



Encuentro
de JÓVENES
INVESTIGADORES

LABORATORIO CENTRALIZADO PARA EL ACCESO GLOBAL AL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES FÚNGICAS EN LA PROVINCIA DE SANTA FE, ARGENTINA

Loaiza Oliva Manuela¹

¹Laboratorio de Micología y Diagnóstico Molecular-UNL

Director: García Efron, Guillermo

Codirectora: Gamarra, María Soledad

Área: Ciencias biológicas.

Palabras claves: micosis, Santa Fe, capacidad de diagnóstico.

INTRODUCCIÓN

La incidencia mundial de infecciones fúngicas ha aumentado considerablemente debido a la migración, cambios ambientales y el crecimiento poblacional en áreas endémicas, así como de individuos con sistema inmune comprometido. En Argentina, se estima que aproximadamente el 2 % de la población ha sido afectada por una infección fúngica grave como histoplasmosis, criptococosis, paracoccidioidomicosis, aspergilosis, candidiasis, mucormicosis, entre otras. Sin embargo, se cree que esta cifra es una subestimación de la carga real debido al déficit de acceso a los servicios de salud, la sensibilidad limitada de las pruebas diagnósticas disponibles y la falta de sospecha clínica debido a la capacitación insuficiente del personal de salud.

El acceso al diagnóstico de enfermedades fúngicas es crucial para la toma de decisiones terapéuticas basadas en evidencia con el fin de prevenir complicaciones y disminuir la mortalidad. Argentina es uno de los ocho países más grandes del mundo y el segundo más grande en América Latina, con una población de 46 millones de habitantes, que se concentran principalmente en la provincia de Buenos Aires (alrededor del 35 %) mientras que el resto se distribuyen en los restantes 13 millones de km². Esta heterogeneidad en la densidad poblacional se corresponde con una distribución aún más heterogénea del acceso al diagnóstico y tratamiento antifúngico. En consecuencia, la mayor parte de los servicios de salud se centraliza en el área metropolitana de Buenos Aires, mientras que el resto del país, incluyendo la provincia de Santa Fe, existe un acceso limitado al diagnóstico y tratamiento de enfermedades fúngicas. Esta situación plantea la necesidad de fortalecer las capacidades de diagnóstico y tratamiento de estas infecciones en la región y por lo tanto es crucial establecer estrategias efectivas que faciliten el acceso oportuno a herramientas diagnósticas de estas infecciones fúngicas.

OBJETIVOS

- Evaluar la disponibilidad de herramientas diagnósticas en micología en laboratorios de microbiología de la región de Santa Fe.

- Ofrecer todas las pruebas diagnósticas de micología incluidas en la lista esencial de diagnóstico *in vitro* de la OMS con el fin de formar un Laboratorio de diagnóstico centralizado de micología.

Título del proyecto: A Diagnostic Laboratory Hub for global Access to diagnoses of Fungal Disease in Santa Fe province, Argentina. Instrumento: JYLAG Foundation overseas projects Año de convocatoria: 2022 Organismo financiador: JYLAG Foundation- Suiza Director: Dr. Guillermo García-Effron

METODOLOGIA

Evaluar la disponibilidad de herramientas diagnosticas en micología en laboratorios de microbiología de la región de Santa Fe.

En 2015, la Sociedad británica de micología y la OMS publicaron las recomendaciones para el diagnóstico de las micosis invasoras que incluyen el uso de los métodos microbiológicos basándose en la complejidad del centro hospitalario y en el nivel económico del país. Siguiendo estos lineamientos, se estableció que, para el caso de Argentina, y la complejidad de los pacientes tratados en los centros de la región de Santa Fe, los laboratorios deben tener al menos las herramientas diagnosticas de nivel II (micología clásica, identificación de *Candida* spp. y de hongos filamentosos, técnicas no basadas en cultivos, pruebas de evaluación de la sensibilidad a los antifúngicos, dosaje de drogas y Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)). Por lo tanto, con el objetivo de evaluar las brechas de diagnóstico se realizó una encuesta a 18 laboratorios de microbiología de la región que incluía el acceso de cada centro a: métodos clásicos (microscopia directa, tinción y cultivo micológico), bioensayos (detección de anticuerpos contra hongos endémicos y *Aspergillus* spp., detección de antígenos de *Cryptococcus* spp., y de *Histoplasma* spp., detección de galactomananos de *Aspergillus* spp.), métodos moleculares (PCR, identificación molecular), identificación fenotípica de hongos, identificación por MALDI-TOF, pruebas de sensibilidad a los antifúngicos y monitoreo de antifúngicos. Adicionalmente, se evaluó que servicios eran tercerizados.

