

Inmunodiagnóstico de micosis endémicas y aspergilosis broncopulmonar: Estudio multicéntrico en la República Argentina

C.E. CANTEROS*, M.C. RIVAS, M. SORIA, W. LEE, D. PERROTTA, L. RODERO, G. DAVEL, GRUPO EMMB**

Departamento Micología. INEI. ANLIS «Dr. C. G. Malbrán». Buenos Aires. Argentina.

***Grupo EMMB: O. Berducci, N. Bonardello, H. Castro, Y. Chacón, L. Cendán Colombo, M. De Vecchi, G. Errecalde, N. Fernández, J.L. Gorostiaga, C. López, P. Mackay, R. Gonzalez, M.L. Cacace, S. Mestron, L. Mónaco, M.E. Nardin, L. Ramos, H. Pagella, N. Petrussi, M.R. Pizarro, R. Sánchez, A.M. Saporiti, A.G. Tichellio, N. Tiraboschi, L. Tonelli, A. Zanuso.*

**Departamento Micología. INEI. ANLIS «Dr. C. G. Malbrán». Av Velez Sarsfield 563 (CP1281). Bs. As. Argentina.*

** Correspondencia: E-mail: ccanteros@anlis.gov.ar*

RESUMEN

Se realizó entre 01-04-2000 y 30-03-2001, un estudio de corte transversal, para conocer la frecuencia relativa de las enfermedades por hongos dimorfos y *Aspergillus* spp. en la República Argentina y evaluar la certeza en el diagnóstico de los laboratorios de diferentes áreas geográficas. Participaron 25 centros de salud provenientes de 12 provincias y de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Fueron analizados en el laboratorio de origen 965 sueros de pacientes con sospecha clínica de histoplasmosis (HP), paracoccidiodomicosis (PCM), coccidiodomicosis (CM) y aspergilosis. Todos los sueros positivos y el 35% de los negativos fueron reevaluados en el laboratorio de referencia por inmunodifusión doble en agar. La concordancia entre los resultados obtenidos en los centros de origen y el de referencia fue de 98,8%. Se detectaron anticuerpos específicos en 120 sueros correspondientes a 98 pacientes. El 71,4% (70 casos) de los diagnósticos correspondió a micosis endémicas (HP, PCM y CM) y el resto a aspergilosis. PCM fue diagnosticada en 47,9% (47 casos), aspergilosis en 28,6% (28 casos), HP en 13,3% (13 casos) y CM en 10,2% (10 casos). La participación en este estudio fue voluntaria y no todos los centros del país estaban representados, sin embargo, las frecuencias de enfermedades fúngicas fueron las esperadas y coincidentes con estudios previos realizados a nivel nacional.

Palabras clave: micosis endémicas, aspergilosis, inmunodifusión en agar

SUMMARY

Immunodiagnosis of endemic mycoses and bronchopulmonary aspergilosis: A multicenter study in Argentina. In order to contribute to the knowledge of the relative frequency of chronic fungal diseases and assess the performance of diagnostic laboratories in Argentina, a multicenter study was performed with the participation of 25 medical centers located in 12 different provinces and Buenos Aires City. Between 04-01-2000 and 03-30-2001, 965 serum specimens from patients clinically suspected of having histoplasmosis (HP), paracoccidiodomycosis (PCM), coccidiodomycosis (CM) or aspergilosis were analyzed. Agar immunodiffusion tests (IDD) were done locally. All positive and 35% of negative sera were retested in the reference center. Results of laboratories of origin showed 98.8% concordance with those of reference center. Antibodies against any of the etiological agents were detected in 120 specimens from 98 patients. Endemic mycoses (HP, PCM and CM) were diagnosed in 70 patients (71.4%) and aspergilosis in 28 (28.6%). The frequencies of the different mycoses in decreasing order were PCM 47 patients (47.9%), aspergilosis 28 patients (28.6%), HP 13 patients (13.3%) and CM 10 patients (10.2%). The study was carried out on a voluntary basis and some areas of the country were not represented. However, the frequencies were in range with the expected rates in the population under study.

