



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACION EN INFECTOLOGÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS: CLÍNICA, EPIDEMIOLOGÍA Y TRATAMIENTO

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Infectología

Tutora: Sofía Mata-Essayag

Dawaher Dawaher, Jesus Elias

Caracas, agosto 2012

Dra Sofía Mata-Essayag

Tutora

Dr. Napoleón Guevara

Director del Curso de Especialización en Infectología

Dra. Jocays Caldera

Coordinadora del Curso de Especialización en Infectología

Dr. José Avilán

Asesor estadístico

DEDICATORIA

A mis padres por su apoyo incondicional desde el primer día de mi vida

A la tutora, Sofía Mata-Essayag por su paciencia y constancia para el desarrollo de este trabajo y por su sabio consejo.

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	7
Planteamiento y delimitación del problema	7
Justificación e importancia	9
Antecedentes	9
Marco teórico	11
Objetivos	21
MÉTODOS	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	26
REFERENCIAS	39
ANEXOS	46

RESUMEN

Paracoccidioidomicosis: Clínica, Epidemiología y Tratamiento

Jesus E. Dawaher. CI 15.082.013. Sexo Masculino.

E-mail: jedawaher@hotmail.com Telf. 04122399959 / 02122399959.

Dirección Avenida Francisco de Miranda, Residencias Don Manuel, Los Ruices,
Caracas. Médico Internista. Curso de Especialización en Infectología

Tutor Sofía Mata-Essayag. CI: 3.478.391 Sexo Femenino. E-mail:
somae50@hotmail.com Telf: 02126053635. Dirección Av Manuel Felipe Tovar, San
Bernardino, Caracas. MD MSc PhD

Objetivo: caracterizar desde el punto de vista clínico, epidemiológico y de tratamiento, los pacientes con diagnóstico de paracoccidioidomicosis evaluados en la Consulta Externa de la Sección de Micología Médica del IMT - UCV y procedentes de otros hospitales del área de la Gran Caracas, cuyas muestras fueron procesadas en dicha Sección, entre los años 2001-2011. Métodos: estudio descriptivo de registros, donde se tomaron en cuenta las historias de los pacientes con diagnóstico de paracoccidioidomicosis. Resultados: la relación hombre:mujer obtenida fue de 6,5:1, sólo el 29,16% de los pacientes tenían ocupaciones agrícolas. Los síntomas más frecuentes fueron tos (50%) y pérdida de peso (45,06%) y los signos más comunes fueron lesiones en orofaringe (53,6%) y adenopatías (27,2%). 7,65% cursaron concomitantemente con infección por VIH/SIDA, 5,61% con tuberculosis y 6,63% con histoplasmosis. En cuanto al diagnóstico, el examen directo fue positivo en 87,5% de los casos, el cultivo en el 62,90% y la serología en el 88,46%. La mortalidad general fue de 4,11%. Discusión: La paracoccidioidomicosis es una enfermedad que puede ocurrir en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos; tiende a observarse ahora con mayor frecuencia en los pacientes con SIDA. El número de casos entre los pacientes del sexo femenino ha aumentado. La investigación acerca del lugar de origen, de la procedencia y la ocupación del paciente es importante a la hora de plantearse el diagnóstico. Esto debe ser tomado en consideración en un país

endémico como el nuestro. Su diagnóstico es relativamente fácil en manos de personal entrenado.

Palabras clave: paracoccidioidomicosis, micosis endémica, *Paracoccidioides brasiliensis*.

ABSTRACT

Objective: characterize from the clinical, epidemiological and treatment point of view, patients with diagnosis of paracoccidioidomycosis, evaluated in the outpatient clinic at the Medical Mycology Section, IMT - UCV and from other hospitals in the Gran Caracas area, whose samples were processed in this institution, between the years 2001 - 2011. Methods: descriptive study of records, in which the history of patients with a diagnosis of paracoccidioidomycosis were taken into account. Results: the male:female ratio obtained was 6,5:1. 29,16% of patients had agricultural occupations. The most common symptoms were cough (50%) and weight loss (45,06%) and the most common signs were oropharyngeal lesions (53.6%) and adenopathy (27.2%). Concomitantly, 7.65% had HIV/AIDS infection, 5.61% tuberculosis and 6.63% histoplasmosis. Direct examination was positive in 87.5% of cases, culture in 62,90% and serology in 88,46%. Overall mortality was 4,11%. Discussion: paracoccidioidomycosis is a disease that can occur in immunocompetent and immunocompromised patients; currently it tends to appear more frequently in patients with AIDS. The number of cases among female patients has increased. Research on the place of birth, the origin and the occupation of the patient is important to consider in the diagnosis. This should be taken into consideration in an endemic country like ours. Its diagnosis is relatively easy in the hands of trained personnel.

Key words: paracoccidioidomycosis, endemic mycosis, *Paracoccidioides brasiliensis*.

INTRODUCCIÓN

La paracoccidioidomicosis es una enfermedad crónica, sistémica, granulomatosa, limitada a nuestro continente, endémica en nuestro país, producida por un hongo dimorfo (ya que se presenta en forma de levadura en los tejidos infectados a 37°C y en forma de moho en medios de cultivo a temperatura ambiente) denominado *Paracoccidioides brasiliensis*. Hasta hace pocos años era una entidad propia de personas que se dedicaban a la agricultura u otros trabajos del campo, sin embargo con las migraciones poblacionales a la ciudad, la tala forestal aledañas a las zonas urbanas y otros cambios ecológicos y climáticos, se está observando con mayor frecuencia en estas zonas.

Afecta principalmente los pulmones, la mucosa orofaríngea y el sistema macrofágico fijo. Es la micosis profunda más común en Latinoamérica, registrándose el 80% de los casos en Brasil, seguido por Venezuela y Colombia^(1,2,3). La reservárea del hongo está delimitada por características ecológicas particulares, sin embargo, el nicho en donde habita el hongo no se conoce.⁽⁴⁾

Se presenta con mayor frecuencia en hombres, en una proporción variable aproximada de hombre:mujer 10:1. Además se observa principalmente en la edad adulta y en pacientes que habitan en el medio rural, en contacto directo con la tierra.⁽⁵⁾

Las manifestaciones clínicas de esta entidad son variables, dependiendo de los órganos afectados: fiebre, tos, disnea, adenopatías, pérdida de peso, disfonía, úlceras en mucosa orofaríngea. El diagnóstico se basa en el hallazgo del hongo en los tejidos ya sea por examen directo, cultivo o estudios histopatológicos o por técnicas serológicas.

