

# Prevalencia de la infección por *Paracoccidioides brasiliensis* e *Histoplasma capsulatum* en agricultores del “Caserío La Entrada”. Estado Aragua. Venezuela.

*Prevalence of Paracoccidioides brasiliensis and Histoplasma capsulatum infection in agricultural workers from the “Caserío La Entrada”. State of Aragua. Venezuela.*

Johana Mota <sup>1</sup>, Ana Pavillard <sup>2</sup>, Rosa Pérez <sup>3</sup>, Luis Pérez-Ybarra <sup>4</sup>, & Juan Luis-León<sup>3,5</sup>

## Resumen

La paracoccidioidomycosis es una de las micosis sistémicas más frecuente en Venezuela. Su agente etiológico es *Paracoccidioides brasiliensis*. Investigaciones previas, sugieren que en el Municipio Tovar del estado Aragua (Venezuela) existen zonas endémicas para *Paracoccidioides brasiliensis* en las que los agricultores están ocupacionalmente expuestos. Además, han sido descritas algunas áreas endémicas comunes para *Paracoccidioides brasiliensis* y *Histoplasma capsulatum*. En consecuencia, se determinó la prevalencia de la infección por ambos hongos en 131 agricultores del “Caserío La Entrada” (Municipio Tovar), mediante la intradermoreacción a la paracoccidioidina e histoplasmina. La prevalencia fue 90,1% para *Paracoccidioides brasiliensis* y 72,5% para *Histoplasma capsulatum*, encontrándose copositividades en 88 agricultores (67%). No se encontró asociación estadísticamente significativa ( $p=0,186$ ) entre las intradermopositividades. La frecuencia de infección por *Paracoccidioides brasiliensis* y/o *Histoplasma capsulatum* resultó independiente de la edad, sexo y del tiempo laborando en la agricultura. Altos porcentajes de intradermopositividades fueron encontrados en menores de 10 años de edad (paracoccidioidina: 89,3%; histoplasmina: 75%) y en aquellos que tenían menos de un año como agricultores (paracoccidioidina: 85,4%; histoplasmina: 65,9%). Los hallazgos obtenidos sugieren que en el área geográfica estudiada coexisten *Paracoccidioides brasiliensis* y *Histoplasma capsulatum*. Además, que la infección ocurre rápida y tempranamente en la vida de estos individuos, permitiendo inferir que la endemidad de estos microorganismos y el riesgo de contraer la infección son elevados en los trabajadores agrícolas.

**Palabras claves:** Paracoccidioidomycosis, Histoplasmina, Riesgos Laborales, Factores de Riesgo.

## Abstract

The paracoccidioidomycosis is one of the more frequent systemic mycosis in Venezuela. Its etiologic agent is *Paracoccidioides brasiliensis*. Previous investigations, suggest the existence of endemic zones for *Paracoccidioides brasiliensis* in which the farmers are occupationally exposed in the Tovar Municipality of the Aragua state (Venezuela). In addition, some common endemic areas for *Paracoccidioides brasiliensis* and *Histoplasma capsulatum* have been described. Consequently, the prevalence of the infection by both fungi was determined in 131 farmers from the “Caserío La Entrada” (Tovar Municipality), by means of the intradermoreaction to paracoccidioidin and histoplasmin. The prevalence was 90.1% for *Paracoccidioides brasiliensis* and 72.5% for *Histoplasma capsulatum*, being the skin reactivity positive for both antigens in 88 farmers (67%). Association was not statistically significant ( $p=0,186$ ) among the skin reactivities. The frequency of infection by *Paracoccidioides brasiliensis* and/or *Histoplasma capsulatum* was independent from age, sex and time working in farms. High percentages of skin reactivity were found in individuals under 10 years of age (paracoccidioidin: 89.3%; histoplasmin: 75%) and in people working as farmers less than one year (paracoccidioidin: 85.4%; histoplasmin: 65.9%). Findings suggest that there is a coexistence of *Paracoccidioides brasiliensis* and *Histoplasma capsulatum* in the studied geographic area. In addition, the infection occurs fast and early in the life of these individuals, allowing to infer that those microorganisms are endemic and the risk of contracting the infection are elevated in the farmers.

**Keywords:** Paracoccidioidomycosis, Histoplasmin, Occupational Risks, Risks Factors.

<sup>1</sup> Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud, Sede Aragua. Departamento Socioepidemiológico. Maracay. Estado Aragua. Venezuela.

<sup>2</sup> Profesional de ejercicio libre.

<sup>3</sup> Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud, Sede Aragua. Departamento de Microbiología. Maracay. Estado Aragua. Venezuela.

<sup>4</sup> Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud, Sede Aragua. Departamento de Ciencias Básicas. Maracay. Estado Aragua. Venezuela.

<sup>5</sup> Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud, Sede Aragua. Maracay. Estado Aragua. Venezuela  
juanluisleon@gmail.com

## Introducción

La paracoccidioidomycosis (PCM) es una micosis de curso subagudo o crónico, cuyo agente etiológico es un hongo denominado *Paracoccidioides brasiliensis* (*P. brasiliensis*), caracterizado por presentar dimorfismo térmico. La infección compromete inicialmente al pulmón, produciendo enfermedad pulmonar primaria, a menudo asintomática, o puede extenderse a la mucosa nasofaríngea y ganglios linfáticos. En algunos casos puede manifestarse en piel, o diseminarse, afectando múltiples órganos y sistemas, entre los que figuran el bazo, hígado, riñón, glándulas suprarrenales, huesos y sistema nervioso. Las manifestaciones predominantes de las situaciones planteadas ha permitido establecer una clasificación que puede ser usada para conocer la frecuencia de las diversas formas clínicas de esta micosis (Bastardo, 1996; Arenas, 2003; Restrepo, 2003a; Rezusta, Gil, Rubio & Revillo, 2006).

La distribución geográfica de *P. brasiliensis* está limitada por los Trópicos de Cáncer y de Capricornio. La zona donde se presenta el hongo se conoce como "reservárea". Este término se le atribuye a Borelli (1964) para indicar las áreas de la naturaleza donde vive *P. brasiliensis* y donde se puede adquirir la infección. La zona "reservárea" de PCM se caracteriza por ubicarse entre los 30o de latitud Sur y 34o de latitud Norte, con precipitación pluvial de 500 a 2000 mm y altitud de 500 a 2000 metros, temperatura media de 14-18 a 23-30 oC y la presencia de ríos o corrientes de agua en la zona. Se ha señalado, que el hábitat o reservorio del hongo es el suelo, siempre que existan características geográficas y condiciones climáticas como las descritas, además de ser rico en sustancias orgánicas y tener un pH ácido (Bastardo, 1996; Serrano & Novoa-Montero, 2001; Arenas, 2003; Restrepo, 2003a).

La patología en referencia se encuentra restringida a América Latina, siendo una de las micosis sistémicas profundas más importantes de la región, principalmente de las zonas húmedas tropicales y semitropicales de Latinoamérica, desde México hasta la confluencia de los ríos Paraná y Uruguay (Serrano & Novoa-Montero, 2001; Arenas, 2003; Restrepo, 2003a). En Suramérica, la PCM es la micosis sistémica más prevalente y el mayor número de casos (80%) ha sido reportado en Brasil, aunque Venezuela, Colombia, Argentina, Uruguay, Ecuador, Paraguay y Perú también se encuentran entre los países con mayor endemicidad de esta patología (Serrano & Novoa-Montero, 2001; Arenas, 2003; Restrepo, 2003a). En Venezuela, es una de las micosis sistémicas más frecuente y los estados en los cuales

se han diagnosticado el mayor número de casos son: Carabobo, Lara, Monagas, Miranda y Aragua (Bastardo, 1996; Olivero, 1998; Serrano & Novoa-Montero, 2001; Reviákina, Panizo, Dolande & Maldonado, 2002; Olivero, Dominguez, Sánchez & Di-Liberti, 2007; Reviákina, Panizo, Dolande & Selgrad, 2007).

En las zonas endémicas de Latinoamérica se estima que el número de personas que se encuentran infectadas con *P. brasiliensis* es de aproximadamente 10 millones y alrededor de 2% pueden desarrollar la enfermedad (Rezusta, Gil, Rubio & Revillo, 2006). La incidencia de la PCM es difícil de calcular puesto que no es una patología de reporte obligatorio y adicionalmente, porque suele ser diagnosticada erróneamente. Igualmente, el hecho que se reconozca sólo la forma clínicamente manifiesta, la cual constituye una mínima parte de todos los infectados, suministra sólo una visión parcial del problema (Bastardo, 1996; Restrepo, 2003a).