Key words: endemic mycoses, aspergilosis, agar immunodiffusion test

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades broncopulmonares son un importante problema sanitario a nivel mundial, entre ellas se incluyen las micosis que adquieren importancia en regiones donde son endémicas o donde la incidencia de tuberculosis (TBC) pulmonar es alta, por la semejanza en el cuadro clínico y por su asociación a ésta. En las

infecciones respiratorias participan principalmente dos tipos de agentes fúngicos: los hongos dimorfos, *Histoplasma capsulatum* (Hc), *Paracoccidioides brasiliensis* (Pb), y *Coccidioides immitis* (Ci), y los hongos oportunistas entre los que se destacan *Aspergillus* spp. como principales agentes etiológicos (17, 32)

En Argentina la histoplasmosis (HP), cuyo agente causal es Hc var. *capsulatum*, es endémica en la llanura del Río de La Plata, con tasas de infección que oscilan alrededor del 30% (1,24,35). Existen también otras áreas geográficas donde los índices de reactividad a histoplasmina son elevados: 40,5% en Salta (33), entre 15 y 73% al noreste de Córdoba, (22, 23) y entre 20 a 53% en Tucumán (39 - 41).

La zona endémica de Pb, agente etiológico de paracoccidioidomicosis (PCM), abarca el noreste argentino (20, 21, 34, 35) y un área ubicada al norte de Tucumán y este de las provincias de Salta y Jujuy, donde se observa el tipo infanto-juvenil de la enfermedad (28, 40).

La zona árida precordillerana, desde la provincia de Jujuy hasta Neuquén, corresponde al área endémica del Ci, agente de la coccidioidomicosis (CM), con índices de infección que varían entre 9 y 40% dependiendo de la provincia (2, 3, 34).

Las tres micosis antes nombradas, son de comienzo respiratorio y pueden producir formas crónicas, pulmonares y/o generalizadas, con lesiones en piel, mucosa u otros órganos dependiendo del agente, siendo éstas las manifestaciones clínicas más frecuentes en la población inmunocompetente de Argentina (24, 35).

La aspergilosis, a diferencia de las micosis provocadas por hongos dimorfos, es una enfermedad de distribución mundial producida por hongos ambientales del género *Aspergillus* (17, 32). Su distribución en Argentina es muy amplia. Se informaron casos en todo el territorio nacional y es frecuente su asociación a TBC y otras infecciones previas, curadas, con secuelas cavitarias, incluyendo otras micosis pulmonares como HP y CM, lo que dificulta su diagnóstico (24, 35).

Las pruebas cutáneas con histoplasmina, coccidioidina y paracoccidioidina, son usadas para determinar la endemia de estas patologías y sólo permiten revelar el contacto previo con el hongo y no diagnostican la enfermedad (35).

En el laboratorio pueden usarse métodos microbiológicos y/o inmunológicos para confirmar la sospecha clínica de enfermedad fúngica; los primeros requieren personal altamente entrenado para la observación directa del agente en preparaciones microscópicas y medidas de bioseguridad adecuadas para el manejo de los aislamientos, dado que las esporas de los hongos dimorfos en fase micelial, son altamente infectivas (38). Estas medidas, que incluyen el uso de cabinas de bioseguridad clase II, muchas veces escapan a las posibilidades de los centros de diagnóstico de baja y mediana complejidad en nuestro país. Otro inconveniente que presentan los métodos microbiológicos en el diagnóstico de estas micosis, es su baja sensibilidad en esputo y las limitaciones en los centros de salud para acceder a un espécimen más conveniente (lavado bronquial, lavado bronquioalveolar o biopsias) (17).

El serodiagnóstico por *inmunodifusión doble en gel de agar* (IDD) incrementó su importancia, en particular, para el diagnóstico de micosis provocadas por agentes dimorfos. El mejoramiento en la calidad de los antígenos, convirtió a ésta en una metodología reproducible y específica para la investigación de patologías fúngicas en población inmunocompetente.

La IDD está ampliamente difundida a nivel mundial y en nuestro país es la técnica más utilizada porque, si bien requiere cierta capacitación del personal, es más accesible que los métodos microbiológicos y posee una especificidad superior al 90% para el diagnóstico de micosis endémicas en población inmunocompetente (2, 4, 5, 15, 16, 36). En aspergilosis la certeza del diagnóstico inmunológico depende de los antígenos utilizados y de la forma clínica de la enfermedad. Los antígenos deben poseer el máximo de determinantes antigénicos para las especies de *Aspergillus* más frecuentemente asociadas a enfermedad (*A. fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus* y *A. terreus*). La sensibilidad del método varía entre 50% en aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) y 70% en aspergiloma (11, 12).