El tratamiento de elección es el itraconazol. Aunque se pueden utilizar otras alternativas como la anfotericina B y las sulfonamidas con altas tasas de éxito. En cualquiera de los casos, el tratamiento se da por tiempo prolongado.⁽¹⁾

Planteamiento y delimitación del problema

La paracoccidioidomicosis es una enfermedad restringida a la América Latina continental y actualmente en nuestro país, es una de las micosis endémicas más importantes. Existen pocos reportes acerca de la epidemiología, clínica y tratamiento de esta entidad en nuestro medio. Por otro lado, las manifestaciones clínicas y formas de presentación son diversas y se pueden confundir con otras enfermedades infecciosas y no infecciosas.^(3,6)

En Venezuela son pocos los autores que estudian la parte epidemiológica y clínica de esta micosis. Taronna et al en 1996, reportan una casuística de 268 pacientes, procedentes de diferentes hospitales de zonas endémicas de Venezuela y señalan información valiosa acerca de los factores de riesgo asociados, tales como el tabaquismo y el alcoholismo⁽⁷⁾. Aparte de este estudio, lo que se encuentra en la literatura son reportes de series de casos, contrario a lo que ocurre en la literatura brasileña y colombiana, en donde recientemente se han registrado revisiones con grandes casuísticas^(8,9).

Por otra parte, se ha observado la coexistencia de paracoccidioidomicosis con otras enfermedades infecciosas, tales como tuberculosis e histoplasmosis⁽¹⁻⁷⁾.

De tal manera que, estudiar los datos acerca de la epidemiología, clínica y tratamiento de esta entidad incide en una mayor comprensión de la misma, para el clínico. No es de denuncia obligatoria, razón por la cual no disponemos de una casuística confiable y actual.

Por todo lo anteriormente expuesto, se consideró realizar un estudio retrospectivo de los pacientes con paracoccidioidomicosis, provenientes de la consulta de la Sección de Micología Médica del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela y de la data recogida de diferentes centros hospitalarios del área de la Gran Caracas, cuyas muestras fueron procesadas en dicha sección para el diagnóstico de la enfermedad, y se formula el siguiente problema:

¿Cuáles son las características clínicas, epidemiológicas y del tratamiento recibido en pacientes con diagnóstico de paracoccidioidomicosis en la Sección de Micología Médica del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela, desde los años 2001 hasta 2011?

Justificación e importancia

La paracoccidioidomicosis es una micosis endémica frecuente en nuestro país, superada en número de casos, sólo por Brasil, anteriormente relacionada al medio rural. Es una patología con manifestaciones clínicas variadas que se está observando con mayor frecuencia en zonas urbanas y que presenta una alta tasa de curación una vez que se inicia el tratamiento adecuado y de forma precoz. Además, el diagnóstico es difícil de realizar debido a que nuestros clínicos no sospechan de su existencia. Por lo tanto, surge la necesidad de practicar estudios con miras a fomentar y enriquecer la data nacional, en vista de la falta de publicaciones acerca del tema en nuestro medio.

Por otro lado, el conocimiento de las micosis profundas en Venezuela es limitado, debido a que no son enfermedades de notificación obligatoria y la data existente es casi puramente anecdótica.

Con los adelantos técnicos de la medicina actual, los cuales prolongan la vida de los pacientes, trayendo como consecuencia la inmunosupresión causada por el uso de drogas citostáticas, esteroides, antibióticos de amplio espectro y terapias biológicas, además de trasplantes de órganos y el surgimiento del virus de inmunodeficiencia humana (VIH/SIDA). Todo esto aunado a los cambios ecológicos y climáticos que han modificado la epidemiología de las enfermedades infecciosas, particularmente en nuestro país, posterior a grandes desastres naturales que han ocurrido en las dos últimas décadas, donde se ha observado un aumento aparente en el número de casos de micosis profundas, entre las que se encuentra la paracoccidioidomicosis.

Por todo lo anteriormente mencionado, se decidió efectuar este trabajo para determinar la situación actual de esta micosis endémica, tratando de analizar un extenso número de casos.

Antecedentes

En Latinoamérica existen diversos trabajos a considerar sobre paracoccidioidomicosis, desde la revisión de Conti et al⁽⁶⁾ en 1979 sobre la situación en Uruguay, donde para el momento se describieron 48 casos, hasta la publicación de Torrado et al⁽⁸⁾ en Colombia en el año 2000, la cual se realizó para determinar la tasa de incidencia de la enfermedad. En 2012, Bellissimo et al⁽¹⁰⁾ al reportan, en un estudio de 1000 casos, las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad en una zona hiperendémica de Brasil.

En relación a este último país, Miranda et al⁽⁹⁾ en el 2003, presentaron un estudio clínico-epidemiológico de 422 casos en el estado de Mato Grosso (área altamente endémica en dicho país). La media de edad fue de 43,4 años y la proporción de hombre:mujer de 10:1. La forma crónica representó el 84,6% de los casos con lesiones orofaríngeas en 66,4%, disfonía en 31,4%) y tos en 50,7%.

En Venezuela, se encuentran los trabajos publicados por Rodríguez et al⁽¹¹⁾, y Benaim-Pinto⁽¹²⁾ en 1961, quienes describieron dos series de casos, en las cuales se encontró un predominio del sexo masculino, edades comprendidas entre los 30 y 50 años, predominancia de procedencia del medio rural y manifestaciones clínicas principalmente pulmonares y orales.

Román et al⁽³⁾ en 1986, reportan 25 pacientes con paracoccidioidomicosis en el estado Lara, entre los años 1974 y 1985, característicamente del sexo masculino (92%), de edad media y del medio rural, sin dar detalles acerca de los hallazgos clínicos.

Posteriormente, Pasquali et⁽²⁾ al describen la casuística en la consulta de micología del Hospital Universitario de Caracas, entre los años 1980 y 1990, precisándose un mayor número de casos que en los estudios mencionados, con características epidemiológicas muy semejantes a las anteriormente nombradas.

