 (91,6%)

Tabla 3. Clasificación de artículos analizados por medio de las variables de estudios.

Fuente: Datos obtenidos en la revisión sistemática exploratoria.

Elaborado por Md. Alex Chungandro V.

En los 33 artículos (91,6%) que relacionaron las variables exposición ocupacional al asbesto y el desarrollo de mesotelioma pleural maligno se confirmó de forma incuestionable que existe una relación directa entre estas variables y que a más dosis y tiempo de exposición mayor es el riesgo de adquirir la patología; en los 3 artículos restante también indicaron la misma relación directa para el apareamiento de patología pulmonar.

Discusión

En la publicación presentada por Pietro Comba, Massimo D'Angelo, Lucia Fazzo, Corrado Magnani, Alessandro Marinaccio, Dario Mirabelli (2018), menciona un

estudio realizado en Casale Monferrato – Italia con 3434 participantes, donde se concluye que los trabajadores expuestos al amianto como materia prima tienen 52,5 veces más posibilidad de desarrollar mesotelioma pleural maligno que una persona no expuesta y vive a 9km de distancia de lugares de exposición; también descubrieron que, a mayor distancia de las minas e industrias de procesamiento, existe menor posibilidad de desarrollar MPM, lo que coincide con el reporte de Zhaoqiang Jiang, (2017) que realizó en China un estudio de caso-control para evaluar la asociación de la exposición al amianto con el riesgo de mesotelioma maligno, encontrando que la mayoría (89%) de los casos tuvieron exposición al amianto, hallazgo que se alinea con estudios usados de referencia en su publicación, e indica que el amianto fue la principal causa del mesotelioma. En Brasil, Ferreira, Cerqueira, Algranti, Silva, & De Capitani (2019) realizaron un estudio encontrando la misma relación entre el tiempo de exposición al amianto y la aparición de trastornos pleurales, entre ellos el MPM.

Dragani et al., (2018) demostró en una población de 594 sujetos que los tumores se vuelven clínicamente evidentes a una edad más temprana en sujetos muy expuestos, sugiriendo que el asbesto está involucrado no solo en el inicio del tumor de mesotelioma maligno sino, de alguna manera, también en la progresión de la enfermedad.

En la revisión sistemática presentada por Nuyts, Nawrot, Nemery, & Nackaerts (2018), donde se revisaron estudios publicados sobre la ubicación de casos diagnosticados de MPM en el occidente de Europa, se encontró que la mayor prevalencia de estos casos se relacionan con exposición laboral al amianto

en industrias de cemento y astilleros, indicando una fuerte posibilidad de alta incidencia con nuevos casos en el futuro. Este hallazgo es semejante a lo encontrado por Merlo et al., (2018), quien realizó un estudio en Italia incluyendo 3984 trabajadores varones empleados en el astillero de Génova, la ventana de seguimiento osciló entre el 1 de enero de 1960 y el 1 de enero de 2015, encontrando un aumento significativo de la mortalidad por cáncer pleural (+ 475%), entre otras patologías. describe gran aumento de la mortalidad por asbestosis y neoplasias pleurales siendo una clara indicación del grado de exposición al amianto en el astillero antes de que se prohibiera definitivamente el amianto en Italia en 1994.

Barbiero et al., (2018) realizó un estudio histórico de cohortes con 2488 hombres expuestos ocupacionalmente al amianto entre 1995-2009 e inscritos en un programa de salud pública y analizó la incidencia de cáncer encontrando una alta relación entre el nivel de exposición al amianto y la aparición de mesotelioma maligno, dato similar a lo hecho por Parolari, (2019) que valoró estudios realizados en una pequeña comunidad de aproximadamente 400 trabajadores, encontrando que la exposición al asbesto es responsable de la muerte de 81 personas (22 mesoteliomas, 21 asbestosis, 38 tumores malignos del pulmón, sistema digestivo, ovario).