En este trabajo se muestran los resultados obtenidos en un estudio multicéntrico de corte transversal, donde se utilizó la técnica de IDD como metodología de diagnóstico, con el objetivo de aportar datos de la actual situación epidemiológica de las micosis producidas por Hc, Pb, Ci y *Aspergillus* spp. en Argentina. Las formas diseminadas agudas y subagudas de estas patologías quedaron fuera del estudio, puesto que la evolución fulminante de las mismas hace imposible el diagnóstico mediante detección de anticuerpos específicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

En el período comprendido entre el 1 de abril de 2000 y el 30 de marzo de 2001 se realizó un estudio multicéntrico prospectivo, de corte transversal, en el que participaron 24 laboratorios; 21 ubicados en 12 provincias argentinas y 3 en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Hospital de Clínicas «General San Martín», Hospital Tornú y Hospital Alemán). La distribución de los laboratorios provinciales fue: 3 en Buenos Aires (Hospital Paroissien de la Matanza, Hospital San Martín de La Plata y Laboratorio Central de Salud Pública de La Plata), 3 en Santa Fé (CEREMIC de Rosario, Policlínico Escuela Eva Perón de Granadero Baigorria y Hospital J. M. Cullen de Santa Fe), 1 en Catamarca (Hospital San Juan Bautista de San Fernando del Valle de Catamarca), 1 en Jujuy (Laboratorio Central de Salud Pública de San Salvador de Jujuy), 1 en Entre Ríos (Hospital San Martín de Paraná), 1 en Formosa (Hospital Central de Formosa), 1 en La Pampa (Hospital Lucio Molas de Santa Rosa), 4 en Mendoza (Hospital Lencinas de Mendoza, General Las Heras de Tupungato, Hospital Paroissien de Maipú y Hospital Schestakow de San Rafael), 3 en Salta (Hospital del Milagro y Hospital San Bernardo de la Capital provincial y Hospital San Vicente de Paul de Orán), 1 en San Luis (Laboratorio Clínico), 1 de San Juan (Hospital Marcial Quiroga) y 1 de Tucumán (Hospital Ernesto Padilla de San Miguel de Tucumán).

Durante el estudio, cada uno de los laboratorios participantes recolectó muestras de suero y realizó pruebas de IDD para diagnóstico serológico de HP, PCM, CM y aspergilosis y, cuando fue posible, se incluyeron estudios microbiológicos de estos pacientes. Los reactivos utilizados fueron, en su mayoría, provistos por nuestro Departamento (29); sin embargo, algunos utilizaron propios y/o comerciales.

Se incluyeron pacientes con sospecha clínica para estas micosis, y con lesiones mucocutáneas compatibles con las que ocurren en las formas diseminadas crónicas de las micosis endémicas, ABPA, tumores sólidos en pulmón o estudio radiológico compatible con TBC con baciloscopia y cultivo negativo para micobacterias. En el momento de la recolección de la muestra se registraron los siguientes datos epidemiológicos: edad y sexo, área endémica que visitó u habitó, enfermedad de base y otros factores de riesgo asociados a enfermedades fúngicas.

Todos los sueros positivos y/o sospechosos fueron conservados y derivados, sin aditivos, entre 4 y 10 °C al Departamento Micología del INEI-ANLIS «Carlos G. Malbrán», acompañados de la planilla de derivación de sueros positivos, en la cual figuraban los datos epidemiológicos y, eventualmente, microbiológicos. Cuando el diagnóstico fue realizado únicamente por método microbiológico, los laboratorios registraron los datos del paciente y los resultados del estudio en la planilla de derivación antes nombrada y enviaron una muestra de suero del paciente a nuestro departamento para su reevaluación.

Los sueros negativos fueron volcados en otra planilla en la que se indicaron datos del paciente, motivo del diagnóstico y consignaba, además, el número de muestras negativas procesadas y las derivadas, que no debían ser inferior a un 10%, para realizar la contraprueba en nuestro laboratorio por técnicas de IDD (7).

Los reactivos utilizados fueron elaborados en el Departamento Micología del INEI-ANLIS «Carlos G. Malbrán» según la metodología descrita por Perrotta y col (29). Los antígenos usados para el diagnóstico de aspergilosis fueron monovalentes con determinantes antigénicos específicos para *A. fumigatus*, *A. niger* y *A. flavus*.

Comparamos los métodos microbiológicos e inmunológicos para valorar la efectividad diagnóstica de ambas metodologías, en los 45 casos en que contábamos con dichos datos.

Para evaluar la eficiencia de las técnicas de IDD frente a otras pruebas de inmunodiagnóstico más sensibles, los sueros recibidos se probaron por contraelectroforesis (CIEF) para todas las micosis en estudio y por Western blot (WB) para la detección de anticuerpos contra Hc, Pb y Ci (8, 30)

Los datos de los pacientes, los resultados de los laboratorios participantes y los obtenidos en nuestro laboratorio, fueron analizados en Microsoft Excel 97 para Windows.