Es de destacar la revisión realizada por Taronna et al⁽⁷⁾ en el año 1996, de 268 casos de paracoccidioidomicosis obtenidos de las historias clínicas de los hospitales de las zonas endémicas en Venezuela entre 1979 y 1989. Encontraron una relación hombre:mujer 11:1, la prevalencia fue mayor entre el quinto y el sexto decenio de la vida, las formas crónicas pulmonar y/o mucocutánea fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes.

Más recientemente, Olivero et al⁽¹³⁾ en el año 2007, describen 97 casos de paracoccidioidomicosis en el Laboratorio de Micología de la Universidad de Carabobo entre 1992 y 2005, donde el 48,4% de los pacientes presentaron la forma crónica pulmonar y el 51,6% crónica multifocal. El diagnóstico serológico fue positivo en el 90,7% de los casos y fue confirmado por cultivo en el 96,9% de ellos.

Marco Teórico

Historia

El hongo fue descubierto por el brasileño Adolfo Lutz en 1908, el mismo junto con Splendore, realizaron un registro bastante completo de las características clínicas más relevantes de la enfermedad. En 1921 Pablo Negroni, estudia el miceto y demuestra su dimorfismo. Almeida en 1927, logra determinar que es una enfermedad diferente a la coccidioidomicosis. Almeida y Lacaz en 1928 designaron el nombre del hongo *Paracoccidioides brasiliensis*. Posteriormente se comienzan a reportar casos en toda América Latina: Argentina (Llambias y col. en 1930), Venezuela (primer caso descrito por O`Daly en 1937), México (González-Ochoa en 1950) y Colombia (Méndez en 1950)⁽¹⁾.

Epidemiología

La enfermedad ocurre en América Latina, donde es endémica desde Buenos Aires hasta México, en áreas con temperatura media anual entre 17 y 24°C, con pluviometría entre 400 y 800mm de lluvia anual y sin largos veranos ecológicos⁽⁴⁾; bosques húmedos y plantíos de café, tabaco, algodón y caña de azúcar. No existe

paracoccidioidomicosis en otras partes del mundo; sin embargo, se han descrito casos en Europa y otros países, en personas inmigrantes que después de haber vivido en la reservárea del hongo han migrado a dichos países. Se han registrado, en los últimos años, cambios notorios en la frecuencia, las características demográficas de la población afectada y la distribución geográfica; es posible que tales cambios se deban a la urbanización, deforestación, cambios en las áreas agrícolas y mejoría en el diagnóstico^(5,13).

La frecuencia real de la paracoccidioidomicosis se desconoce debido a los casos subclínicos. 80% de los pacientes son provenientes de Brasil (São Paulo, Río de Janeiro, Mato Grosso y Minas Gerais); seguidos a buena distancia por Venezuela y Colombia^(5,8).

En nuestro país, las áreas de mayor prevalencia de la enfermedad las encontramos en los estados atravesados por cadenas montañosas como la cordillera de los Andes, de la costa, Macizo Guayanés y la serranía de San Casimiro en el estado Falcón. Los estados donde se presentan con mayor frecuencia los casos son Aragua, Miranda, Carabobo, Distrito Federal, Monagas, Bolívar, Táchira, Lara, Trujillo y Portuguesa. Esta amplia distribución de la micosis a nivel nacional es clara evidencia de su endemidad⁽¹⁾.

Se sospecha que *Paracoccidioides brasiliensis* vive en el ambiente natural, sin que hasta ahora se haya podido confirmar su hábitat extrahumano; sin embargo, parece poco probable que el hongo pueda subsistir en el ambiente sin ayuda de un protector. La enfermedad es más frecuente en hombres entre los 30 y 50 años de edad, que trabajan o han trabajado en el medio rural, aunque también puede presentarse en mujeres, en una relación variable según diferentes autores: Arenas (México) 28:1; Restrepo (Colombia) 70:1 o Albornoz (Venezuela) 13:1. En todo caso, es mucho menos frecuente en mujeres^(8,14,15).

Se consideran factores predisponentes la depresión del sistema inmunitario, la desnutrición y procesos hormonales o fisiológicos. Suele asociarse con alcoholismo y tabaquismo. Los estudios que evalúan los tipos de HLA son contradictorios; el más reciente menciona que el alelo DRB1*11 es el más frecuente⁽⁵⁾.

Este padecimiento no se transmite de un ser humano a otro. Se desconoce la enfermedad en animales, aunque se ha aislado, entre otros, en el armadillo de nueve bandas (*Dasypus novemcinctus*), con distribución geográfica similar a la de la paracoccidioidomicosis en humanos⁽⁵⁾.

Etiopatogenia

El agente causal es el hongo dimorfo *Paracoccidioides brasiliensis*, perteneciente a la familia *Monilaceae*, clase *Hyphomycetes* y subphylum *Deuteromycotina*⁽¹⁶⁾; sin embargo, San Blas y su grupo los clasifican, según las pruebas moleculares, en el phylum *Ascomycota*, orden *Onygenales* y familia *Onygenaceae*⁽¹⁷⁾. Mediante el polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) se han demostrado, por lo menos, cinco variantes provenientes de diferentes áreas geográficas de Suramérica⁽¹⁶⁾.

Se acepta que la fuente de infección es exógena, pero se discute la puerta de entrada del microorganismo. Aunque originalmente se postuló la vía traumática (material vegetal contaminado), en la actualidad se acepta la vía inhalatoria. En el ambiente, el hongo produce micelios con conidios, que quizá funcionan como propágulos, y se inhalan hacia los pulmones, donde se transforman en la forma patógena (levaduriforme)⁽¹⁾.

La fase filamentosa tiene una pared externa fibrilar y una interna amorfa con predominio de β -glucanos y quitina. La transición a la forma parasitaria se induce por cambios en la temperatura *in vitro*, lo que resulta en modificaciones en la composición de la pared celular, principalmente la transformación de β a α -glucanos. El gen *Pb gapdh* y la proteína que codifica (glicerolfosfato-deshidrogenasa) tienen mayor expresión en la fase parasitaria levaduriforme y durante la transición de micelio a levadura, y viceversa^(1,15).

Los estrógenos de mamíferos (17- β -estradiol) inhiben la transformación de los elementos infectantes (fragmentos miceliales y conidias) hacia las levaduras de la forma tisular, lo que explica la mayor incidencia en hombres^(1,5,15).