El hábitat preciso de *P. brasiliensis*, en la naturaleza, es aún desconocido. Se cree que, en su fase micelial, el hongo se encuentra principalmente en el suelo de zonas tropicales y subtropicales. Se acepta que los micelios de este agente micótico es la forma infectante y se infiere que la infección ocurre por inhalación de esporas denominadas conidias. Estas partículas infectantes son producidas por el micelio a temperaturas menores de 26 °C y cuando son inhaladas por el hospedero, llegan a los alvéolos pulmonares y se establecen en ellos. Una vez dentro de los tejidos, el hongo puede ser destruido o multiplicarse al superar los mecanismos de inmunidad innata de las vías aéreas, produciendo una lesión primaria y adoptando la forma levaduriforme necesaria para que se establezca el proceso patológico (Bastardo, 1996; Maldonado, 2001; Arenas, 2003; Restrepo, 2003a; García, Hernández, Restrepo, Cano, Aristizábal, Bernardes, Dos Reis *et al.*, 2005).

Los individuos con la infección por el hongo en referencia, desarrollan un estado de hipersensibilidad retardada mediada por linfocitos T, la cual se evidencia mediante la aplicación de la prueba intradérmica a la paracoccidioidina. La inyección intradérmica, desencadena la formación de una pápula o induración. El antígeno mencionado es un polisacárido obtenido de la fase levaduriforme de *P. brasiliensis* y la prueba intradérmica fue estandarizada por Fava-Netto & Raphael (1961) en Brasil. La intradermorreacción a la paracoccidioidina ha demostrado ser muy útil en investigaciones orientadas al estudio de la epidemiología de esta micosis (Cavallo, Díaz, Jiménez, Jiménez, Katirae & Rojas, 2002;

Kalmar, Alencar, Alves, Pang, Del Negro, Camargo & Shikanai-Yasuda, 2004; Cermeño, Cermeño, Hernández, Godoy, Cermeño, Cabello, Orellán et al, 2005; Ferrer & Cuenca, 2005).

Los estudios enfocados en conocer la epidemiología de *P. brasiliensis* son de gran utilidad para que los organismos de salud desarrollen medidas de control, destinadas a reducir la incidencia de la patología micótica en referencia e iniciar programas de vigilancia epidemiológica y de salud, con el objeto de detectar casos precoces de la enfermedad y así administrarles el tratamiento adecuado. Estudios previos han demostrado la importancia de un diagnóstico temprano de PCM, para evitar consecuencias o complicaciones letales para el individuo (Olivero, Dominguez, Sánchez & Di-Liberti, 2007).

En este sentido, diversos autores (Tobón, Agudelo, Osorio, Álvarez, Arango, Cano & Restrepo, 2003) afirman que, usualmente el paciente con PCM es referido tardíamente a un laboratorio especializado para su estudio, cuando han transcurrido varios meses, incluso años, de haber comenzado la enfermedad y ésta ha progresado en el parénquima pulmonar. Por este motivo, cuando se realiza el diagnóstico etiológico, ya existe fibrosis en dicho órgano y se incrementa el riesgo de diseminación hematogénea a múltiples órganos y sistemas. Estos aspectos indican la necesidad de promover las investigaciones sobre la infección y enfermedad ocasionada por *P. brasiliensis* en las áreas con características ambientales propicias para el desarrollo del hongo y en poblaciones con alto riesgo de adquirirlas.

Aunado a lo expuesto y a pesar del significativo esfuerzo llevado a cabo por los Grupos de Trabajo en Micología, creados a partir de 1985, en diversas parte de Venezuela, los cuales han contribuido significativamente tanto a la casuística como al conocimiento de la importancia de las micosis como problema de salud, el hecho que la PCM no se encuentra incorporada como enfermedad de denuncia obligatoria, contribuye al subregistro que se tiene de esta patología micótica (Olivero, Dominguez, Sánchez & Di-Liberti, 2007).

*P. brasiliensis* causa enfermedad con mayor frecuencia en los hombres que en las mujeres, en proporción de 15:1 o mayor (>50:1) en ciertos países, tales como Colombia, Venezuela y Argentina. Sin embargo, los estudios llevados a cabo mediante la aplicación de la prueba cutánea han revelado una reactividad comparable en ambos sexos, lo que sugiere un nivel de exposición

similar e indica que tanto los hombres como las mujeres se infectan por igual pero que éstas últimas logran dominar el proceso infeccioso más efectivamente que los hombres, probablemente por el efecto protector de las hormonas femeninas (Severo, Roesch, Oliveira, Rocha & Londero, 1998; Restrepo, 2003a).

Diversos estudios epidemiológicos orientados a determinar la prevalencia de la infección (Silva-Vergara & Martínez, 1998; Cavallo et al. 2002; 2003; Cermeño, Hernández, Cermeño, Godoy, Cermeño, Orellán, Cabello et al, 2004; Ferrer & Cuenca, 2005; Fornajeiro, Ferrarezi, Takahachi & Svidzinski, 2005) y los reportes de la casuística de casos diagnosticados con PCM, en países considerados endémicos para esta micosis (Blotta, Mamoni, Oliveira, Nouer, Papaiordanou, Goveia & Pires, 1999; Coutinho, Da Silva, Lazera, Petri, Magalhães de Oliveira, Sabroza & Wanke, 2002; Olivero, Dominguez, Sánchez & Di-Liberti, 2007), han determinado que el desarrollo de actividades agrícolas constituye un factor de riesgo ocupacional para adquirir la infección y desarrollar la enfermedad ocasionada por *P. brasiliensis*.

La PCM es una entidad clínica escasamente estudiada a nivel nacional y su epidemiología no está definida, por lo cual la prevalencia de la infección se conoce muy poco a pesar de ser la micosis sistémica profunda más frecuente en Venezuela. Los estados considerados mayormente endémicos cuentan con áreas que exhiben características bioclimáticas, topográficas y de vegetación que constituyen condiciones excelentes para el crecimiento de *P. brasiliensis* y que favorecen, por lo tanto, la infección por este agente micótico. En el estado Aragua, esta entidad clínica ha sido poco investigada a pesar de ser uno de los estados del país considerados como endémicos, ya que en el mismo, se encuentran zonas que por su ubicación geográfica y características climáticas, presentan condiciones compatibles y favorables para el crecimiento y circulación de *P. brasiliensis*.

Con base a un caso índice, correspondiente a un agricultor de 49 años de edad, dedicado desde hacía 30 años a ese oficio en el sector agrícola conocido como Mesa de Paya (Municipio Tovar, Estado Aragua), y dado que en el Municipio Tovar existen zonas agrícolas que poseen las condiciones óptimas para el crecimiento y diseminación de *P. brasiliensis*, Ferrer & Cuenca (2005), realizaron una investigación dirigida a determinar la prevalencia de la infección por este agente micótico,

a través de la aplicación de la prueba cutánea con paracoccidioidina, en agricultores de Mesa de Paya y de una zona cercana denominada Monte Oscuro. Los hallazgos obtenidos revelaron positivities de 40 y 75% respectivamente, observándose un claro incremento de la intradermopositividad con la edad y el tiempo dedicado a las labores agrícolas; aunque, no se encontraron diferencias con respecto al sexo de los agricultores incluidos en la investigación y los porcentajes de positivities obtenidos.

Los resultados, resaltan el valor que tiene determinar la procedencia de los casos índice, además de la ocupación de éstos y de las características geográficas y climáticas de las zonas donde realizan sus labores, para identificar zonas endémicas donde circula *P. brasiliensis*, en las que los agricultores están particularmente expuestos y a riesgo de adquirir la infección.

Otro aspecto a tener en cuenta, es que ha sido reportado que algunas áreas endémicas en Latinoamérica para *P. brasiliensis* y *Histoplasma capsulatum* (*H. capsulatum*) pueden coincidir, tal y como ocurre en la Región Central de Venezuela, entre las que figura el estado Aragua. Este hongo es el agente etiológico de la histoplasmosis, la cual es una enfermedad granulomatosa, en ocasiones sistémica, que afecta primariamente el pulmón y es considerada como la micosis respiratoria más frecuente en el mundo (Panizo, Dolande, Reviákina & Maldonado, 2001; Arenas, 2003; Restrepo, 2003b). Las áreas endémicas más importantes se sitúan en el continente americano y africano, donde se calculan 200.000 casos nuevos al año (Arenas, 2003). Esta micosis se adquiere por inhalación de las partículas infectantes (microconidias) producidas por el hongo en su hábitat natural y en el suelo, especialmente si está contaminado con excrementos de aves y murciélagos. Las microconidias infectantes son transportadas por el aire, hecho que se produce al remover la materia orgánica depositada en el suelo por las aves de corral, pájaros y murciélagos.

El desarrollo de *H. capsulatum* está favorecido por condiciones climáticas, tales como humedad, temperatura media de 22 – 29 °C y precipitación anual aproximada de 1000 – 1200 mm. Esta patología micótica según sus manifestaciones clínicas, se clasifica en histoplasmosis aguda primaria o epidémica, histoplasmosis diseminada progresiva y la forma pulmonar crónica. Además, se conocen ciertas formas residuales como el histoplasmosis y la fibrosis mediastinal. La histoplasmosis aguda es la forma más frecuente en los residentes

de áreas endémicas, la cual, en personas inmunocompetentes suele ser asintomática y es detectada a través de la prueba intradérmica de hipersensibilidad retardada con histoplasmina y por calcificaciones residuales en el pulmón u otros órganos. La enfermedad tiene relación con la exposición a gran número de microconidias y se ha considerado un factor de riesgo ocupacional en agricultores, cuidadores de aves de corral, mineros y arqueólogos. Asimismo, en las personas aficionadas a la exploración de cavernas (Panizo, Dolande, Reviákina & Maldonado, 2001; Arenas, 2003; Restrepo, 2003b).