RESULTADOS

Durante el período de estudio los 24 centros participantes analizaron 965 sueros. Ochocientos treinta y siete (86,73%) fueron negativos, 115 (11,92%) tenían anticuerpos específicos contra Hc, Pb, Ci o *Aspergillus* spp. y 13 (1,35%) eran negativos por IDD no obstante el laboratorio de origen diagnosticó alguna de las micosis en estudio por métodos microbiológicos.

Los 115 sueros positivos derivados, correspondían a 93 pacientes residentes en la ciudad de Buenos Aires y 12 provincias argentinas. Diez de ellos resultaron negativos en la reevaluación, sin embargo, el laboratorio de origen confirmó el resultado por métodos microbiológicos y/o por respuesta favorable al tratamiento antifúngico, por lo que se consideraron positivos para el análisis.

La provincia de San Juan no registró sueros positivos para las micosis estudiadas.

El 35% (299) de los sueros negativos en los centros de origen, fueron enviados a nuestro laboratorio para su reevaluación.

Para evaluar la eficiencia de técnicas más sensibles como la contraelectroforesis (CIEF) y Western blot (WB) frente a la IDD, fueron estudiados los sueros de pacientes con diagnóstico microbiológico positivo y los sueros negativos, por las tres técnicas para la/s patología/s sospechadas. Los resultados obtenidos en los pacientes diagnosticados únicamente por estudios microbiológicos no pudieron confirmarse serológicamente por ninguna de las tres. El estudio de los 299 sueros negativos arrojó los siguientes resultados: 5 tenían anticuerpos específicos para las micosis en estudio por las tres técnicas (3 para Pb, 1 para *A. flavus* y 1 para *A. niger*), 8 (2,8%) por CIEF y WB (3 para Pb, 4 para *A. flavus* y 1 para dos agentes, Pb y *A. flavus*) y uno

únicamente por WB (Ci). No se detectaron falsos negativos para Hc por ninguna de las técnicas.

Los cinco sueros que resultaron positivos por IDD, formaron las bandas de identidad correspondientes con los sueros y antígenos específicos de referencia y fueron incluidos como pertenecientes a pacientes enfermos.

La concordancia entre los resultados del laboratorio de origen y el nuestro por IDD, fue del 98,8%.

La distribución por provincias de los sueros positivos en el laboratorio de origen, más los 5 falsos negativos detectados por IDD en nuestro laboratorio están indicados en el Cuadro 1.

De los 98 pacientes diagnosticados por IDD, 70 (71,4%) poseía anticuerpos contra alguno de los agentes de micosis endémicas y el resto contra *Aspergillus* spp. La micosis predominante en la población estudiada, mayoritariamente inmunocompetente, y su frecuencia se detalla en el Cuadro 2.

La utilización de antígenos monovalentes de *A. fumigatus*, *A. flavus* y *A. niger* nos permitió determinar que *A. fumigatus* fue la especie más frecuentemente asociada a infecciones humanas (71,4%), mientras que *A. niger* y *A. flavus* sólo afectaron a 14,3 y 10,7% de los pacientes respectivamente. Un suero fue positivo para *A. fumigatus* y *A. flavus*, mostrando reacción de identidad para ambas especies. Esta infección mixta fue confirmada mediante el cultivo del espécimen clínico donde se detectó la presencia de las dos especies.

El 69,2% de los pacientes con serodiagnóstico positivo fue de sexo masculino. El análisis de esta variable en pacientes con diagnóstico de micosis endémicas, en donde el sexo es un factor predisponente, mostró las siguientes relaciones hombre: mujer, 8:1 en HP, 4:1 en PCM y 1:1 en CM.

De los 98 pacientes con IDD positiva, 47 (47,96%) no eran inmunosuprimidos, 19 (19,39%) presentaban alguna causa de inmunosupresión, y no se informó el estado inmunológico de 32 pacientes (32,65%). Las causas de inmunosupresión fueron: HIV+/SIDA (n=10), desnutrición (n=3), tratamiento con agentes quimioterápicos (n=3), tratamientos con corticoides (n=1), diabetes mellitus (n=1) y en un caso no se informó la causa específica.

Sesenta y dos pacientes (63,27%) tuvieron diagnóstico presuntivo de micosis, 19 (19,39%) requirieron diagnóstico diferencial con TBC y 12 (12,24%) presentaron sintomatología broncopulmonar inespecífica. No se recibieron datos clínicos ni epidemiológicos de cinco pacientes (5,10%).