Krówczyńska et al., (2018) señala que todavía existe exposición al amianto, relacionándose principalmente con las siguientes cinco condiciones: 1.- la extracción de amianto en la minería, 2.- producción, manejo e instalación de productos que contienen amianto, 3.- eliminación, destrucción o daño de

materiales que contengan amianto, 4.- desintegración de los materiales que contienen amianto (por ejemplo, desmoronamiento de paneles de amianto, daños sísmicos en edificios que contienen amianto y desintegración de materiales utilizados para "envolver" el amianto) y 5.- la proximidad a sitios contaminados (por ejemplo, sitios de antiguas minas de amianto, fábricas o vertederos).

Douglas & Van den Borre, (2019) reportaron que en países desarrollados, se han reducido considerablemente las exposiciones por minería y manejo de productos que tienen amianto; sigue siendo un desafío la reducción de las exposiciones 3, 4 y 5 del párrafo anterior. En países en vías de desarrollo como Ecuador existe exposición en las últimas 4 categorías antes mencionadas.

El ADNm (ADN mitocondrial) alterado se observa con frecuencia en el cáncer, y los perfiles de ADNm de genes específicos ya se propusieron como herramientas potenciales para su detección, la predicción del riesgo y su pronóstico. Guarrera et al., (2019) investigó los perfiles de ADNm de los glóbulos blancos en una gran serie de casos y controles de MPM, todos de ellos con evaluación cuantitativa de la exposición al asbesto, con el objetivo de identificar las características moleculares del MPM en muestras de sangre recolectadas de manera no invasiva de sujetos expuestos al asbesto. El papel del sistema inmune en el cáncer es bien conocido, incluido el mesotelioma, y hay evidencias de que la sobre estimulación antigénica relacionada con el asbesto y la oxidación de ROS desencadenan cambios funcionales en los glóbulos blancos; encontrando desregulación del sistema inmune relacionados con la ocurrencia de MPM.

La reducción de los linfocitos T CD4 y CD8 estimados en los casos de MPM que observó Guarrera et al., (2019) en su estudio sugiere un sistema inmunitario adaptativo más débil y es compatible con la posible aparición de cambios funcionales en las subpoblaciones celulares en MPM. Esto se contrasta con lo reportado por Kumagai-Takei et al., (2018) quien indica que la inflamación crónica inducida por el asbesto en el pulmón, así como la cavidad pleural, puede facilitar la aparición de cánceres inducidos por el asbesto debido a alteraciones en las interacciones entre las fibras, las células inmunes como las células T y B y los macrófagos, y el epitelio mesotelial y pulmonar al adquirir resistencia a la apoptosis con señales de muerte disminuidas y señales de supervivencia aumentadas.

Crovella et al., (2018) encontró en su estudio de 81 individuos expuestos laboralmente al asbesto, una relación entre la carga de amianto pulmonar y la expresión del gen NLRP1, postulando que puede considerarse como un posible factor genético para desarrollar mesotelioma.

Guarrera et al., (2019) encontró la implicación de gen Forkhead Box K1 (FOXK1) en la aparición y progresión del MPM; la defosforilación mediada de FOXK1 transactiva el gen CCL2 que promueve la infiltración de macrófagos asociada al tumor en ratones, contribuyendo así a la progresión tumoral. Además, FOXK1 interactúa directamente con la proteína 1 asociada a BRCA1 (BAP1), neurofibromina 2(NF2) y CDKN2A, implicados en el desarrollo del MPM. De la misma forma, Kettunen et al., (2019) encontró que el gen CDKN2A o su expresión de proteína se asocia con altos niveles de exposición al asbesto, lo que sugiere

que puede haber diferencias biológicas entre los mesoteliomas con un alto recuento pulmonar de fibras de amianto y aquellos con un recuento bajo; su conocimiento lleva a nuevas esperanzas de dianas y vías de tratamiento.

Harris et al., (2019) en su investigación señala que el BAP1 parece tener un papel en la determinación de la vulnerabilidad individual al mesotelioma. La proteína BAP1 tiene varias funciones supresoras del tumor intrínseco celular, tales como regulación del ciclo celular y la replicación, transcripción génica, respuesta al daño del ADN, así como una modulación en la respuesta a crocidolita el resto de asbesto.