Adicionalmente, las personas previamente infectadas con *H. capsulatum* pueden dar intradermoreacciones positivas a la paracoccidioidina, por lo que en estos casos una reacción positiva frente a estos dos antígenos no puede ser específicamente atribuida a la infección por *P. brasiliensis* o *H. capsulatum* (Bastardo, 1996; Kalmar, Alencar, Alves, Pang, Del Negro, Camargo & Shikanai-Yasuda, 2004; Cermeño, Hernández, Cermeño, Godoy, Cermeño, Orellán, Cabello et al, 2004). Por consiguiente, la realización de estudios epidemiológicos a través de la prueba intradérmica y mediante la aplicación exclusiva de la paracoccidioidina, podría generar una sobreestimación de la prevalencia de la infección causada por *P. brasiliensis* y en consecuencia, no se tendría una estimación fiel de la endemidad del citado agente patógeno en una determinada área geográfica.

En tal sentido, se llevó a cabo un estudio con el propósito de obtener información sobre la prevalencia de la infección por *P. brasiliensis* y *H. capsulatum* en agricultores del “Caserío La Entrada” ubicado en el Municipio Tovar del estado Aragua, mediante la aplicación simultánea de pruebas intradérmicas con paracoccidioidina e histoplasmina.

## Materiales y Métodos

### Población y Muestra

De acuerdo a los registros realizados en el Ambulatorio del “Caserío La Entrada”, la población de agricultores es de aproximadamente 200 personas de ambos sexos. El tamaño de la muestra se calculó según metodología previamente establecida para estudios dirigidos a determinar parámetros, tales como frecuencias y proporciones en poblaciones finitas (Pita Fernández, 1996). Para ello, se aplicó la siguiente fórmula:

$$N = \text{Total de la población}$$

$$Z_{\alpha/2} = 1,962 \text{ (para un nivel de confianza de 95\%)}$$

$p$  = proporción esperada ( $60,8\% = 0,608$ , teniendo como referencia los resultados obtenidos por Ferrer & Cuenca, 2005)

$$q = 1 - p \text{ (en este caso } 1 - 0,608 = 0,392)$$

$d$  = error máximo admisible [en este caso  $5\%$  ( $0,05$ ), es decir, que la frecuencia encontrada no varíe más de un  $5\%$  con respecto al de la población]

La muestra fue de 131 agricultores. La selección de la muestra se basó en los criterios correspondientes al tipo de muestreo no probabilístico de voluntarios, es decir, se conformó con aquellas personas dedicadas a labores agrícolas que decidieron por voluntad propia participar en la investigación. Con base a lo expuesto y respetando las normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki en 2004, se solicitó el consentimiento informado a todas las personas adultas que fueron incluidas en el estudio o a sus representantes legales si el participante era menor de edad. No se incluyeron mujeres embarazadas en la investigación.

#### Técnicas e instrumentos de recolección de datos:

La información se obtuvo mediante una encuesta realizada a los agricultores, destinada a conocer la edad, sexo, ocupación, tiempo dedicado a las labores agrícolas y la presencia de signos y síntomas relacionados con la infección por *P. brasiliensis* y *Histoplasma capsulatum*.

#### Procedimiento experimental:

Los antígenos fúngicos utilizados en las pruebas intradérmicas fueron la paracoccidioidina, histoplasmina y candidina, este último para descartar posibles estados de anergia en los individuos estudiados. Todos los antígenos fueron gentilmente donados por el Instituto de Biomedicina (Caracas). Además, se incluyó la administración de un placebo constituido por solución salina fisiológica estéril ( $0,95\%$ ). La realización de las pruebas y lectura de las mismas, se llevó a cabo según procedimiento previamente descrito (Cavallaro et al, 2002; Kalmar et al, 2004; Cermeño et al., 2005; Ferrer & Cuenca, 2005). Para ello, se administró por vía intradérmica  $0,1\text{ml}$  de cada uno de los antígenos y placebo antes mencionados, mediante el uso de jeringas desechables de insulina de  $1\text{cc}$  de capacidad, previa antisepsia con alcohol isopropílico al  $70\%$ . La paracoccidioidina y la candidina se colocaron en la cara anterior del antebrazo derecho, mientras que la histoplasmina y el placebo se aplicaron en la cara anterior del antebrazo izquierdo. Las lecturas se realizaron a las 48 horas después de haber administrado los antígenos y la positividad o negatividad de la prueba se fundamentó en el siguiente

criterio: la prueba se consideró positiva si el promedio de los dos diámetros perpendiculares de la induración resultó igual o mayor a  $5\text{mm}$  y negativa si el diámetro promedio de la induración fue inferior a  $5\text{mm}$  o si se observó sólo eritema. Únicamente se incluyeron en el estudio aquellos agricultores que mostraron intradermorreacciones positivas a la candidina, no presentaron reacciones dérmicas a la administración del placebo y no refirieron antecedentes de aplicación de prueba intradérmica alguna.

#### Técnicas de análisis de datos:

Para el análisis de los datos se utilizó en la parte descriptiva, distribuciones de frecuencias absolutas y relativas. La asociación entre las intradermopositividades a la paracoccidioidina e histoplasmina, se determinó según procedimiento previamente reportado para evidenciar vinculaciones entre las infecciones ocasionadas por *P. brasiliensis* y *H. capsulatum*, evidenciadas a través de las respectivas pruebas cutáneas (Silva-Vergara & Martínez, 1998). El procedimiento consistió en la elaboración de una tabla de contingencia de  $2 \times 2$ , la cual se conformó en base a las distribuciones de los resultados obtenidos con las pruebas intradérmicas para ambos antígenos.

Las pruebas estadísticas que se utilizaron fueron la prueba Chi-Cuadrado, la prueba de Probabilidad Exacta de Fisher (prueba de dos colas) y la determinación del Odds Ratio (OR) (también denominado Riesgo Relativo Indirecto) y su intervalo de confianza al  $95\%$  [IC ( $95\%$ ) del OR]. El nivel de significación exigido en el estudio fue de  $\alpha = 0,05$ . Para ello se utilizó el programa estadístico *StatXact with Cytel Studio* versión 6.0.

#### Resultados

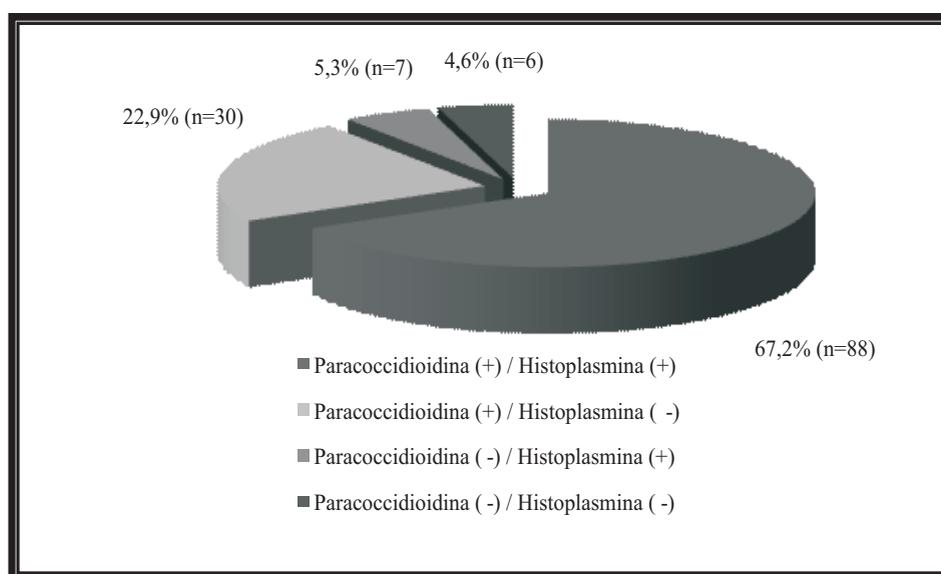
Los estudios iniciales fueron dirigidos a describir las características demográficas de la muestra poblacional de agricultores incluidos en la investigación. En este sentido, se encontró que  $21,4\%$  ( $n=28$ ) de los agricultores eran menores de 10 años,  $19,1\%$  ( $n=25$ ) tenían edades comprendidas entre 10 y 19 años,  $24,4\%$  ( $n=32$ ) presentaron edades que oscilaron entre 20 y 29 años,  $18,3\%$  ( $n=24$ ) exhibieron edades entre 30 y 39 años, mientras que los individuos cuyas edades se encontraban entre 40 y 49 años y aquellos con 50 años ó más representaron  $8,4\%$  ( $n=11$ ) cada uno. La distribución según el sexo de los agricultores reveló un ligero predominio del sexo masculino ( $56\%$ ;  $n=73$ ) sobre el femenino ( $44\%$ ;  $n=58$ ). Por otro lado, la mayoría de los agricultores tenían menos de un año dedicados a estas labores ( $31,3\%$ ;  $n=41$ ), mientras que  $22,9\%$  ( $n=30$ ) refirieron haber realizado este trabajo entre 1 y 5 años,  $16\%$  declararon haber ejercido como agricultores durante 6 a 10 años y el resto ( $29,8\%$ ;  $n=39$ ) se había

desempeñado en este oficio más de 10 años.