Se procesaron simultáneamente 45 muestras por métodos microbiológicos e inmunológicos, sobre las cuales la IDD permitió detectar el 71% de los casos. El serodiagnóstico fue más eficiente en los pacientes con PCM, donde se diagnosticaron 18 casos (86%) sobre un total de 21, mientras que en pacientes con aspergilosis o HP, diagnosticadas microbiológicamente, se detectaron anticuerpos en sólo 67% (8/12) y 50% (5/10) respectivamente.

DISCUSIÓN

En el territorio de la República Argentina se dan las condiciones que permiten la existencia de áreas endémicas de HP, PCM y CM. Estas fueron definidas por estudios de inmunidad celular, detección de casos clínicos autóctonos y aislamiento del agente del suelo (24, 35). La aspergilosis, por su parte, afecta a la población de todo el territorio argentino, debido a la ubicuidad de las especies del género *Aspergillus*. (17, 35).

La inexistencia de registros nacionales sobre la incidencia de agentes de micosis broncopulmonares, la escasa cobertura diagnóstica y la falta de obligatoriedad de informar estas enfermedades discriminadamente en las planillas epidemiológicas del Ministerio de Salud, sólo nos permite tener un conocimiento parcial y esporádico de la situación epidemiológica de estas afecciones en Argentina (14, 18, 19, 24, 31, 42, 43).

Coincidiendo con 2 encuestas epidemiológicas sobre micosis broncopulmonares analizadas por el Instituto Nacional de Epidemiología (INE) de Santa Fe, nuestro estudio reveló que la PCM, como enfermedad progresiva, sigue siendo la micosis endémica más frecuente, con 47 casos diagnosticados (47,9%) en la población estudiada (18, 19). Sin embargo, detectamos un número menor de casos de aspergilosis que los comunicados por el INE en la década de 1980 (cuadro 3). Esta diferencia tal vez esté relacionada a las características de cada estudio y a los centros participantes.

La utilización de antígenos monovalentes para diferentes especies de *Aspergillus* en pacientes con sospecha de aspergilosis, nos permitió confirmar la alta incidencia de *A. fumigatus* como agente de esta micosis en concordancia con lo informado por Negroni y col (27).

La HP fue la segunda micosis endémica diagnosticada en nuestro estudio con 13 casos (13,3%), lo que difiere con lo informado por Davel (9) en una encuesta realizada en los centros componentes de la Red

Nacional de Laboratorios de Micología (RNLM), donde sobre 3800 micosis diagnosticadas, HP fue la primera micosis endémica en frecuencia con 325 casos (8%) y PCM la segunda, con 126 casos (3%). Estas diferencias probablemente estén relacionadas con las características de población incluida y con el tipo de estudio. El aquí presentado fue un estudio prospectivo e incluyó principalmente población inmunocompetente, mientras que la encuesta epidemiológica de la RNLM fue retrospectiva y no estaba discriminado el estado inmune del paciente, la forma clínica de la enfermedad y la técnica usada en el diagnóstico.

El número de casos informados de CM fue y sigue siendo bajo, a pesar de la amplitud del área endémica en nuestro país. Una de las causas puede ser la baja densidad poblacional en las provincias donde Ci es endémico (3,2-10,6 habitantes por km²), a diferencia de las áreas de Pb donde las densidades demográficas oscilan entre 6,7-32,3 habitantes por km² y las de Hc con más de 44 habitantes por km² (<http://www.indec.mecon.ar>).

Sólo pudimos relacionar los datos microbiológicos y serológicos de 45 muestras, lo que nos permitió observar que la HP fue la micosis donde la serología resultó el método diagnóstico menos sensible, con 5 casos no diagnosticados sobre 10. Siendo la HP la micosis endémica más asociada a SIDA, principal causa de inmunosupresión de la población estudiada, este resultado era predecible. Resultados similares fueron comunicados por otros autores (2, 25). Asimismo, la alta sensibilidad observada en PCM (86%) probablemente se debe a la baja asociación que existe entre esta micosis y la población HIV+/SIDA (17). Las técnicas de CIEF y WB no resultaron más eficientes que la IDD para el diagnóstico en los sueros provenientes de pacientes diagnosticados por ED y/o cultivo.

Las técnicas de CIEF y WB detectaron anticuerpos en 9 sueros enviados como negativos por los laboratorios de origen, sin embargo, la imposibilidad de demostrar la especificidad de estos anticuerpos con sueros y antígenos controles de referencia por estas metodologías y la carencia de datos clínicos y/o microbiológicos que pudieran confirmar la enfermedad, nos impidieron determinar la utilidad de estas técnicas para el diagnóstico de estas patologías. Estos sueros fueron considerados como negativos, teniendo en cuenta que otros investigadores observaron reacciones positivas en sueros de pacientes sanos residentes en áreas hiperendémicas de PCM e HP (8, 13, 15) y que existen reacciones cruzadas con antígenos de *Aspergillus* spp. en pacientes con infecciones de otra etiología infecciosa y/o enfermedades como la fibrosis quística (10, 36).