También, Feder et al., (2018) menciona que BAP1 ha sido identificado como un nuevo marcador inmunohistoquímico, en el mesotelioma maligno de células mesoteliales reactivas, se produce una pérdida nucleica de expresión BAP1 en hasta el 66% de los casos, más comúnmente en el subtipo epiteloides y más bajo en el subtipo sarcomatoide.

Santarelli et al., (2019) encontró que los microARN (miRNAs) se han convertido en entidades atractivas para el perfilado del cáncer (neoplasias malignas), ya que la expresión de miRNA se altera posterior a la exposición a carcinógenos ocupacionales y ambientales. De esta forma, parece importante identificar un perfil novedoso relacionado con el amianto con la capacidad de distinguir el cáncer inducido por el amianto del cáncer provocado por otras causas. Este investigador realizó un estudio de fase secuencial para identificar un panel de miRNAs séricos asociados con el desarrollo de neoplasias malignas torácicas inducidas por amianto. El panel de miRNA identificado tiene un valor clínico

potencial para la detección temprana de neoplasias malignas inducidas por amianto y sugiriendo que puede utilizarse para el cribado de poblaciones de alto riesgo expuestas al amianto; lo que contrasta con los hallazgos de Weber et al., (2019) quien concluyó en su estudio de 51 individuos que los miRNA analizados no pudieron detectar el cáncer en muestras de diagnóstico previo, lo que demuestra que no son factibles para la detección temprana del mesotelioma maligno. Sin embargo, los miRNAs aún podrían servir como posibles marcadores para el pronóstico y la respuesta a la terapia, pero esto debe analizarse en los estudios apropiados.

Feder et al., (2018), Boffetta et al., (2018) y Guarrera et al., (2019) coinciden en que la pérdida de proteína BAP1 es un evento frecuente en el mesotelioma de los trabajadores expuestos al asbesto, con una pérdida de expresión nuclear BAP1 en hasta el 66% de los casos; también señalan que la pérdida de expresión de BAP1 y la delección de p16 son marcadores independientes, requiriéndose más estudios para confirmar su utilidad como prueba diagnóstica en sujetos expuestos.

Hino et al., (2019), en su estudio de revisión analizó la utilidad de algunos biomarcadores para el diagnóstico precoz del MPM encontrando que la mesotelina (SMRP) mostró una alta especificidad del 95%, pero una sensibilidad del 64%, con HMGB1 la sensibilidad diagnóstica fue de 34.4% y la especificidad fue de 100%, hallazgo compartido con Wang et al., (2019); las concentraciones séricas de HMGB1 de pacientes con MPM fueron significativamente más altas que las de pacientes con enfermedades benignas relacionadas con el asbesto (asbestosis o placas pleurales) e individuos sanos; la fibrulina 3 tuvo una alta precisión

diagnóstica con sensibilidad del 97% y especificidad del 95%; el Osteopontin (OPN) tuvo una sensibilidad del 77,6% y una especificidad del 85,5%.

Aguilar-Madrid et al., (2018), en su estudio de 75 personas desarrolló modelos de predicción basados en las concentraciones plasmáticas de mesotelina y calretinina para estimar la probabilidad de un diagnóstico de MPM, expresando que ambos marcadores mostraron un buen desempeño y podrían usarse para acelerar el diagnóstico de muestras de tejido en México. Similares hallazgos se obtuvieron en 2 estudios de Alemania, ya que Johnen et al., (2017) y (2018) concluyeron que una detección más temprana con marcadores tumorales podrían mejorar las opciones terapéuticas, expone que la calretinina y la mesotelina son herramientas prometedoras para mejorar y complementar el diagnóstico de MPM.

Conclusiones

1. La exposición laboral al asbesto produce mesotelioma pleural maligno, siendo la única vía de exposición la inhalatoria.
2. El mesotelioma pleural maligno es una enfermedad catastrófica, insidiosa, de difícil diagnóstico y de rápida progresión, su periodo de latencia guarda relación con la dosis y tiempo de exposición al mineral.
3. La exposición laboral al asbesto produce alteraciones citológicas de la línea blanca, y alteraciones genéticas en los individuos expuestos.
4. Existen biomarcadores como mesotelina, calretinina y miARN en sangre que podrían contribuir a un diagnóstico precoz del mesotelioma pleural maligno.