En la Figura N° 1 se muestra la distribución de las intradermorreacciones a la paracoccidioidina e histoplasmina en los agricultores objeto de la investigación. Es posible observar que 88 agricultores (67,2%) mostraron copositividad para las intradermorreacciones. Asimismo, 22,9% de los individuos (n=30) exhibieron intradermopositividad exclusiva a la paracoccidioidina, mientras que únicamente hubo intradermopositividad

específica a la histoplasmina en 7 agricultores (5,3%) y tan sólo 4,6% (n=6) de la muestra poblacional no presentó reacciones intradérmicas positivas para ninguno de los antígenos en referencia. Es necesario señalar que algunas de las copositividades puedan ser debidas a reacciones cruzadas entre ambos antígenos.

**Figura 1: Distribución de las intradermorreacciones a la paracoccidioidina e histoplasmina en agricultores del “Caserío La Entrada”. Municipio Tovar. Estado Aragua. Mayo 2007**



Fuente: Datos de la investigación, 2007.

Al analizar la asociación entre las intradermorreactividades a la paracoccidioidina e histoplasmina en las personas incluidas en el estudio, los resultados (Ver Tabla N° 1) permiten inferir que no existe asociación estadísticamente significativa entre las copositividades,

lo que refleja que los procesos de infección por ambos agentes micóticos son independientes uno del otro. Los hallazgos obtenidos, sugieren que *P. brasiliensis* y *H. capsulatum* coexisten en la zona geográfica donde se realizó el estudio.

**Tabla N° 1: Asociación entre las intradermorreactividades a la paracoccidioidina e histoplasmina en agricultores del “Caserío La Entrada”. Municipio Tovar. Estado Aragua. Mayo 2007**

Histoplasmina	Paracoccidioidina		Total
	Positiva	Negativa	
Positiva	88	7	95
Negativa	30	6	36
Total	118	13	131

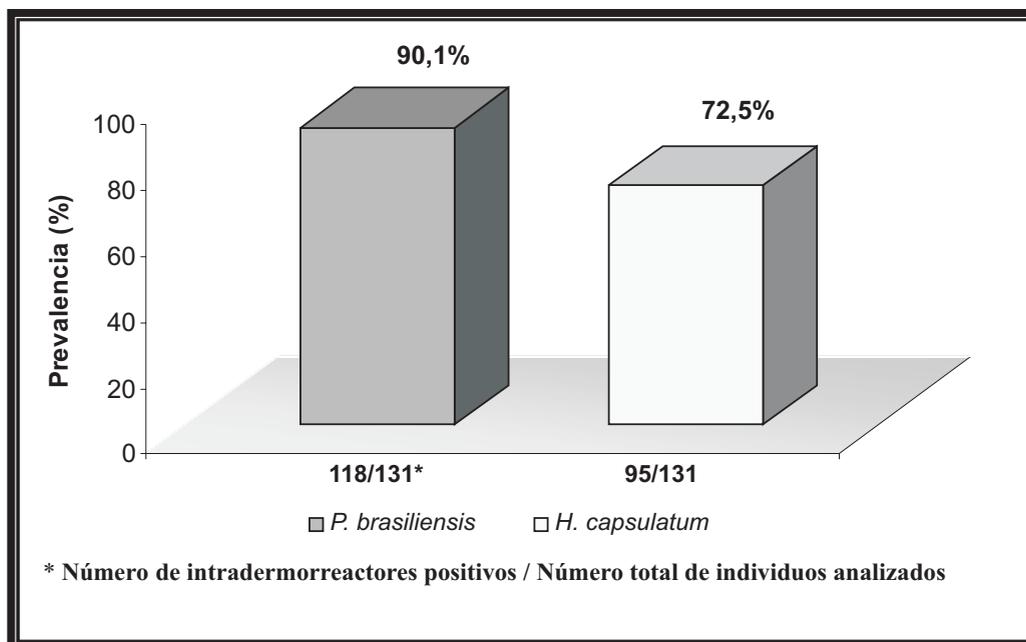
P = 0,186 (Prueba de Probabilidad Exacta de Fisher)  
 Odds Ratio (OR) = 2,514  
 IC (95%) del OR = [0,639 – 9,453]

Fuente: Datos de la investigación, 2007.

De acuerdo a esto, es posible estimar (Figura N° 2) que la prevalencia de la infección por *P. brasiliensis* podría alcanzar un valor que oscilaría alrededor de 90,1% (118 intradermorreactores positivos a la paracoccidioidina de un total de 131 agricultores a los que se les aplicó el

antígeno). De igual forma, la prevalencia de la infección por *H. capsulatum* podría llegar a cifras cercanas a 72,5% (95 intradermorreactores positivos a la histoplasmina de un total de 131 agricultores a los que se les realizó la prueba).

Figura N° 2: Prevalencia de la infección por *P. brasiliensis* y *H. capsulatum* en agricultores del “Caserío La Entrada”. Municipio Tovar. Estado Aragua. Mayo 2007

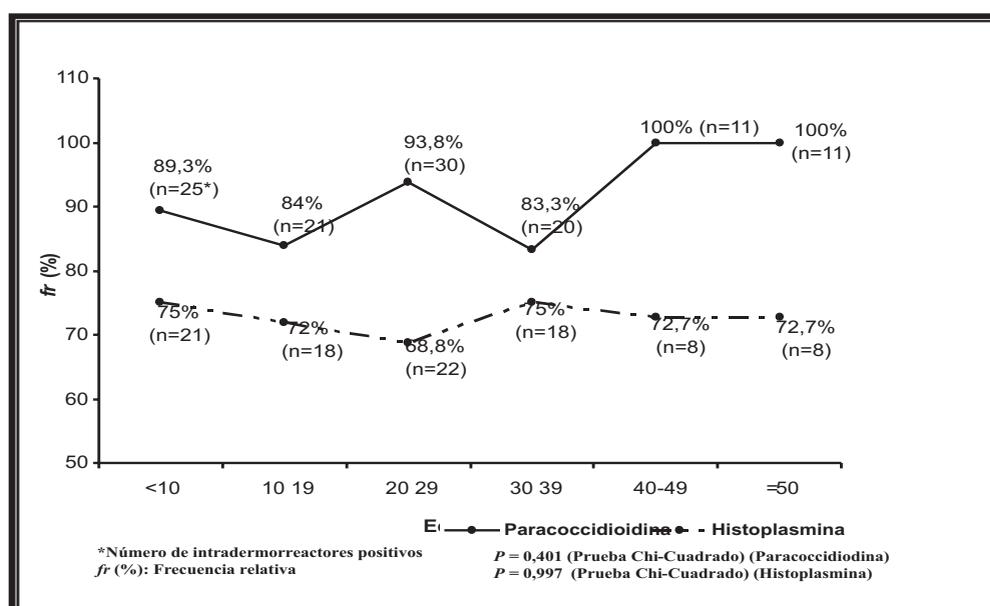


Fuente: Datos de la investigación, 2007.

En la Figura N° 3 se presenta la distribución según la edad de los intradermorreactores positivos a la paracoccidioidina y/o histoplasmina y permite observar que las intradermopositividades a la paracoccidioidina oscilaron entre 83,3 y 100% con un discreto incremento en los grupos de mayor longevidad, alcanzando 100% de positividad en los agricultores de 40 ó más años; mientras que en el caso de la histoplasmina estos porcentajes se mantuvieron relativamente constantes para cada uno de los

grupos etarios (rango: 68,8% - 75%). El análisis estadístico realizado para ambas intradermopositividades reveló que no hay diferencias estadísticamente significativas con respecto a los grupos de edades establecidos y tiende a sugerir que la probabilidad de adquirir la infección es la misma para cualquier edad. Es importante destacar, los altos porcentajes de intradermopositividades en los individuos cuyas edades eran menores de 10 años (paracoccidioidina: 89,3%; histoplasmina: 75%).