Las levaduras miden de 10 a 60 μ de diámetro, expresan gemación múltiple y multinucleada. Los estudios ultraestructurales muestran una pared externa

electrodensa y fibrilar con gran cantidad de α -glucanos, y una pared interna más homogénea y menos densa con predominio de glucanos y quitina.

En la mayoría de los huéspedes sanos se origina una infección pulmonar primaria subclínica que se cura espontáneamente o puede pasar a un estado latente, cuya duración depende de la respuesta inmunitaria del huésped y la virulencia del parásito. Inicialmente hay alveolitis e infiltrados de macrófagos que pueden diseminar el microorganismo a todo el sistema macrofágico fijo. Se localiza predominantemente en los pulmones, los ganglios linfáticos y las glándulas suprarrenales⁽⁵⁾.

Inmunopatogenia

El antígeno Pb-1 de *P. brasiliensis*, un ácido glucoesfingolípido con un residuo terminal Galf, induce la respuesta inmunitaria primaria con producción inicial de IgM y posteriormente de IgG1, cuyos títulos disminuyen después de cinco meses de iniciar el tratamiento.

Predomina la respuesta tipo Th1 con la síntesis de citocinas que activan macrófagos y linfocitos T CD4+ y CD8+, además de la formación de granulomas compactos y control en la replicación del hongo. En las formas latentes el microorganismo puede persistir dentro del granuloma.⁽⁵⁾

Si la infección evoluciona a enfermedad, hay un viraje a respuesta Th2, con elevada actividad de linfocitos B, hipergammaglobulinemia dependiente de IgE anti gp43, disminución de linfocitos CD4+, elevación en la síntesis de IL-4 e IL-5, disminución de IL-12 relacionada con síntesis defectuosa de INF- γ , inmunosupresión, disminución de IL-2 y TNF- α , concentraciones eritrocitarias bajas de CR1 que afectan negativamente algunas fracciones del complemento (se relaciona con activación inapropiada de los leucocitos circulantes y eleva la concentración de complejos inmunitarios), elevada expresión de citocinas anti-inflamatorias (IL-10 y TGF-beta) en los ganglios linfáticos (sobre todo en las formas juveniles), elevación de IL-18, del receptor 1 del TNF soluble y de la molécula de adhesión intercelular soluble; la acidificación fagosómica de los monocitos se afecta gravemente en pacientes sin tratamiento, pero se recupera después de administrar el mismo. En los casos con

lesiones orales disminuye la expresión de la enzima sintetasa de óxido nítrico en las células gigantes multinucleadas y mononucleares. ⁽⁵⁾

En la piel se produce el INF- γ en diferentes células de granulomas bien organizados, y en los mal organizados se expresan la IL-5 e IL-10. Las células de Langerhans tienen dendritas irregulares y cortas en todos los tipos de granulomas, y en los granulomas organizados y mal organizados se encuentran en menores cantidades.

También se observa eosinofilia marcada en las formas juveniles y diseminadas de los adultos. ⁽⁵⁾

Clasificación clínica

Según el Coloquio Internacional en Paracoccidioidomicosis; Medellín, Colombia 1986. ⁽¹⁸⁾

- *Infección*

Personas con reacción intradérmica positiva, que aparentemente estuvieron en contacto con el miceto pero no padecieron los síntomas

- *Enfermedad*

- a. Forma aguda o sub-aguda (tipo juvenil): habitualmente grave con depresión de la respuesta inmune celular. Existen dos tipos: **Grave**: en la cual se evidencia un deterioro del estado general, con afectación del sistema macrofágico fijo. Si no se toman las medidas adecuadas el paciente puede fallecer. **Moderada**: en esta forma sólo se afecta un sistema. En ambos tipos existe la presencia de anticuerpos circulantes y es posible realizar el diagnóstico a través de las pruebas inmunológicas.
- b. Forma crónica (tipo adulto): también se presenta en dos versiones. **Unifocal**: en la cual está afectado un sólo órgano o sistema, frecuentemente el pulmón, donde la inmunidad celular se encuentra conservada y hay presencia de anticuerpos. **Multifocal**: la enfermedad se extiende a varios órganos o sistemas: piel, mucosas, pulmones, etc.

La respuesta inmunológica varía de acuerdo al estado general del paciente y de acuerdo a la extensión de las lesiones.

- c. Formas residuales o secuelas: se manifiestan por síntomas y signos relacionados con las secuelas.

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes adquieren la infección a la edad de 10 a 20 años y entre los 30 y 50 años aparecen las manifestaciones clínicas, por reactivación de algún foco latente. El periodo de incubación varía desde semanas hasta 60 años. ⁽⁵⁾

Cuando la evolución es subaguda, se observa deterioro rápido del estado general y muerte, aunque algunos casos se hacen crónicos. Las formas generalizadas y tegumentarias primitivas son excepcionales. En los niños predomina la forma diseminada; la localización en mucosas y pulmones es rara.

La afección pulmonar ocurre en 51 a 100% de los pacientes, con infiltrados moteados bilaterales y adenopatías parahiliares. En la forma progresiva suelen afectarse los lóbulos inferiores y en las etapas tardías se produce fibrosis intersticial. Los síntomas son inespecíficos, con tos productiva, disnea, hemoptisis, fiebre, pérdida de peso y astenia. ⁽⁵⁾

La mucosa bucofaríngea se afecta en 51 a 82% de los casos y puede aparecer sin manifestaciones pulmonares, con aumento de volumen, deformación, nódulos y úlceras que se agrupan para formar placas con tejido de granulación, lo que constituye la llamada estomatitis moriforme. Se observan lesiones gingivales en 52 a 76%, linguales en 71% y labiales en 62% de los casos. Los dientes se aflojan y algunos se pierden; la masticación y deglución son dolorosas, lo que resulta en deterioro mayor por desnutrición, caquexia y muerte. Puede haber limitación en la apertura de la boca por la fibrosis. Las lesiones centofaciales producen aumento de volumen, lo que se denomina "boca de tapir". Por extensión pueden afectarse la faringe, la laringe y la tráquea; en los casos avanzados hay destrucción del velo del paladar y la epiglotis con disfonía.

La piel peribucal y perinasal suelen afectarse; se observan lesiones nodulares y ulceradas, vegetantes o verrugosas, de evolución lenta y asintomática. Es rara la

afección de los ojos. Se han reportado casos de paroniquia con pérdida de las uñas^(19,20,21).