5. La mayoría de evidencia científica disponible en buscadores web de alto nivel académico en los últimos 3 años proviene de países donde está vetado el uso, extracción y comercialización del asbesto; la evidencia procedente de países de América Latina es muy limitada.

6. En Ecuador no existen datos disponibles sobre la exposición al asbesto en trabajadores, tampoco un veto a su uso e importación pese a la evidencia mundial incuestionable.

Recomendaciones

1. Realizar estudios en poblaciones expuestas laboralmente al asbesto en el Ecuador con la finalidad de obtener datos en el país.

2. Realizar más estudios a nivel mundial donde se analicen los exámenes histoquímicos con mayor sensibilidad y especificidad que se puedan realizar como cribado para trabajadores expuestos a asbesto y lograr un diagnóstico precoz de la enfermedad.

3. Realizar mayor cantidad de estudios científicos en países latinoamericanos donde aún es permitido el uso de asbesto con el objetivo de presionar su veto total.

4. Crear una base nacional de datos, actualizada anualmente, donde se registren todos los casos de cáncer de posible origen ocupacional con la finalidad de tener un punto de partida y realizar estudios retrospectivos en el país.

5. Publicar los casos detectados de mesotelioma pleural maligno diagnosticados en el país para hacer saber a las autoridades que es una realidad que ocurre en el mundo y en el Ecuador.

6. En base a la evidencia mundial disponible analizar la eliminación del Acuerdo Ministerial Nro. 100, donde se expide “El reglamento de seguridad para el uso del amianto”.

Bibliografía

Aguilar-Madrid, G., Pesch, B., Calderón-Aranda, E. S., Burek, K., Jiménez-Ramírez, C., Juárez-Pérez, C. A., ... Johnen, G. (2018). Biomarkers for predicting malignant pleural mesothelioma in a Mexican population. *International Journal of Medical Sciences*, 15(9), 883–891. <https://doi.org/10.7150/ijms.23939>

Barbiero, F., Zanin, T., Pisa, F. E., Casetta, A., Rosolen, V., Giangreco, M., ... Barbone, F. (2018). Cancer incidence in a cohort of asbestos-exposed workers undergoing health surveillance. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 91(7), 831–841. <https://doi.org/10.1007/s00420-018-1326-3>

Barlow, C. A., Grespin, M., & Best, E. A. (2017). Asbestos fiber length and its relation to disease risk. *Inhalation Toxicology*, 29(12–14), 541–554. <https://doi.org/10.1080/08958378.2018.1435756>

Boffetta, P., Righi, L., Ciocan, C., Pelucchi, C., La Vecchia, C., Romano, C., ... Pira, E. (2018). Validation of the diagnosis of mesothelioma and BAP1 protein expression in a cohort of asbestos textile workers from Northern Italy. *Annals of Oncology*, 29(2), 484–489. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx762>

Crovella, S., Moura, R. R., Cappellani, S., Celsi, F., Trevisan, E., Schneider, M., ... Borelli, V. (2018). A genetic variant of NLRP1 gene is associated with asbestos body burden in patients with malignant pleural mesothelioma. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part A: Current Issues*, 81(5), 98–105. <https://doi.org/10.1080/15287394.2017.1416911>

Douglas, T., & Van den Borre, L. (2019). Asbestos neglect: Why asbestos exposure deserves greater policy attention. *Health Policy*, 123(5), 516–519. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2019.02.001>

Dragani, T. A., Colombo, F., Pavlisko, E. N., & Roggli, V. L. (2018). Malignant mesothelioma diagnosed at a younger age is associated with heavier asbestos exposure. *Carcinogenesis*, 39(9), 1151–1156. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgy089>

Feder, I. S., Jülich, M., Tannapfel, A., & Tischoff, I. (2018). Das Deutsche MesotheliomregisterThe German Mesothelioma Register. *Der Pathologe*, 39(S2), 241–246. <https://doi.org/10.1007/s00292-018-0509-8>

Ferreira, R., Cerqueira, E. M. F. P., Algranti, E., Silva, D., & De Capitani, E. M. (2019). High frequency and severity of pleural changes in former workers exposed to anthophyllite associated with other contaminating amphibole asbestos in Brazil. *American Journal of Industrial Medicine*, 62(6), 503–510. <https://doi.org/10.1002/ajim.22977>