Figura N°3: Distribución según la edad de los intradermorreactores positivos a la paracoccidioidina y/o histoplasmina. “Caserío La Entrada”. Municipio Tovar. Estado Aragua. Mayo 2007

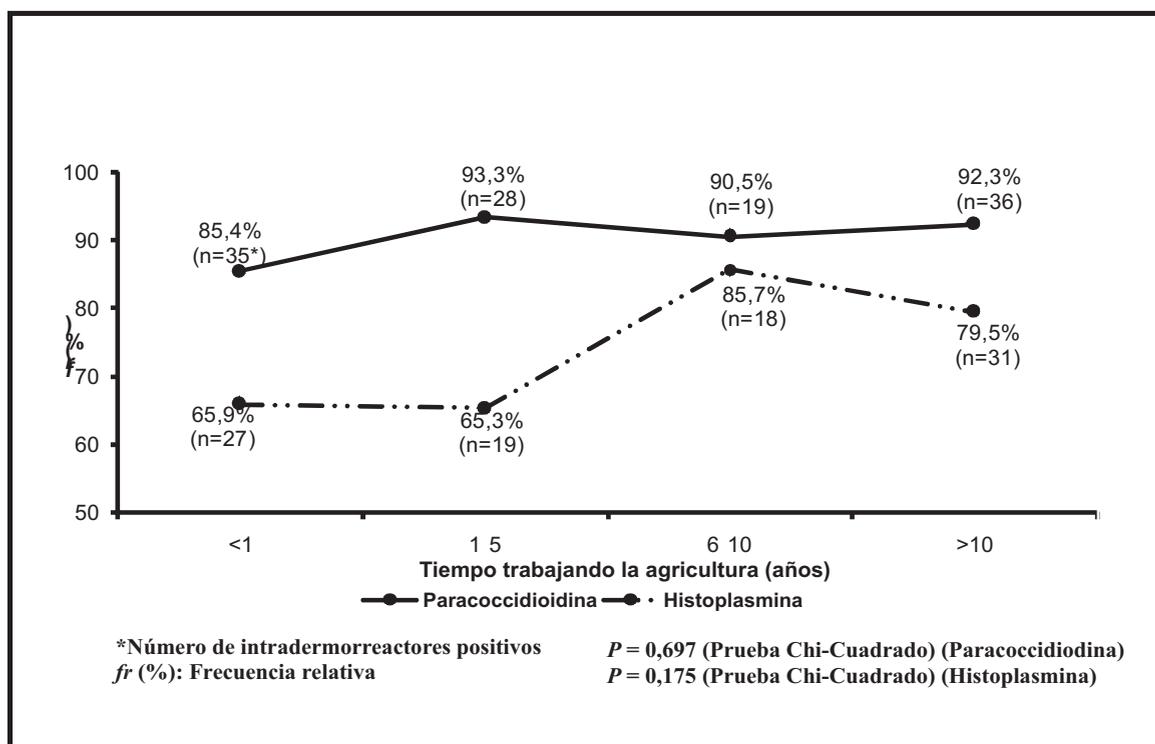


Fuente: Datos de la investigación, 2007.

Al determinar los porcentajes de intradermorreactores en la muestra poblacional distribuida según el tiempo practicando las labores agrícolas, los hallazgos (Figura N° 4) revelaron, en el caso de la paracoccidioidina, una relativa uniformidad para cada uno de los grupos descritos (rango: 85,4% - 93,3%). En los intradermorreactores a la histoplasmina, se observó un leve incremento de los porcentajes de positividad a medida que el tiempo trabajando en la agricultura se hacía mayor, alcanzando valores de 85,7% en los agricultores con 6 a 10 años y 79,5% en aquellos con más de 10 años (rango: 65,3% - 85,7%). El análisis estadístico realizado para ambas intradermopositivi-

dades, mostró que no hay diferencias estadísticamente significativas con respecto a los diversos grupos que se establecieron en relación al tiempo desempeñándose como agricultores, lo que sugiere que la adquisición de la infección es independiente del tiempo durante el cual los individuos han trabajado en la agricultura. Cabe resaltar, los altos porcentajes de intradermopositividades en las personas que tenían menos de un año ejerciendo el oficio en referencia (paracoccidioidina: 85,4%; histoplasmina: 65,9%). Los resultados antes descritos permiten suponer que la infección por estos agentes micóticos, ocurre rápida y tempranamente en la vida de los individuos expuestos.

**Figura N° 4: Distribución según la edad de los intradermorreactores positivos a la paracoccidioidina y/o histoplasmina. "Caserío La Entrada". Municipio Tovar. Estado Aragua. Mayo 2007**



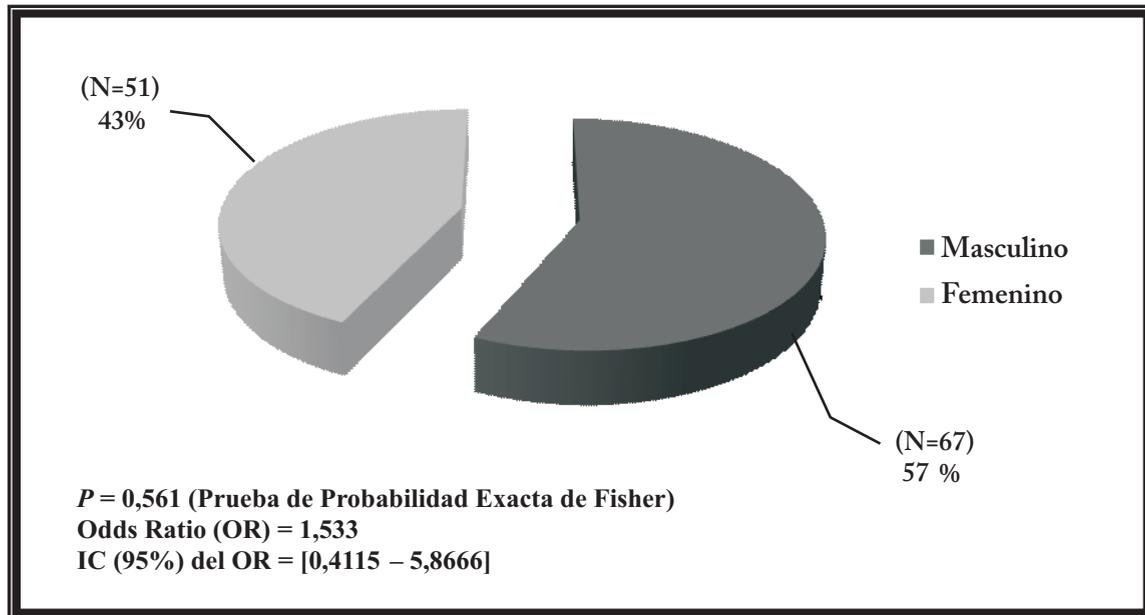
Fuente: Datos de la investigación, 2007.

Las Figuras N° 5 y N° 6 presentan respectivamente la distribución según el sexo de los intradermorreactores positivos a la paracoccidioidina y/o histoplasmina. Es posible evidenciar un ligero predominio del sexo masculino (paracoccidioidina: 57%; histoplasmina: 56%) sobre el femenino (paracoccidioidina: 43%; histoplasmina: 44%), no obstante, los análisis estadísticos sugieren que la probabilidad de infección por cualquiera de estos agentes micóticos no es afectada por el sexo de los individuos expuestos.

Respecto a los signos y síntomas referidos por los agricultores con intradermorreacciones positivas

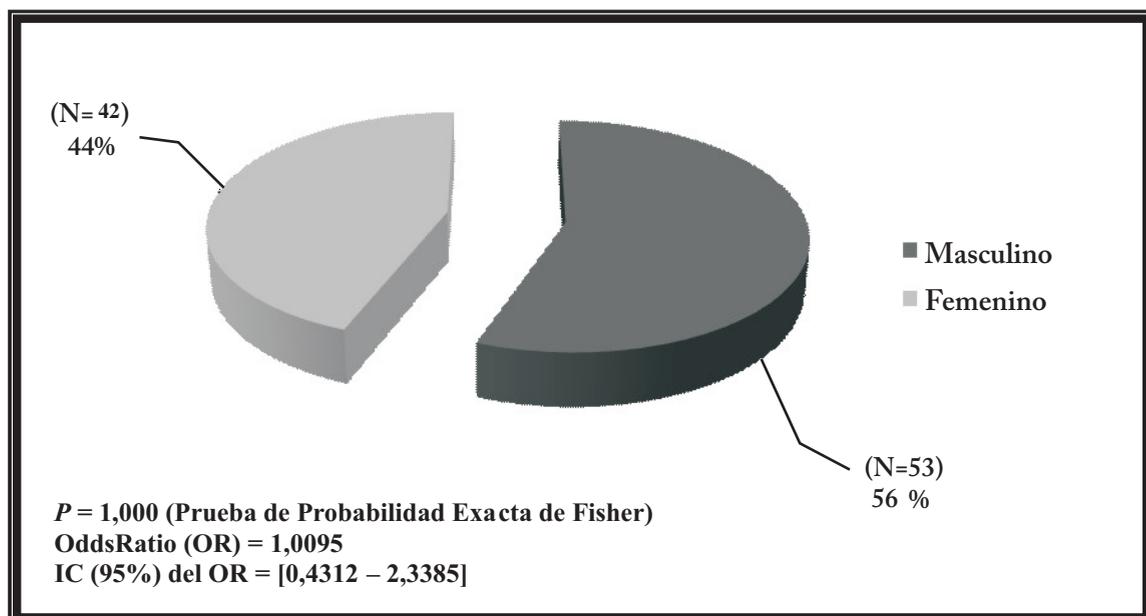
a la paracoccidioidina y/o histoplasmina, detectaron que una alta proporción de éstos (90,4%; 113 de 125), manifestaron antecedentes de signos y síntomas que se presentan tanto en la paracoccidioidinosis como en la histoplasmosis (ver Tabla N°2). Lo hallazgos obtenidos en este sentido, revelaron que entre los signos y síntomas que con mayor frecuencia fueron referidos, figuran los episodios de tos (46,4%), astenia (44,8%), expectoración (42,4%), anorexia (35,2%), disnea (24,8%), lesiones en la piel (24,8%), pérdida de peso (20%), odinofagia (17,6%) y lesiones en la boca (12,6%).