Cuando hay afección ganglionar ocurre aumento de volumen, induración, dolor o fluctuación y formación de fístulas en las regiones cervical, axilar, inguinal y supraclavicular.

También puede afectarse el esófago, el estómago, el páncreas, los huesos y las articulaciones; cuando se afectan las glándulas suprarrenales, los pacientes manifiestan el síndrome de Addison, con astenia, adinamia, hipotensión y cambios pigmentarios; en los huesos puede haber mielopatía infiltrativa con formación de granulomas y osteomielitis.^(5,22)

En 14% de los pacientes hay afección del sistema nervioso central; la epilepsia es el síntoma más frecuente (44%) y puede ser la primera manifestación de la enfermedad. En 95% se afecta el parénquima cerebral, de los cuales 8% se asocia con meningitis y 4% con afectación del cordón espinal. Las lesiones son más frecuentes en los hemisferios cerebrales (69%); en 65% de los casos aparecen granulomas múltiples.⁽²³⁾

Las principales manifestaciones en niños son: hepato-esplenomegalia, linfadenopatías abdominales, lesiones cutáneas y fiebre, anemia, eosinofilia e hipoalbuminemia. En 35,7% ocurre desnutrición moderada a grave. La afección de los huesos es frecuente, con lesiones líticas.⁽⁵⁾

En los pacientes con SIDA y paracoccidioidomicosis, la infección por *P. brasiliensis* es la primera manifestación en 60% de los casos; suelen cursar con fiebre prolongada, pérdida de peso, linfadenopatía generalizada, hepato-esplenomegalia y manifestaciones cutáneas; la serología es negativa. Debido a la mayor gravedad del padecimiento, se manifiesta clínicamente como una enfermedad oportunista. Los pacientes quedan protegidos si reciben profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol para *Pneumocystis jirovecii*.

Entre 10% y 30% de los casos la micosis se asocia con tuberculosis, cáncer y enfermedad obstructiva crónica.⁽⁵⁾

Diagnóstico

Diagnóstico micológico

Examen Directo: Se realiza en las muestras clínicas a estudiar, provenientes de líquidos o tejidos triturados (esputo, líquido cefalorraquídeo, raspado de las lesiones de piel o mucosas, lavado bronquial, entre otras) y se tiñen con hidróxido de potasio (KOH) más tinta Parker, lugol o negro de clorazol. Los hallazgos microscópicos incluyen levaduras esféricas u ovals de doble pared, anisométricas de 19 a 30 μ de diámetro, con gemación múltiple y pueden formar una imagen en “rueda de timón”. También se utilizan coloraciones como Giemsa o Wright. ^(1,13)

Cultivos: se practican en medio Sabouraud, Lactritmel, Mycosel, gelosachocolate, agar-sangre o agar-cerebro-corazón adicionados con tiamina a 25 o 37°C. Hay que tomar cuenta que el crecimiento es muy lento. Al principio, las colonias son glabras y blanco-amarillentas, después se pliegan y se hacen aterciopeladas, de color rosado, beige o ligeramente marrón, con el reverso marrón-amarillento.

El examen microscópico de las colonias de la fase de hifas no es característico: se encuentran filamentos septados y ramificados, hifas en espiral y microaleuriosporas. Es fundamental que cuando el cultivo ha crecido a 25°C la conversión a su forma levaduriforme con la intención de observar la levadura multigemente para corroborar el diagnóstico. ^(1,5)

Histopatología: se efectúan las coloraciones con hematoxilina y eosina en donde se puede evidenciar en los tejidos las levaduras multigemantes, Existen tinciones especiales para hongos como son las de ácido periódico de Schiff (PAS) o Gomori-Grocott. ⁽⁵⁾

Serología: Las pruebas serológicas ayudan a establecer el diagnóstico y evaluar la respuesta del huésped al tratamiento.

Prueba de inmunodifusión doble en gel agarosa: se utiliza la glucoproteína gp43, la cual es altamente específica. Se realizan para identificar anticuerpos contra el hongo. Otra prueba menos utilizada es la fijación de complemento en la cual se puede cuantificar el título de anticuerpos, pero es menos específica que la anterior y se hace positiva en las etapas tardías del padecimiento; los títulos de 1:8 indican

infección y títulos mayores, diseminación. Su sensibilidad es de 90%. El incremento en los títulos, después de haber disminuido con la mejoría, indica recaída.

El título de anticuerpos específicos para el hongo se relaciona con la gravedad de las formas clínicas; se encuentra más elevado en las formas aguda y subaguda de la enfermedad. Los pacientes con resultados falsos negativos, observados con cualquiera de las pruebas antes mencionadas, suelen asociarse con lesiones muy localizadas u hospederos con SIDA e inmunocomprometidos. La especificidad de las pruebas serológicas varía de entre un 85 a casi 100%, según la técnica utilizada. ^(1,5)

También se utilizan las técnicas de inmunofluorescencia inversa (inhibition enzyme-linked immunosorbent assay) y LAMP (loop-mediated isothermal amplification).

Las técnicas de inmunoensayo (ELISA) también se utilizan, sin embargo, tiene una especificidad de 84%.

La técnica de PCR puede distinguir *P. brasiliensis* de otros hongos patógenos mediante iniciadores para los genes 5.8S, 28S y las regiones intergénicas del ADN ribosomal; es útil para el diagnóstico y estudios epidemiológicos y moleculares.

La intradermorreacción con paracoccidiodina es positiva si mide más de 10 mm e indica hipersensibilidad, su valor es fundamentalmente epidemiológico. ^(1,5)

En pacientes graves o con SIDA hay anergia y la prueba resulta negativa; la histoplasmosis y coccidioidomicosis originan resultados falsos positivos⁽¹⁴⁾. Recientemente se utilizó la glucoproteína purificada de 43 kDa (gp43) en niños de Mato Grosso, que demostró una prevalencia de 4.6% y especificidad mejor que la de paracoccidiodina. ⁽²⁴⁾

Estudios de imagen

Debido a que esta enfermedad se adquieren por vía inhalatoria, los estudios de imagen de tórax son apropiados, bien sean por radiografía, tomografía o resonancia magnética. Los mismos muestran infiltrados alveolares intersticiales, con áreas en “vidrio esmerilado” o copos de nieve, o micro nodulares bilaterales, nódulos centro lobulares, nódulos cavitados, nódulos grandes, bandas parenquimatosas, enfisema cicatricial, engrosamiento interlobular septal, cavitaciones y distorsión de la

estructura; estas anomalías se distribuyen en las regiones posteriores y periféricas, con discreto predominio en las zonas medias. ⁽²⁵⁾