Garabrant, D. H., & Pastula, S. T. (2018). A comparison of asbestos

fiber potency and elongate mineral particle (EMP) potency for mesothelioma in humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 361, 127–136. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.07.003>

Gilham, C., Rake, C., Hodgson, J., Darnton, A., Burdett, G., Wild, J. P., ... Peto, J. (2018). Past and current asbestos exposure and future mesothelioma risks in Britain: The Inhaled Particles Study (TIPS). *International Journal of Epidemiology*, 47(6), 1745–1756. <https://doi.org/10.1093/ije/dyx276>

Guarrera, S., Viberti, C., Cugliari, G., Allione, A., Casalone, E., Betti, M., ... Matullo, G. (2019). Peripheral Blood DNA Methylation as Potential Biomarker of Malignant Pleural Mesothelioma in Asbestos-Exposed Subjects. *Journal of Thoracic Oncology*, 14(3), 527–539. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.10.163>

Harris, E. J. A., Musk, A., de Klerk, N., Reid, A., Franklin, P., & Brims, F. J. H. (2019). Diagnosis of asbestos-related lung diseases. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 13(3), 241–249. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1568875>

Hino, O., Abe, M., Han, B., & Yan, Y. (2019). In commemoration of the 2018 Mataro Nagayo Prize: A road to early diagnosis and monitoring of asbestos-related mesothelioma. *Cancer Science*, 110(5), 1518–1524. <https://doi.org/10.1111/cas.14001>

Johnen, G., Burek, K., Raiko, I., Wichert, K., Pesch, B., Weber, D. G., ... Zilch-Schöneweis, S. (2018). Prediagnostic detection of mesothelioma by

circulating calretinin and mesothelin – a case-control comparison nested into a prospective cohort of asbestos-exposed workers. *Scientific Reports*, 8(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32315-3>

Johnen, G., Gawrych, K., Raiko, I., Casjens, S., Pesch, B., Weber, D. G., ... Creaney, J. (2017). Calretinin as a blood-based biomarker for mesothelioma. *BMC Cancer*, 17(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3375-5>

Kettunen, E., Savukoski, S., Salmenkivi, K., Böhling, T., Vanhala, E., Kuosma, E., ... Wolff, H. (2019). CDKN2A copy number and p16 expression in malignant pleural mesothelioma in relation to asbestos exposure. *BMC Cancer*, 19(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5652-y>

Krówczyńska, M., Wilk, E., Pabjanek, P., & Olędzka, G. (2018). Pleural mesothelioma in Poland: Spatial analysis of malignant mesothelioma prevalence in the period 1999-2013. *Geospatial Health*, 13(2), 314–321. <https://doi.org/10.4081/gh.2018.667>

Kumagai-Takei, N., Yamamoto, S., Lee, S., Maeda, M., Masuzzaki, H., Sada, N., ... Otsuki, T. (2018). Inflammatory alteration of human t cells exposed continuously to asbestos. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(2). <https://doi.org/10.3390/ijms19020504>

Laaksonen, S., Ilonen, I., Kuosma, E., Sutinen, E., Wolff, H., Vehmas, T., ... Myllärniemi, M. (2019). Malignant pleural mesothelioma in Finland: regional and gender variation. *Acta Oncologica*, 58(1), 38–44.

<https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1532599>

Lin, R. T., Chang, Y. Y., Wang, J. Der, & Lee, L. J. H. (2019). Upcoming epidemic of asbestos-related malignant pleural mesothelioma in Taiwan: A prediction of incidence in the next 30 years. *Journal of the Formosan Medical Association*, 118(1P3), 463–470. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.07.013>

Maisonneuve, P., Rampinelli, C., Bertolotti, R., Misotti, A., Lococo, F., Casiraghi, M., ... Veronesi, G. (2019). Low-dose computed tomography screening for lung cancer in people with workplace exposure to asbestos. *Lung Cancer*, 131, 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.03.003>