Figura 5: Distribución según el sexo de los intradermorreactores positivos a la paracoccidioidina. “Caserío La Entrada”. Municipio Tovar. Estado Aragua. Mayo 2007



Fuente: Datos de la investigación, 2007.

Figura 6: Distribución según el sexo de los intradermorreactores positivos a la histoplasmina. “Caserío La Entrada”. Municipio Tovar. Estado Aragua. Mayo 2007



Fuente: Datos de la investigación, 2007.

**Tabla N° 2: Signos y síntomas referidos por los agricultores con intradermoreacciones positivas a la paracoccidioidina y/o histoplasmina. “Caserío La Entrada”. Municipio Tovar. Estado Aragua. Mayo 2007**

Signos y Síntomas	fa	fr (%)
Episodios de tos	58	46,4
Astenia	56	44,8
Expectoración	53	42,4
Anorexia	44	35,2
Disnea	31	24,8
Lesiones en la piel	31	24,8
Pérdida de peso	25	20
Odinofagia	22	17,6
Lesiones en la boca	16	12,8
Hemoptisis	7	5,6
Lesiones en la nariz	6	4,8

**fa:** Frecuencia absoluta (N° de agricultores que refirieron el signo ó síntoma)

**fr:** Frecuencia relativa [calculada en relación al total de agricultores (n= 125) con intradermoreacciones positivas]

**Fuente:** Datos de la investigación, 2007.

## Discusión

Los resultados revelan que en áreas endémicas para *P. brasiliensis*, el desempeñarse en las labores agrícolas juega un papel importante en la adquisición de la infección ocasionada por este hongo, en vista de los altos niveles de prevalencia, determinados mediante las intradermoreactividades a la paracoccidioidina en individuos con pruebas positivas o negativas a la histoplasmina, en la muestra poblacional objeto del estudio.

El hallazgo concuerda con lo reportado por diferentes investigadores quienes han realizado estudios tanto en Venezuela como en otras partes del mundo, dirigidos a determinar la prevalencia de la infección por el agente micótico antes mencionado en individuos de ambos sexo dedicados a la agricultura. En tales estudios, ha sido posible evidenciar que las actividades ligadas a la tierra tienden a favorecer la infección por el hongo citado (Silva-Vergara & Martínez, 1998; Cavallo et al, 2002; Cermeño et al, 2004, 2005; Ferrer & Cuenca, 2005).

Los registros orientados a establecer la casuística de casos diagnosticados con PCM, en países considerados endémicos para la micosis en referencia, han brindado evidencia, según la cual, la actividad agrícola constituye un factor de riesgo para adquirir la infección por *P. brasiliensis* (Blotta et al, 1999; Coutinho et al, 2002), conjuntamente con los resultados producto de esta investigación, apoyan la idea que los procesos de infección por ambos agentes micóticos son independientes uno del otro, lo que sugiere fuertemente que *P. brasiliensis* y *H. capsulatum* coexisten en la zona geográfica donde se realizó el estudio.

Dicha observación, concuerda con investigaciones previas, las cuales han evidenciado la existencia de áreas endémicas comunes a estos microorganismos patógenos, determinadas mediante la aplicación de pruebas intradérmicas con paracoccidioidina y histoplasmina, sin menoscabo que algunas de las copositividades puedan ser debidas a reacciones cruzadas entre estos antígenos (Zembruski, Bassanesi, Wagner & Severo, (1996); Kalmar et al, 2004; Cermeño et al, 2004, 2005).

Sin embargo, en la investigación desarrollada por Silva-Vergara & Martínez (1998) en Brasil, donde efectuaron un análisis de asociación similar entre las intradermopositividades a la paracoccidioidina y histoplasmina en cultivadores de café, encontraron una asociación estadísticamente significativa entre las intradermopositividades para ambos antígenos mostradas por las personas examinadas, concluyendo que la probabilidad de obtener una prueba cutánea positiva a la paracoccidioidina es seis veces mayor cuando ésta se realiza en personas que han sufrido infección previa por *H. capsulatum* y exhiban pruebas dérmicas positivas a la histoplasmina. No obstante, los investigadores mencionados refirieron que las copositividades entre estos antígenos, no necesariamente significan dependencia entre los resultados, por lo que sus hallazgos fueron explicados debido a la coexistencia de ambos agentes micóticos en la región objeto de la investigación.

Cabe destacar, que el estudio desarrollado por Silva-Vergara & Martínez (1998), demostró valores elevados y discretas variaciones en los porcentajes de las intradermopositividades obtenidas, cuando los individuos analizados fueron distribuidos por grupos de

edades, pero en contraste con los resultados derivados de la presente investigación, esos porcentajes fueron muy parecidos para ambos antígenos (oscilando alrededor de 50%). Este hallazgo, podría reflejar un grado de endemicidad elevado para ambos agentes micóticos y un riesgo similar de contraer la infección, por parte de la muestra poblacional estudiada en la zona donde se realizó la investigación, si esto es así, la probabilidad que se obtenga una reacción dérmica positiva a la paracoccidioidina en un individuo histoplasmina positivo y viceversa, sería alta.

Por otro lado, se estimó una alta prevalencia de la infección por *H. capsulatum* en los agricultores incluidos en el estudio. Tal y como se describió, este hongo dimorfo es el agente etiológico de la histoplasmosis, la cual se adquiere por inhalación de las microconidias infectantes producidas por el hongo en su hábitat natural y en el suelo, especialmente si está contaminado con excrementos de aves y murciélagos; por lo que se reitera que el desempeñarse en las labores agrícolas es considerado como factor de riesgo para la adquisición de la infección por este agente micótico (Panizo *et al*, 2001; Arenas, 2003; Restrepo, 2003b).

De allí que resulte importante destacar, que los agricultores que conformaron la muestra poblacional, declararon emplear como abono una mezcla de origen orgánica por ser de bajo costo, que contiene excrementos de gallina y es denominado “gallinaza”, lo que podría facilitar el crecimiento y diseminación de *H. capsulatum* y la transmisión de la infección por este hongo en los individuos que conformaron el grupo a investigar.

Los hallazgos derivados de esta investigación parecen indicar que la adquisición de la infección por *P. brasiliensis* y/o *H. capsulatum* en los agricultores del área geográfica donde se llevó a cabo el estudio, es independiente de la edad y del tiempo durante el cual estas personas se han desempeñado en el oficio mencionado. Estos resultados, conjuntamente con los altos porcentajes de intradermopositividades a la paracoccidioidina y/o histoplasmina, en individuos menores de 10 años de edad y en aquellos con menos de un año en las labores agrícolas, permitieron suponer que la infección por estos hongos, ocurre rápida y tempranamente en la vida de estos individuos. Ello podría sugerir, que los niveles de endemicidad de los microorganismos en referencia y de exposición por parte de esta muestra poblacional, son elevados en la zona donde ellos habitan y desempeñan las labores agrícolas.

Esta interpretación encuentra soporte en los hallazgos según los cuales los niveles de infección en

la población infantil es más alta en las áreas endémicas para *P. brasiliensis* y *H. capsulatum* (Bastardo, 1996). Asimismo, los casos de PCM infantil son más frecuentemente observados en zonas donde *P. brasiliensis* es endémico (Blotta *et al*, 1999). Evidencia adicional en este sentido, puede ser obtenida de la investigación previamente referida y realizada por Silva-Vergara & Martínez (1998), en la que éstos investigadores reportaron en un área endémica de PCM en Brasil, un alto porcentaje de intradermopositividad (50%) tanto a la paracoccidioidina como a la histoplasmina en niños menores de 10 años de edad.

No obstante, existen reportes previamente descritos los cuáles sustentan que la frecuencia de la infección por *P. brasiliensis* y/o *H. capsulatum* se incrementa con la edad de los individuos estudiados (Cermeño *et al*, 2005; Ferrer & Cuenca, 2005) y con el tiempo desempeñándose en las labores agrícolas (Ferrer & Cuenca, 2005). La discrepancia con respecto a los resultados, probablemente sea debida a poblaciones que difieran en cuanto al nivel de endemicidad de los microorganismos o a condiciones que favorezcan la adquisición de la infección.