Estudios de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio más frecuente muestran anemia normocítica normocrómica (que puede ser severa), elevación de la eritrosedimentación eosinofilia (principalmente en niños), hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia. ⁽²⁶⁾

La prevalencia de la insuficiencia suprarrenal en la paracoccidiodomicosis ha sido objeto de controversia. Tradicionalmente se ha reportado una prevalencia de 48,2%. Sin embargo algunos estudios recientes informan una prevalencia mucho menor (alrededor del 15%). Ciertamente sigue siendo una manifestación frecuente, y puede ser la primera manifestación de la enfermedad, por ende en todo paciente con paracoccidiodomicosis o se sospeche se debe medir el cortisol plasmático. ⁽²⁷⁾

Diagnóstico diferencial

Se realiza con tuberculosis pulmonar, histoplasmosis y coccidiodomicosis. En pacientes con lesiones ganglionares se efectúa con linfoma de Hodgkin y tuberculosis; las faciales con leishmaniasis cutáneo-mucosa, enfermedad de Wegener, actinomicosis, rinoscleroma, blastomicosis, coccidiodomicosis, cromoblastomicosis, esporotricosis entre otras; las de la mucosa oral deben diferenciarse de los carcinomas. ⁽⁵⁾

Tratamiento

El primer tratamiento consistió en las sulfonamidas (sulfametoxipiridazina) hasta la década de los 70 a dosis de 500mg diarios por un tiempo no menor de 3 años. De hecho, aún se prescriben cuando no es posible recetar azoles, por su costo elevado, en países de escasos recursos. Se recomienda su administración por vía intravenosa en casos graves y que ameriten hospitalización, o por vía oral cuando el estado del paciente lo permita; las dosis son: trimetoprim de 160 a 240 mg y sulfametoxazol de 800 a 1,200 mg por vía oral cada 12 horas, al menos por dos años; si decide administrarse por vía intravenosa, deberá realizarse cada ocho horas en las mismas dosis. ⁽¹⁾

En casos graves se prescribe anfotericina B (1 mg/kg/día). El periodo de tratamiento continúa hasta que el paciente mejore y su estado permita la administración de medicamentos por vía oral.

El tratamiento de elección es itraconazol a dosis de 100 a 400 mg/día durante 6 a 12 meses. Aunque el hongo es sensible a otros azoles, se prefiere el anterior porque es mejor tolerado.

El ketoconazol se administra a dosis de 400mg/día hasta el alivio de las lesiones y después, 200 mg/día por lo menos durante tres años, aunque esta droga es más tóxica que las anteriores citadas. ^(1,5)

Los nuevos triazoles voriconazol y el posaconazol son excelentes para el tratamiento de la paracoccidiodomicosis. ⁽²⁸⁾

Como criterios de curación deben incluirse la desaparición o cicatrización de las lesiones mucosas y/o de la piel, la normalización de la VSG y la negativización de las pruebas serológicas. ⁽¹⁾

Pronóstico

En pacientes con formas subclínicas es benigno; en quienes tienen lesiones mucocutáneas es bueno si el tratamiento se instaura de forma oportuna. En los casos crónicos pueden generarse diferentes discapacidades, como fibrosis pulmonar, estenosis del tubo respiratorio y digestivo. En los pacientes con diseminación juvenil es grave y puede causar la muerte⁽²⁹⁾. En Paraná (Brasil), la paracoccidiodomicosis ocupa el quinto lugar de mortalidad entre 30 y 59 años de edad. ⁽³⁰⁾

Objetivos

Objetivo General:

Caracterizar desde el punto de vista clínico, epidemiológico y de tratamiento, los pacientes con diagnóstico de paracoccidioidomicosis evaluados en la consulta externa de la Sección de Micología Médica del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela y procedentes de otros hospitales del área de la Gran Caracas cuyas muestras fueran procesadas en dicha sección, entre los años 2001 y 2011.

Objetivos Específicos

1. Determinar los datos epidemiológicos de los pacientes estudiados (edad, género, procedencia, ocupación).
2. Evaluar los factores de riesgo implicados en la enfermedad.
3. Establecer las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes estudiados.
4. Analizar las formas clínicas de presentación encontradas en dichos pacientes.
5. Precisar las técnicas utilizadas para realizar el diagnóstico.
6. Determinar el tratamiento instaurado en estos pacientes y su evolución

MÉTODOS

Tipo de Estudio

El presente es un estudio descriptivo de registros o historias clínicas.

Población y muestra

Se tomaron en cuenta las historias de los pacientes con diagnóstico de paracoccidioidomicosis evaluados en la consulta externa de la Sección de Micología Médica del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela y procedentes de algunos hospitales del área de la Gran Caracas cuyas muestras fueron procesadas en dicha sección.

Procedimientos

Se revisaron las historias médicas de todos los pacientes con paracoccidioidomicosis, atendidos y diagnosticados en la consulta externa de la Sección de Micología Médica del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela. También se tomaron en cuenta los datos de pacientes atendidos en centros hospitalarios del área metropolitana de Caracas (como Hospital Universitario de Caracas, Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño”, Hospital “Dr. Domingo Luciani”, Hospital General “Dr. José Gregorio Hernández”, Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”, Hospital “Dr. José Ignacio Baldó” entre otros) cuyas muestras fueron procesadas en dicha sección, entre los años 2001 y 2011 y se procedió a registrar los datos en una ficha elaborada para tal fin, el instrumento de recolección de datos se presenta en el anexo 1.

Tratamiento estadístico

Se realizó un estudio de tipo descriptivo de historias clínicas y se usó para el análisis de los datos el programa SPSS 10.0 de Windows en español y Epi Info 6, versión 6.04 de 2001. Se calcularon porcentajes y medias de las variables.