Sólo cinco sueros de un total de 299 enviados como negativos mostraron resultados diferentes por IDD. Esta deficiencia en la detección de anticuerpos pudo deberse a causas diversas, entre ellas, podría mencionarse la calidad y conservación del antígeno utilizado y las fallas en la lectura del resultado final. Muchos laboratorios no tienen la posibilidad de realizar las coloraciones necesarias para aumentar la sensibilidad en la lectura de las pruebas de precipitación en geles (7). Los 10 sueros negativos en la reevaluación y positivos en el origen hacen suponer una falla en la cadena de frío con deterioro del espécimen, ya que los diagnósticos fueron confirmados por estudios microbiológicos y/o respuesta al tratamiento y, coincidentemente, todos pertenecían al mismo envío. Los resultados ponen de manifiesto la alta reproducibilidad interlaboratorio de la técnica de IDD, la que cuenta con la sensibilidad y especificidad necesaria para detectar enfermos con micosis endémicas y aspergilosis en población inmunocompetente. Esta técnica permite el diagnóstico diferencial de otras enfermedades broncopulmonares con cuadros clínicos semejantes a las micosis incluidas en este estudio (4, 5, 6, 13, 15, 16, 30, 36, 37), sin embargo no puede utilizarse en el diagnóstico de formas agudas y en pacientes inmunológicamente no respondedores. A pesar de esta limitante, su sencillez y bajo costo han hecho posible su implementación en muchos laboratorios hospitalarios de nuestro país y es por ello que decidimos utilizarla como método diagnóstico en este estudio, a los fines de poseer una información generalizada de estas micosis en Argentina.

En este estudio el 19,39% de los pacientes requirió diagnóstico diferencial con TBC. Nosotros no pudimos evaluar la asociación de TBC-micosis, aunque es un hecho conocido la asociación a aspergilosis pulmonar y antecedentes de TBC (18, 19, 27) y se ha descrito concomitancia de TBC e HP (26, 39). El diagnóstico clínico radiológico de las formas broncopulmonares de las micosis aquí estudiadas, sigue siendo un problema, ya que al presentar una sintomatología semejante a la TBC pulmonar, se subestima la necesidad de diagnóstico diferencial con micosis. Esto disminuye la posibilidad de detectar una micosis broncopulmonar o su asociación con TBC. Es nuestra opinión que la búsqueda sistemática de micosis en «enfermos con TBC pulmonar no confirmados bacteriológicamente», permitiría resolver algunos de estos diagnósticos. Si bien el diagnóstico de certeza de las micosis es la observación del hongo parasitando el tejido del hospedador, la detección de anticuerpos específicos en el suero de los pacientes indica una alta sospecha de micosis activa y

muchas veces es el único hallazgo de laboratorio. El método serológico sería una herramienta útil, debido a su fácil implementación y la posibilidad de disponer gratuitamente de reactivos para IDD en los laboratorios del sistema de salud pública. Esto permitiría un mejor diagnóstico diferencial con un máximo de aprovechamiento de recursos.

Teniendo en cuenta la gravedad de estas micosis, la necesidad de tratamientos específicos y las secuelas que dejan (reemplazo del tejido funcional por tejido cicatrizal) (27), aún cuando sean tratados debidamente, es necesario aumentar significativamente la cobertura diagnóstica de las mismas, garantizar la calidad del diagnóstico y conocer su impacto en la patología broncopulmonar y/o sistémica. Para ello la inclusión de estas enfermedades en forma discriminada en las planillas epidemiológicas del Ministerio de Salud se hace imprescindible.

Los laboratorios participantes en este estudio, lo hicieron voluntariamente y no representan a todo el país, ni las muestras representan el total de la población, no obstante nos permitió tener una visión actualizada de la situación de las micosis endémicas y la aspergilosis en Argentina.