De igual manera, fue posible evidenciar un ligero predominio del sexo masculino sobre el femenino con relación a la frecuencia de las intradermopositividades a la paracoccidioidina y/o histoplasmina. Sin embargo, los análisis estadísticos revelaron que la probabilidad de infección por cualquiera de estos agentes micóticos no es afectada por el sexo de los individuos expuestos. Lo citado concuerda con lo previamente reportado en diferentes investigaciones, en las cuales se ha determinado que en áreas endémicas *P. brasiliensis* afecta principalmente a personas que tienen contacto continuo con la tierra y los estudios con pruebas cutáneas de intradermoreacción a la paracoccidioidina, han revelado una reactividad comparable en ambos sexos, lo que implica una exposición similar (Bastardo, 1996; Blotta *et al*, 1999; Cavallo *et al*, 2002; Coutinho *et al*, 2002; Paniago *et al*, 2003; Ferrer & Cuenca, 2005; Rezusta, Gil, Rubio & Revillo, 2006). Asimismo, la evidencia epidemiológica coincide en que antes de la pubertad la histoplasmosis enfermedad afecta por igual a ambos sexo y en adultos predomina en el sexo masculino (3:1), pero en la histoplasmosis infección determinada por la intradermoreacción a la histoplasmina no se evidencian diferencias significativas en relación al sexo de las personas estudiadas (Arenas, 2003; Rezusta *et al*, 2006).

Adicionalmente, se encontró que una alta proporción de los agricultores intradermopositivos a la paracoccidioidina y/o histoplasmina, refirieron

antecedentes de signos y síntomas que son comunes más no específicos de ambas micosis. Cabe destacar, que aunque estos signos y síntomas no son específicos de estas micosis, sería importante, sobre la base de los resultados globales obtenidos en esta investigación, que toda aquella persona que esté habitando en la zona donde se realizó el estudio y declare algunos de estos signos y síntomas, le sea incorporado los exámenes correspondientes para descartar si existe la presencia de alguno de los dos agentes micóticos, es decir *P. brasiliensis* o *H. capsulatum*. En relación con estos resultados, el estudio anteriormente descrito y desarrollado por Cavallo et al (2002), evaluó los antecedentes de signos y síntomas en una comunidad predominantemente agrícola en la que reportaron una alta prevalencia de la infección por *P. brasiliensis*, determinada mediante la aplicación intradérmica de paracoccidioidina. En el citado estudio, 29% de los intradermorreactores positivos presentó síntomas inespecíficos relacionados con PCM.

Finalmente, es importante destacar, que dentro de las características demográficas de la muestra poblacional incluida en la misma, 29,8% (39 de 131) eran niños menores de 14 años de edad, de los cuales 21,4% (28 de 131) tenían edades inferiores a 10 años. De acuerdo a lo establecido en la legislación internacional a través del Convenio 10 de la Conferencia General de la Organización Internacional del Trabajo (OIT) realizada en 1921, la edad mínima permitida para trabajar en la agricultura es de 14 años. Cabe mencionar, que numerosos países, entre ellos Venezuela, han ratificado el Convenio en referencia. Esta edad ha sido reafirmada en la legislación venezolana tanto en la Ley Orgánica del Trabajo (LOT, 1997) en su artículo 247 como en la Ley Orgánica para la Protección del Niño y del Adolescente (LOPNA, 1998) en su artículo 96, los cuales prohíben el trabajo de menores que no hayan cumplido 14 años de edad. En este orden de ideas, la LOPNA (1998) en su artículo 112 establece que el trabajo rural realizado por adolescentes, con la anuencia del patrono, les otorga el carácter de trabajadores rurales, inclusive si este trabajo se realiza junto a su familia, independientemente de la denominación que se le atribuya.

Según estimaciones de la OIT, en el mundo existen más 200 millones de menores de 14 años de edad que trabajan en condiciones que vulneran sus derechos (Moreno, 2008). De ese número más de 132 millones de niños y niñas entre 5 y 14 años trabajan en la agricultura. Ellos representan el 70% de todos los niños que trabajan en el mundo y constituyen un grupo muy vulnerable debido a los peligros que entraña esta

actividad (Programa Internacional para la Erradicación del Trabajo Infantil / IPEC, de la OIT, 1992a).

La OIT entre otras organizaciones, han tratado de regular la edad para el trabajo de menores de edad como objetivo inmediato, sin perder la perspectiva de erradicar al trabajo infantil como condición para lograr el desarrollo social y que alcanza su mayor expresión de una problemática que definitivamente tiene como causa estructural a la pobreza. La eliminación del trabajo infantil, además de ser un fin en sí mismo, es también un instrumento poderoso para promover el desarrollo económico y humano, ya que permitirá mayor inversión en capital social, promover los ideales de un trabajo digno y decoroso para los familiares adultos y contribuir a mitigar la pobreza (Moreno, 2008).

El trabajo infantil en la agricultura tiene factores de riesgos laborales asociados dentro de los cuales se destacan: riesgos físicos, como la exposición durante largas jornadas de trabajo a temperaturas extremas (calor-frio), la exposición a ruido por la maquinaria utilizada; riesgos químicos debido a la manipulación de herbicidas y pesticidas; riesgos fisiológicos como el levantamiento de cargas y las posturas inadecuadas; biológicos como la exposición a virus, bacterias, parásitos y hongos así como a las mordeduras de serpientes, insectos u otros animales del campo; riesgos psicosociales tales como el estrés por la posible presión de trabajo a la que están expuestos para cumplir con actividades asignadas, la violencia en el trabajo no debería estar ausente ya que se labora con adultos que establecen una relación de dominación hacia los menores; riesgos mecánicos tales como accidentes con objetos punzocortantes o lesiones de aplastamiento por los vehículos utilizados entre otras (IPEC, 2007a). Es indudable, que los factores de riesgos asociados al trabajo agrícola antes mencionados desarrollan efectos en la salud que se pudieran describirse como accidentes y enfermedades ocupacionales. En este sentido, la agricultura presenta la más alta tasa de accidentes en menores trabajadores según los datos de organismos internacionales (Banerjee, 1995).

Por lo antes expuesto el problema no sólo radica en proteger a los niños de los riesgos laborales en la agricultura con instrumentos legales, sino tratar de eliminar en lo posible el trabajo infantil en menores de 14 años. Es evidente que el tiempo para lograrlo dependerá de la voluntad política y social de los gobiernos de los diferentes países del mundo, en especial en América Latina y el Caribe, en el entendido, que es un problema complejo y cuya solución debe ser abordada en forma

integral con respuestas específicas. Al respecto, la OIT considera que enfrentar el trabajo de los niños y niñas en la agricultura, especialmente aquel que reviste peligros y riesgos para su salud, educación e integridad es una cuestión urgente e inaplazable, indicando que las acciones deben incluir la aplicación efectiva de la ley vigente en los países para prohibir el trabajo en menores de edad, además, de la puesta en marcha de medidas de seguridad y programas de capacitación para quienes están en edad de trabajar. Con respecto a las soluciones estructurales los diferentes países deberán implementar medidas para eliminar en lo posible a la pobreza, ya que esta representa la raíz/causa fundamental del problema del menor trabajador. El tema de la educación es crucial para enfrentar el trabajo infantil en la agricultura, pues a pesar que muchos padres desean que sus hijos e hijas estudien, no pueden asumir los costos de la escolarización y optan por enviarlos al campo (IPEC, 1992b). Por ello es urgente que los gobiernos se esfuercen en garantizar que los menores tengan acceso total a una educación gratuita, de calidad y obligatoria tal cual como lo propone las Naciones

Unidas en la Declaración de los Objetivos de Desarrollo del Milenio (PNUD, 2000).

### Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento a la Dra. Mireya Mendoza (Instituto de Biomedicina, Caracas) por la receptividad y su generosidad en la donación de los antígenos empleados para la realización del presente trabajo. Asimismo, a la Dra. Haylén Camejo, Directora Municipal de Salud de CORPOSALUD - Municipio Tovar, al Dr. Ángel Melchor, Coordinador Epidemiológico y de Atención Integral, a Efrén Romero, Coordinador del Programa de Dermatología Sanitaria y a Lisbeth Escobar, enfermera del Ambulatorio Rural del "Caserío La Entrada", por todo el apoyo brindado. Igualmente, a todo el personal del Laboratorio de Diagnóstico Micológico (Universidad de Carabobo, Facultad de Ciencias de la Salud, Departamento de Microbiología, Sede Aragua) por la colaboración prestada a esta investigación.