RESULTADOS

Se obtuvieron los datos de 196 pacientes con diagnóstico de paracoccidioidomicosis, entre 2001 y 2011, evaluados en la Sección de Micología Médica del Instituto de Medicina Tropical, UCV. Se evidenció que hubo un predominio del género masculino con 170 pacientes (86,73%), sobre el femenino 26 (13,27%), con una relación hombre:mujer 6,5:1. Con respecto a la edad, hubo mayor tendencia, en el caso de los varones, por las edades medias de la vida, ya que 108 pacientes (63,53%) tenían entre 31 y 60 años. En relación al grupo femenino, la mayor incidencia ocurrió en mujeres postmenopáusicas con 12 (45,72%) de 26 pacientes, seguida por niñas prepúberes o adolescentes 8 (30,77%). De la muestra total, 24 pacientes (12,24%) fueron menores de 18 años. Ver cuadro 1.

En cuanto al lugar de nacimiento, 58 pacientes (29,89%) nacieron en el área metropolitana de Caracas, 38 (19,58%) en el estado Miranda, 16 (8,24%) en Trujillo y 11 (5,67%) en Vargas. En los estados Sucre, Táchira y Guárico nacieron 10 pacientes (5,29%) en cada uno de ellos respectivamente. Véase el cuadro 2.

Con respecto a la entidad federal de procedencia, 78 pacientes (40,62%) vivían en el área metropolitana de Caracas y 68 (35,41%) provenían del estado Miranda. Quince (7,81%) habitaban en el estado Vargas. El resto de los estados están representados con cifras marginales. Los datos completos se presentan en el cuadro 3.

En cuanto a la ocupación de los pacientes, el dato estuvo disponible sólo en 168 de ellos. Se evidenció que 49 pacientes (29,16%) se dedicaban a labores agrícolas, 25 (14,88%) eran empleados diversos de la construcción, 18 (10,71%) eran estudiantes de educación básica, media o superior, 13 (7,74%) eran conductores (taxistas, camioneros) y 63 (37,5%) tenían oficios muy diversos como amas de casa, comerciantes, empleadas domésticas, trabajadores de la salud y oficinistas, entre otros. Diecisiete de los casos fueron niños (preescolares y

escolares), los cuales se excluyeron del análisis para no sobredimensionar la muestra. En 11 casos no se dispuso del dato de la ocupación en la historia clínica. Véase el cuadro 4.

De 196 pacientes, sólo en 176 se tomaron en cuenta los hábitos tabáquicos y alcohólicos como factor de riesgo para adquirir la enfermedad, de los cuales 90 personas (57,14%) tenían hábitos tabáquicos y 53 (30,11%) un consumo alcohólico acentuado. Se excluyeron de la muestra para este dato 17 niños (en edad preescolar y escolar) y 3 casos en los cuales el dato no estaba disponible. Lo anterior se refleja en el cuadro 5.

En relación a las manifestaciones clínicas de los pacientes evaluados en la muestra, las más relevantes fueron: tos en 81 pacientes (50%), pérdida de peso en 73 (45,06%), disnea 72 (44,44%), fiebre 56 (34,57%). En el cuadro 6 se detallan los síntomas y su frecuencia. En 34 pacientes no se pudo recuperar de las historias el dato de los síntomas presentados.

Los hallazgos al examen físico más frecuentes en los pacientes evaluados, fueron las lesiones en la orofaringe en 67 pacientes (53,6%) y las adenopatías en 34 (27,2%). La totalidad de los hallazgos al examen físico se resumen en el cuadro 7. En 71 de los casos no se dispone de estos datos.

Limitándonos a los 24 pacientes de 18 años o menos, encontramos que los datos estuvieron disponibles en 16. Se evidenció que el principal síntoma en estos fue la fiebre en 7 (43,75%), seguido por la tos en 6 (37,5%). Al examen físico la hepatomegalia fue el hallazgo más común en 6 pacientes (37,5%), seguido de adenomegalias en 5 (31,25%). Para detalles remítase al cuadro 8.

Con respecto a las comorbilidades y enfermedades asociadas en los pacientes diagnosticados con paracoccidiodomicosis: 15 casos (7,65%) cursaban con infección por VIH/SIDA, 11 (5,61%) con tuberculosis y 13 (6,63%) con histoplasmosis. Cuatro pacientes (2,04%) presentaban desnutrición y 6 otras enfermedades asociadas. Véase el cuadro 9.

De los 15 pacientes que cursaron con infección por VIH, se precisó que la totalidad (100%) eran del género masculino, de los cuales 6 casos (40%) eran menores de 30 años y 12 (80%) menores de 45 años. Sólo 3 pacientes (20%) refirieron al interrogatorio el antecedente ocupacional asociado a las actividades agrícolas. En cuanto a las manifestaciones clínicas, en donde se dispuso de los datos (6 pacientes), todos presentaron fiebre y tos; y 3 pacientes (50%) disnea y pérdida de peso.

En los estudios de laboratorio realizados en los pacientes de la muestra en los cuales se obtuvo la información (102 pacientes), las alteraciones más frecuentes fueron eosinofilia en 39 casos (38,24%), elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) 34 (33,33%), anemia 25 (24,50%), y leucocitosis 23 (22,5%). Véase el cuadro 10.

En 18 casos se realizó niveles de cortisol, de los cuales 17 pacientes fueron reportados como dentro de los límites normales por el laboratorio. En 87 pacientes donde se tuvo reporte de la radiografía simple de tórax, 75 (86,20%) presentaron imágenes patológicas, principalmente infiltrado alveolar intersticial.

Con respecto a los métodos diagnósticos utilizados, se practicó examen directo de las muestras a 80 pacientes de los cuales 70 fueron positivos (87,5%). En relación al cultivo, este se efectuó en 54 casos y en 34 (62,90%) hubo crecimiento del hongo. Los estudios serológicos, realizados a 156 pacientes, demostraron que en 138 (88,46%) el resultado fue positivo. El estudio histopatológico evidenció hallazgos confirmatorios del diagnóstico de paracoccidiodomicosis en 63 de los 65 pacientes (96,92%). Véase el cuadro 11.

En 94 pacientes se encontró el dato de tratamiento indicado. Este fue: itraconazol en 68 pacientes (72,34%), anfotericina B en 6 (6,38%), trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX) en 2 (2,12%). Doce pacientes (12,77%) recibieron anfotericina B inicialmente y luego se continuó con itraconazol y en 3 pacientes (3,91%) se indicó itraconazol al inicio y posteriormente fue continuado con TMP/SMX. Tres casos (3,91%) recibieron otras combinaciones terapéuticas

(ketoconazol asociado a itraconazol, Anfotericina B junto con ketoconazol y anfotericina B combinado con itraconazol y TMP/SMX). En el cuadro 12 se puntualiza el tratamiento instaurado en los pacientes antes mencionados.