Merlo, D. F., Bruzzzone, M., Bruzzi, P., Garrone, E., Puntoni, R., Maiorana, L., & Ceppi, M. (2018). Mortality among workers exposed to asbestos at the shipyard of Genoa, Italy: A 55 years follow-up. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 17(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0439-1>

Moda, H. M., Sawyerr, H., & Clayson, A. (2018). What will go wrong has gone wrong: asbestos exposure risk among construction workers in Nigeria. *Policy and Practice in Health and Safety*, 16(2), 212–223. <https://doi.org/10.1080/14773996.2018.1492239>

Moreira Macías, E. (2019). Exposición al asbesto en trabajadores de la construcción y su relación con la salud pulmonar . *Revista San Gregorio*, 29. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.36097/rsan.v0i29.925>.

Nuyts, V., Nawrot, T., Nemery, B., & Nackaerts, K. (2018). Hotspots of

malignant pleural mesothelioma in Western Europe. *Translational Lung Cancer Research*, 7(5), 516–519. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2018.10.01>

Parolari, G. (2019). Quality of life in mental health services with a focus on psychiatric rehabilitation practice. *Ann Ist Super Sanità*, 47(4), 363–372. <https://doi.org/10.4415/ANN>

Pietro Comba, Massimo D'Angelo, Lucia Fazzo, Corrado Magnani, Alessandro Marinaccio, Dario Mirabelli, and B. T. (2018). Mesothelioma in Italy: the Casale Monferrato model to a national epidemiological surveillance system. *Ann Ist Super Sanità*, 54(1), 139–148. https://doi.org/10.4415/ANN_18_02_10

Salazar, C., KANTER MD, N., & Abboud, A. (2018). Malignant Pleural Mesothelioma, Biphasic Type: An Unusual and Insidious Case of Rapidly Progressive Small Blue Cell Tumor. *Cureus*, 10(6). <https://doi.org/10.7759/cureus.2749>

Santarelli, L., Gaetani, S., Monaco, F., Bracci, M., Valentino, M., Amati, M., ... Bovenzi, M. (2019). Four-miRNA signature to identify asbestos-related lung malignancies. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 28(1), 119–126. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0453>

Soeberg, M., Vallance, D. A., Keena, V., Takahashi, K., & Leigh, J. (2018). Australia's ongoing legacy of asbestos: Significant challenges remain even after the complete banning of asbestos almost fifteen years ago. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(2), 1–

14. <https://doi.org/10.3390/ijerph15020384>

Tomasallo, C. D., Christensen, K. Y., Raymond, M., Creswell, P. D., Anderson, H. A., & Meiman, J. G. (2018). An occupational legacy: Malignant mesothelioma incidence and mortality in Wisconsin. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 60(12), 1143–1149. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001461>

Visonà, S. D., Villani, S., Manzoni, F., Chen, Y., Ardissino, G., Russo, F., ... Osculati, A. (2018). Impact of asbestos on public health: A retrospective study on a series of subjects with occupational and non-occupational exposure to asbestos during the activity of Fibronit plant (Broni, Italy). *Journal of Public Health Research*, 7(3), 122–127. <https://doi.org/10.4081/jphr.2018.1519>

Wang, Y., Jiang, Z., Yan, J., & Ying, S. (2019). HMGB1 as a potential biomarker and therapeutic target for malignant mesothelioma. *Disease Markers*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/4183157>

Weber, D. G., Brik, A., Casjens, S., Burek, K., Lehnert, M., Pesch, B., ... Johnen, G. (2019). Are circulating microRNAs suitable for the early detection of malignant mesothelioma? Results from a nested case-control study. *BMC Research Notes*, 12(1), 4–9. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4113-7>

Wu, T. H., Lee, L. J. H., Yuan, C. T., Chen, T. W. W., & Yang, J. C. H. (2019). Prognostic factors and treatment outcomes of malignant pleural mesothelioma in Eastern Asian patients – A Taiwanese study. *Journal of the*

Formosan Medical Association, 118(1P2), 230–236.
<https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.04.001>

Zhaoqiang Jiang, et al. (2017). Hand-spinning chrysotile exposure and risk of malignant mesothelioma: a case-control study in Southeastern China. *Japanese Journal of Allergology*, 45(2), 227.

Anexos