Agradecimientos. agradecemos a la Dra. Viviana Ritacco por sus sugerencias en la corrección del manuscrito

BIBLIOGRAFÍA

1. Bava AJ (1995) Histoplasmosis in the Muñiz Hospital of Buenos Aires Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 37: 531-535.
2. Bava AJ, Negroni R, Arechavala A, Robles AM, Curzio D, Di Giogia P (1999) Estudio de ocho casos de coccidioidomicosis en un hospital de Buenos Aires. Rev. Iberoam. Micol. 16: 111-113.
3. Bonardello NM, Guiñazú de Gagliardi C (1979) Intrader-morreacción con coccidioidina en distintas poblaciones de la Provincia de San Luis. Sabouraudia 17: 371-375.
4. Bueno JP, Mendes-Giannini MJ, Del Negro GM, Assis CM, Takiguti CK, Shikanai-Yasuda MA (1997) IgG, IgM and IgA antibody response for the diagnosis and follow-up of paracoccidioidomycosis: comparison of counterimmuno-electrophoresis and complement fixation. J. Med. Vet. Mycol. 35: 213-7.
5. Camargo ZP and Fanco MF (2000) Current knowledge on pathogenesis and immunodiagnosis of paracoccidioidomycosis. Rev. Iberoam. Micol. 17: 41-48.
6. Camargo ZP, Guesdon JL, Drouhet E, Improvisi L (1984) Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in the paracoccidioidomycosis. Comparison with counterimmuno-electrophoresis and erythro-immunoassay. Mycopathologia 88: 31-7.
7. Canteros, C, Davel G, Rodero L (2001) Inmunodiagnóstico de las micosis sistémicas En: El laboratorio y el diagnóstico de las micosis sistémicas INEI ANLIS «Carlos G. Malbrán» p. 99-108.
8. Casotto M (1990) Characterization of the cellular antigens of *Paracoccidioides brasiliensis*, yeast form. J. Clin. Microbiol. 28: 1188-1193.
9. Davel G (2001) Actualización en el diagnóstico y la epidemiología de las micosis. IX Congreso Argentino de Microbiología, resumen MR 4 p.15. Buenos Aires, Argentina.
10. Dosanjh A, Theodore J, Pappagianis D (1998) Probable false positive at Coccidioidal serologic results in patient with cystic fibrosis. Pediatric Transplant 2: 313-7.
11. Faux JA, Shale DJ, Lane DJ (1992) Precipitins and specific IgG antibody to *Aspergillus fumigatus* in a chest unit population. Thorax 47: 48-52.
12. Ferreira-Da-Cruz MF, Wanke B, Pirmez C, Galvao-Castro B (1988) *Aspergillus fumigatus* fungus ball in hospitalized patients with chronic pulmonary disease. Usefulness of double immunodiffusion test as a screening procedure. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 83:357-60.
13. George RB, Lambert RS (1984) Significance of serum antibodies to *Histoplasma capsulatum* in endemic areas. South. Med. J. 77: 161-3.
14. Gimenez M (1995) II encuesta sobre paracoccidioidomicosis (1993-1994). Rev. Arg. Micología 28: 4.
15. Hamilton AJ (1998) Serodiagnosis of histoplasmosis, paracoccidioidomycosis and penicilliosis marneffeii; current status and future trends. Med. Mycol. 36: 6 351-64.
16. Hung CY, Ampel NM, Christian L, Seshan KR, Cole GT (2000) A major cell surface antigen of *Coccidioides immitis* which elicits both humoral and cellular immune responses. Infect. Immun. 68: 584-93
17. Kwon-Chung KJ, Bennett JE (1992) Medical Mycology. Lea & Febiger (Ed) Philadelphia-London.
18. Latini O, Garbarino A (1988) Segunda Encuesta Nacional de Micosis Broncopulmonares. EP. 6/88 INE «Emilio Coni». Ministerio de Salud Pública y Medio Ambiente.
19. Latini O (1985) Encuesta nacional de micosis broncopulmonares. Informe final. Rev. Arg de Tuberculosis, Enfermedades pulmonares y Salud Pública. XLVI N° 4: 27-41.
20. Mangiaterra M, Alonso J, Galvan M, Giusano G, Gorodner J (1996) Histoplasmin and paracoccidioidin skin reactivity in infantile population of northern Argentina. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 38: 349-353.
21. Mangiaterra ML, Giusiano GE, Alonso JM, Gorodner JO (1999) *Paracoccidioides brasiliensis* infection in a subtropical region with important environmental changes. Bull. Soc. Patho. Exot. 92: 173-6.
22. Marticorena B.E, Borletto N, Negroni R (1991) Estudio de un área endémica de micosis profundas en el norte e la