### Referencias Bibliográficas

- Arenas, R. (2003). *Micología Médica Ilustrada*. 2 ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana.
- Banerjee, S. (1995). Child Labour in India: Present status (editorial). *Indian Pediatrics*, 32(4), 403-8.
- Bastardo, M. (1996). Paracoccidioidomicosis. En: M. Bastardo (Ed.), *Temas de Micología Médica* (pp. 171-186). Caracas: El Arca. Editores.
- Blotta, M., Mamoni, R., Oliveira, S., Nouer, S., Papaioordanou, P., Goveia, A. & Pires, Z. (1999). Endemic regions of paracoccidioidomycosis in Brazil: a clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region. *Am. J Trop Med Hyg*, 61(Suppl 3), 390-4.
- Borelli, D. (1964). Concepto de reservárea. La reducida reservárea de la paracoccidioidomicosis. *Dermat. Venez*, 4, 71-7.
- Cavallo, M., Díaz, A., Jiménez, M., Jiménez, R., Katirae, B. & Rojas, O. (2002). Estudio epidemiológico de la paracoccidioidomicosis en la comunidad de Guapa, Municipio Andrés Bello, estado Lara, Venezuela, octubre 2001- febrero 2002. *Rev. Soc. Ven. Microbiol*, 22(2), 1-12.
- Cermeño, J., Hernández, I., Cermeño, J., Godoy, G., Cermeño, J., Orellán, Y., Cabello, I. et al (2004). Epidemiological survey of histoplasmine and paracoccidioidine skin reactivity in an agricultural area in Bolívar state Venezuela. *Eur JEpidemiol*, 19(2), 189-93.
- Cermeño, J., Cermeño, J., Hernández, I., Godoy, G., Cermeño, J., Cabello, I., Orellán, Y. et al. (2005). Histoplasmine and paracoccidioidine epidemiological study in Upata, Bolívar state, Venezuela. *Tropical Medicine and International Health*, 10(3), 216-19.
- Coutinho, Z., Da Silva, D., Lazéra, M., Petri, V., Magalhães de Oliveira, L., Sabroza, P. & Wanke, B. (2002). Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995). *Cad. Saúde Pública*, 18(5), 1441-54.
- Fava-Netto, C. & Raphael, A. (1961). A reação intradérmica com polissacáride do *Paracoccidioides brasiliensis*, na blastomicose sul-americana. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, 31, 161-65.
- Ferrer, M. & Cuenca, Y. (2005). Respuesta celular al antígeno del hongo *Paracoccidioides*

## Referencias Bibliográficas

- brasiliensis* en agricultores de Mesa de Paya y Monte Oscuro, Municipio Tovar-Estado Aragua 2004-2005. Trabajo de Grado. Universidad de Carabobo, Maracay. Venezuela.
- Fornajeiro, N., Ferrarezi, M., Takahachi, G. & Svidzinski, T. (2005). Inquérito epidemiológico sobre a paracoccidiodomicose utilizando a gp43 em dois municípios do noroeste do Paraná, Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 38(2), 191-3.
- García, A., Hernández, O., Restrepo, A., Cano, L., Aristizábal, B., Bernardes, L., Dos Reis, E. et al (2005). Identificación de genes de *Paracoccidoides brasiliensis* durante la transición de conidia a levadura. *Rev. Biomed Inst Nac Salud*, 25 (suppl 1), 67-8.
- Kalmar, E., Alencar, F., Alves, F., Pang, L., Del Negro, G., Camargo, Z. & Shikanai-Yasuda, M. (2004). Paracoccidiodomycosis: an epidemiologic survey in a pediatric population from the Brazilian Amazon using skin tests. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 71(1), 82-6.
- Maldonado, B. (2001). Respuesta inmune en paracoccidiodomicosis. *Rev. Soc. Venez. Microbiol.*, 21(2), 54-61.
- Moreno C. (2008). Abolir el trabajo infantil es una condición para lograr el desarrollo social. La OIT y su búsqueda de la justicia social en las Américas. *Boletín Encuentros*, 8(9). Extraído el 05 de Marzo, 2009 de la siguiente dirección electrónica: <http://white.oit.org.pe/ipec/alcencuentros/interior.php?notCodigo=390>.
- Naciones Unidas. (2000). Objetivos de desarrollo del Milenio. Washington: PNUD. Extraído el 16 de marzo, 2009 de la siguiente dirección electrónica: <http://www.undp.org/spanish/mdg/basics.shtml>
- Olivero, R. (1998). Situación de las Micosis en el Estado Carabobo. Casuística 1992-1997. *Boletín Informativo Las Micosis en Venezuela*, 31-32, 10-8.
- Olivero, R., Dominguez, A., Sánchez, C. & Di-Liberti, D. (2007). Diagnóstico de paracoccidiodomicosis en el Laboratorio de Micología de la Universidad de Carabobo durante 14 años (1992-2005). *Rev. Soc. Venez. Microbiol.*, 27(1), 25-30.
- Organización Internacional del Trabajo (OIT). (1921). C10 Sobre la edad mínima (agricultura) 1921. Ginebra: OIT. Extraído el 11 de Junio, 2007 de la siguiente dirección electrónica: <http://www.ilo.org/ilolex/cgi-lex/convds.pl?C010>
- Organización Internacional del Trabajo. Programa Internacional para la Erradicación del Trabajo Infantil (IPEC). (1992a). *Día mundial contra el trabajo infantil. Agricultura libre de trabajo infantil: la cosecha futura*. (Folleto para maestros). Extraído el 07 de Marzo, 2009 de la siguiente dirección electrónica. <http://www.ilo.org/ipec/Campaignadvocacy/WDAACL/2008/lang--es/index.htm>
- Organización Internacional del Trabajo. Programa Internacional para la Erradicación del Trabajo Infantil (IPEC). (1992b). *Día mundial contra el trabajo infantil 2008*. La educación: la respuesta acertada al trabajo infantil. Extraído el 11 de Febrero, 2009 de la siguiente dirección electrónica. <http://www.ilo.org/ipec/Campaignadvocacy/WDAACL/2008/lang--es/index.htm>
- Panizo, M., Dolande, M., Reviákina, V. & Maldonado, B. (2001). Histoplasmosis pulmonar asociada con visita a cuevas. Descripción de un brote epidémico y revisión de literatura. *Rev. Soc. Venez. Microbiol.*, 21(1), 1315-2556.
- Pita Fernández, S. (1996). Metodología de la Investigación. Determinación del tamaño muestral. Extraído el 02 de Febrero, 2007 de la siguiente dirección electrónica: <http://www.fisterra.com/mbe/investiga/9muestras/9muestras.asp>
- Organización Internacional del Trabajo. Programa Internacional para la Erradicación del Trabajo Infantil (IPEC). (1992b). *Día mundial contra el trabajo infantil 2008*. La educación: la respuesta acertada
- Restrepo, A. (2003a). Paracoccidiodomicosis. En: A. Restrepo, J. Robledo, E. Leiderman, M. Restrepo, D. Botero & V. Bedoya (Eds.),

## Referencias Bibliográficas

- Fundamentos de Medicina: Enfermedades Infecciosas*. 6 ed. (pp. 327-37). Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas. Autor.
- Restrepo, A. (2003b). Histoplasmosis. En: A. Restrepo, J. Robledo, E. Leiderman, M. Restrepo, D. Botero, V. Bedoya (Eds.), *Fundamentos de Medicina: Enfermedades Infecciosas*. 6 ed. (pp. 316-26). Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas. Autor.
- Reviákina, V., Panizo, M., Dolande, M. & Maldonado, B. (2002). Micosis profundas sistémicas: Casuística del Departamento de Micología del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" durante cinco años (1997-2001). *Rev. Soc. Ven. Microbiol*, 22(2), 164-8.
- Reviákina, V., Panizo, M., Dolande, M. & Selgrad, S. (2007). Diagnóstico inmunológico de las micosis sistémicas durante cinco años (2001-2006). *Rev. Soc. Ven.* 27(2), 112-9.
- Rezusta, A., Gil, J., Rubio, M. & Revillo, M. (2006). Micosis Importadas. En: Sociedad Española de *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*. Extraído el 23 de Marzo, 2007 de la siguiente dirección electrónica: [http://www.seimc.org/control/revi\\_Mico/Micoimpor.htm](http://www.seimc.org/control/revi_Mico/Micoimpor.htm)
- Serrano, J. & Novoa-Montero, D. (2001). Review on human mycoses in South America. *Rev. Soc. Ven. Microbiol*, 21(2), 67-6.
- Severo, L., Roesch, E., Oliveira, E., Rocha, M. & Londero, A. (1998). Paracoccidioidomycosis in women. *Rev Iberoam Micol*, 15(2), 88-9.
- Silva-Vergara, M., & Martínez, R. (1998). Inquérito epidemiológico com paracoccidoidina e histoplasmina em área agrícola de café em Ibiá, Minas Gerais, Brasil. *Rev Iberoam Micol*, 15(4), 294-7.
- Tobón, A., Agudelo, C., Osorio, M., Álvarez, D., Arango, M., Cano, L. & Restrepo, A. (2003). Residual pulmonary abnormalities in adult patients with chronic paracoccidioidomycosis: prolonged follow-up after itraconazole therapy. *Clin Infect Dis*, 37(7), 898-904.
- Venezuela. Congreso de la República. (1998). *Ley Orgánica para la Protección del Niño y del Adolescente*. Publicada en la Gaceta Oficial Extraordinaria N° 5.266, de fecha 02 de Octubre, 1998. Caracas: Imprenta Nacional
- Venezuela. Congreso de la República. (1997). *Ley Orgánica del Trabajo*. Publicada en la Gaceta Oficial Extraordinaria N° 5.152, de fecha 19 de Junio, 1997. Caracas: Imprenta Nacional
- Zembrzuski, M., Bassanesi, M., Wagner, L. & Severo, L. (1996). Inquérito intradérmico com histoplasmina e paracoccidoidina em duas regiões do Rio Grande do Sul. *Rev. Soc. Bras Med Trop*, 28, 1-3.

Fecha de recepción: 13 de marzo del 2009  
 Fecha aceptación: 20 de abril del 2009