Ofrecer todas las pruebas diagnósticas de micología incluidas en la lista esencial de diagnóstico *in vitro* de la OMS con el fin de formar un Laboratorio de diagnóstico centralizado de micología.

Un Laboratorio de diagnóstico centralizado de micología recibe muestras derivadas de distintos centros de salud concentrando personal profesional, equipos y reactivos que mejoran el diagnóstico micológico en una población. Con el objetivo de mejorar la situación en nuestra región y cubrir los déficit de diagnósticos detectados, el laboratorio de Micología y Diagnóstico Molecular (LMDM) de la Universidad Nacional de Litoral se propuso formar un laboratorio siguiendo el concepto de Mycology DLH (del inglés: Mycology Diagnostic Laboratory Hub). Aumentamos la oferta diagnostica de las cinco determinaciones que se realizaban en junio de 2022 (micología clásica, detección de galactomanano de *Aspergillus* spp, identificación molecular, PCR nested para detección de *Histoplasma* spp., y pruebas de sensibilidad a los antifúngicos) a cubrir todos los requerimientos de diagnóstico de un laboratorio de nivel II a partir de julio de 2022. Adicionalmente, se implementó una red de servicio de mensajería que conecte los centros hospitalarios con nuestro laboratorio.

RESULTADOS/ CONCLUSIONES

La encuesta evidenció el déficit de herramientas de diagnóstico en los 18 laboratorios investigados de la región. Las técnicas clásicas, que incluían cultivo y microscopía fueron los métodos más disponibles (en 10 de 18 laboratorios) seguido de la identificación fenotípica de levaduras. Sin embargo, las demás metodologías no basadas en cultivos como detección de anticuerpos y antígenos, solo se prestaban en menos del 20 % de los laboratorios de la región (Figura 1).

En cuanto a las pruebas de sensibilidad a los antifúngicos, no se encontraban disponibles para mohos y solo dos laboratorios las realizaban en aislamientos clínicos de levaduras utilizando VITEK2. Además, el monitoreo de antifúngicos no se llevaba a cabo en ningún centro de la región. Asimismo, las herramientas de biología molecular como PCR e identificación a nivel de especie en hongos filamentosos no estaban disponibles en ningún laboratorio. Finalmente, de los 18 laboratorios encuestados, tres remitían a terceros, y en esos casos, la derivación se realizaba a nuestro laboratorio.

Es de destacar que la detección de hongos endémicos como *Histoplasma* spp., y mohos como *Aspergillus* spp. por métodos no basados en cultivos eran prácticamente inexistentes, lo que puede conducir a diagnósticos inexactos o tardíos, que finalmente tiene un impacto en la salud y bienestar del paciente. Por lo tanto, estos resultados subrayan la necesidad de fortalecer las capacidades diagnósticas en la región e incorporar nuevas metodologías que permitan una detección temprana y precisa de las infecciones fúngicas.