- Provincia de Córdoba. Rev. Arg. Micología 14: 20-23.
23. Masih D, Marticorena B, Borletto N, Fariás C, Negroni R (1987) Epidemiologic study of bronchopulmonary mycosis in the Province of Córdoba, Argentina. Rev. Med. Trop. Sao Paulo. 29: 59-62.
 24. Ministerio de Salud y Acción Social. Secretaria de Salud (1987) Manual de Normas de Diagnóstico y Tratamiento de las micosis Broncopulmonares. Buenos Aires Argentina p. 7-12.
 25. Negroni R, Robles AM, Arechavala A (1994) Histoplasmosis progresiva Estudio en un lapso de 10 años. Rev. Arg. Micología. 17: 14-21.
 26. Negroni R, Robles AM, Arechavala A, Taborda A (1995) Histoplasmosis diseminada crónica asociada a una infección mortal por bacilo ácido alcohol resistente no cultivable. Rev. Arg. Micología. 18: 8-14.
 27. Negroni R, Taborda A, Robles AM, Arechavala A (1991) Tratamiento de la Aspergilosis pulmonar crónica con Itraconazol Rev. Arg. Micología. 14: 23-30.
 28. Olmedo AM, Cacace ML, Cardini V, Angeloni A (1994) Paracoccidioidomicosis en niños en el Norte de Salta con compromiso pulmonar silente. Rev. Hosp. Niños Buenos Aires 36: 370-374.
 29. Perrotta D, Vivot W, Lee W, Rivas C, Rodero L, Canteros C, Davel G (1998) Producción de antisueros fúngicos específicos en conejos. Rev. Arg. Microbiol 30: 115-121.
 30. Pizzini CV, Zancope-Oliveira RM, Reiss E, Hajjeh R, Kaufman L, Peralta JM (1999) Evaluation of a western blot test in an outbreak of acute pulmonary histoplasmosis. Clin. Diagn. Lab. Immunol 6: 20-3.
 31. Pons S, Canton de Millan I, Ortiz Medina A, Carretero RM (1976) Coccidioidomycosis in Mendoza *Med. Cutan. Ibero. Lat. Am.*;4: 239-47.
 32. Rippon JW (1990) Tratado de Micología Médica, Hongos y Actinomicetos Patógenos. 3° ed. Interamericana, MacGraw Hill. Bs. As.
 33. Rodríguez de Marengo ZJ, Araujo AC, Negroni R, Dubra F, Garcia OE. (1979) Encuesta epidemiológica de Histoplasmosis en la provincia de Salta. Rev. Arg. Micología 2: 5-10.
 34. Rubinstein H, Marticorena B, Masih D, Borletto N, Vega R, Varengo H, Negroni R (1989) Isolation of human fungi from soil and identification of two endemic areas of *Cryptococcus neoformans* and *Coccidioides immitis*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 31: 1-6.
 35. Rubinstein P, Negroni R (1981) Micosis Broncopulmonares del Adulto y el Niño. 2° ed. Ediciones Beta S.R.L. Bs. As.
 36. Skov M, Kock C, Reimert CM, Poulsen LK (2000) Diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) in cystic fibrosis. *Allergy* 55: 50-8.
 37. Toriello C, Arjona-Rosado LC, Diaz-Gomez ML, Taylor ML (1991) Efficiency of crude and purified fungal antigens in serodiagnosis to discriminate mycotic from other respiratory diseases. *Mycoses* 34: 133-40.
 38. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Institutes of Health (1995). Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. En Fleming D, Richardson JH, Tulis JJ, Vesley D, (Ed) Laboratory Safety Principles and Practices ASM Press. Washington D.C. p. 293-354.
 39. van Gelderen de Komaid A, Duran E (1995) Histoplasmosis in northwestern Argentina. II: Prevalence of Histoplasmosis capsulati and paracoccidioidomycosis in the population south of Chuscha, Gonzalo and Potrero in the province of Tucuman. *Mycopathologia*. 129: 17-23.
 40. van Gelderen de Komaid A, Duran E, Borges de Kestelman I (1999) Histoplasmosis and Paracoccidioidomycosis in northwestern Argentina III. Epidemiological survey in Vipos, La Toma, and Choromoro - Trancas, Tucuman, Argentina. *Eur. J. Epidemiol.* 15: 383-388.
 41. van Gelderen de Komaid A, Duran EL, Madero AM, Carrizo V (1992) Histoplasmosis in northwestern Argentina. Epidemiological survey of Chuscha and La Higuera in the province of Tucuman. *Eur. J. Epidemiol.* 8: 206-10.
 42. Vidal G, Kopp N (1987) Informe sobre micosis profundas. Rev. Arg. Micología 10: 11-14.
 43. Weisburd GJ (1995) Encuesta Nacional de Histoplasmosis Rev. Arg. Micología. 18: 5-7