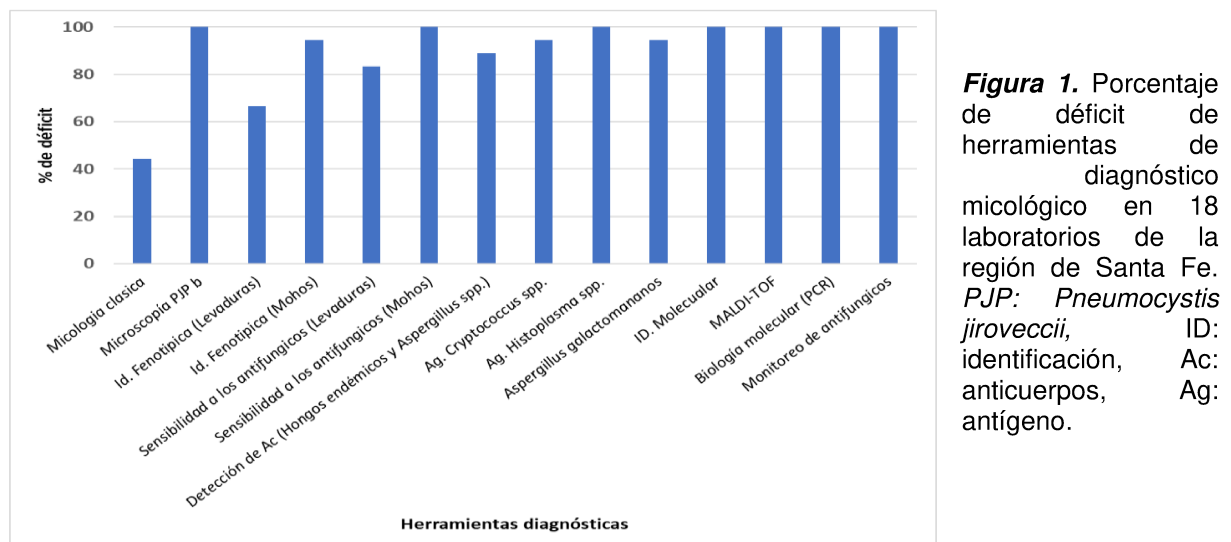


Figura 1. Porcentaje de déficit de herramientas de diagnóstico micológico en 18 laboratorios de la región de Santa Fe. PJP: *Pneumocystis jirovecii*, ID: identificación, Ac: anticuerpos, Ag: antígeno.

De acuerdo con esta brecha, nuestro laboratorio a partir de julio de 2022 aumentó la oferta diagnóstica a 14 determinaciones que incluían todos los requerimientos de un laboratorio micológico de nivel II incluyendo: detección de anticuerpos (anti-*Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides* spp., y *Aspergillus* spp.), detección de antígenos de *Cryptococcus* spp., cuantificación de antígenos de *Histoplasma* spp., y microscopía para *Pneumocystis jirovecii*.

Como resultado de la implementación de las nuevas determinaciones micológicas, la conformación de la red de servicio de mensajería, así como las actividades de divulgación y cursos de formación ofrecidas por nuestro laboratorio, se observó un incremento del 94 % de muestras derivadas en el segundo semestre de 2022 respecto al segundo semestre del 2021. Así mismo, se observó un aumento del 80 % en el número de centros hospitalarios que remitían las muestras (Tabla 1). Este incremento en la capacidad diagnóstica permitió

diagnosticar 19 micosis graves en 6 meses en nuestra región que antes no se hubieran diagnosticado demostrando la eficacia de las nuevas determinaciones incorporadas (Tabla 2).

Tabla 1. Número de centros derivantes y muestras recibidas en el LMDM. Comparación entre semestres.

Período	Muestras	Centros derivantes
2do semestre 2021	181	10
2do semestre 2022	352	18
Porcentaje de aumento	94,47%	80%

Tabla 2: Diagnósticos micológicos realizados entre Octubre 2022 y Abril 2023

Micosis	Casos
Aspergilosis	4
Candidiasis profundas (no candidemias)	2
Mucormicosis	2
Histoplasmosis	3
Pneumocistosis	3
Criptococosis	4
Paracoccidiodomicosis	1

En conclusión, los resultados de la encuesta subrayan la necesidad de medidas para reducir las brechas diagnósticas y que la implementación de nuestro laboratorio de diagnóstico centralizado para micología ha tenido un impacto significativo en el acceso y disponibilidad de herramientas diagnósticas. Esto ha permitido la detección temprana y oportuna de muchas infecciones fúngicas subdiagnosticadas en nuestra región.

BIBLIOGRAFÍA

- **Colombo, AL., Tobn, A., Restrepo, A., Queiroz-Telles, F., Nucci, M.** 2011. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Medical Mycology*. 49(8):785–98.
- **Riera, FO., Caeiro, JP., Denning, DW.** 2018. Burden of serious fungal infections in Argentina. *Journal of Fungi*. 4(2):1–11.
- **Lockhart, SR., Guarner, J.** 2019. Emerging and reemerging fungal infections. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 36(3):177–81. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2019.04.010>