Setenta y tres pacientes fueron evaluados y tratados en la consulta externa de la Sección de Micología Médica IMT – UCV en controles sucesivos. De ellos, 51 casos (69,86%) tuvieron evolución clínica satisfactoria y curación; 16 casos (21,92%) presentaron recaídas y 4 (5,48%) evolución tórpida. Véase el cuadro 13.

La mortalidad general fue de 4,11% (3 casos).

DISCUSIÓN

Se evaluaron las historias de 196 pacientes con el diagnóstico de paracoccidioidomicosis en la Sección de Micología Médica del Instituto de Medicina Tropical de la UCV, entre los años 2001 y 2011. Es importante destacar que el tipo de estudio realizado fue descriptivo, de registros e historias clínicas, por lo tanto, no se dispuso de todos los datos demográficos y clínicos, que cubrieran los objetivos de esta investigación.

Con respecto a la distribución demográfica de la cohorte, se evidenció una clara tendencia hacia el predominio del género masculino (86,73%) en comparación al femenino (13,27%). En cuanto a la distribución por edad, esta fue influenciada por el género; la mayor frecuencia en hombres fue en las edades medias de la vida, entre 31 y 60 años (63,53%), mientras que en el grupo de las mujeres la mayor incidencia ocurrió en las mayores de 45 años (45,72%).

Estos datos se reproducen en la literatura nacional e internacional de forma constante. ^(6,7,10,13,31,32,33)

En esta investigación se encontró que el 12,24% de los pacientes tenían 18 años o menos. En la literatura revisada, se aprecia que la enfermedad es relativamente infrecuente en niños y adolescentes, reportando cifras de aproximadamente el 2% de los pacientes con menos de 10 años y 8% con menos de 20 años. ^(10,32)

En el presente trabajo se obtuvo una relación hombre:mujer 6,5:1. Estudios previamente realizados a nivel nacional, demostraban que entre el 89% y el 92% de los casos eran del sexo masculino, en una relación 10:1 a 11:1, en las edades medias de la vida, oscilando entre 30 y 60 años. ^(2,3,7,15) Semejantes hallazgos se reproducen en estudios efectuados en Brasil, en los cuales Miranda et al⁽⁹⁾ en el año 2003 y Alencar et al⁽³⁵⁾ en el 2007 establecieron que la relación hombre:mujer fue 10:1 y la media de edad, de 43,4 años. Trabajos recientes publicados por Olivero et al⁽¹³⁾ en 2007, en el estado Carabobo (zona hiperendémica en Venezuela) y los

estudios realizados en Brasil por Blotta⁽³⁶⁾ et al en 1999, en el estado de Goiás y Bellissimo et al en 2011⁽¹⁰⁾ en el estado de Sao Paulo (también zonas hiperendémicas) concuerdan con los resultados hallados por los investigadores en este trabajo. En el trabajo realizado en Brasil, antes mencionado, se practicó una revisión de 1000 casos, en la cual se determinó una relación hombre:mujer de alrededor de 6:1. Esta relación relativamente baja puede ser consecuencia del alto número de casos estudiados, por lo cual no parece descabellado plantear que en las regiones hiperendémicas, como lo son el estado Carabobo en Venezuela y los estados de Sao Paulo y Goiás en Brasil, la proporción de mujeres sea mayor que la descrita tradicionalmente.

Estos hallazgos indican que el conocimiento actual es insuficiente para explicar las diferencias de la relación hombre:mujer en diversas regiones geográficas.⁽³⁷⁾

Existen evidencias desde el punto de vista hormonal que podrían explicar por qué esta micosis se observa con más frecuencia en los hombres que en las mujeres. Uno de los trabajos que conduce a establecer esta relación es el publicado por Severo et al⁽³⁸⁾, en 1998, en el cual demuestran que de 27 mujeres con esta entidad, se observó que el 70% eran postmenopáusicas y 11% habían sufrido una histerectomía. Experimentos en modelos animales demuestran que el hongo produce una proteína receptora que se une a los estrógenos de los mamíferos (17- β -estradiol), lo cual inhibe la expresión proteica y la transformación de la forma infectante, moho a la forma de diseminación de la enfermedad, levadura; por lo tanto en las hembras el desarrollo del hongo es detenido y la infección es controlada. Por otro lado, en los machos, las levaduras se multiplican activamente, resultando en una infección progresiva.^(5,7,32) Adicionalmente, se ha reportado que las mujeres exhiben una mayor respuesta inmune celular capaz de detener el progreso de la infección.⁽³⁷⁾

Esto además, revela por qué la relación niño:niña es 1,6:1 lo cual contrasta marcadamente con la relación hombre:mujer 11:1; en las niñas la expresión hormonal no está del todo desarrollada. El hallazgo de una distribución casi

igualitaria por género en pacientes prepúberes fuertemente evidencia el papel protector de la hormona en esta micosis. ^(32,39)

Por otra parte, algunos trabajos describen que el papel de los factores hormonales es menos importante de lo que previamente se pensaba, pero estos autores no aclaran el porqué de esta aseveración. ^(40,41)

En cuanto al lugar de nacimiento de los pacientes estudiados, 29,89% nacieron en el área metropolitana de Caracas, 19,58% en el estado Miranda, 8,24% en Trujillo y 5,67% en Vargas. Con relación a la procedencia, 40,62% de los casos provenían del área metropolitana de Caracas, 35,41% del estado Miranda y 7,81% de Vargas. Mucho menor fue el número de casos de otros estados más distantes del país. Esto posiblemente debido a que la sección de Micología Médica recibe la mayoría de pacientes y muestras del centro del país, por lo que no es posible hacer inferencias con respecto a la distribución geográfica del hongo en este trabajo. El mismo inconveniente reportan estudios semejantes. ⁽¹³⁾ Sin embargo, tenemos que hacer notar, que investigaciones anteriores demuestran que las áreas endémicas más importantes en nuestro país, son los estados Aragua, Carabobo, Miranda, Distrito Federal, Monagas, Táchira, Trujillo, Falcón, Bolívar, Portuguesa y Lara. ^(1,42)

Al analizar la ocupación de los pacientes del estudio, se encontró el dato disponible en 168 pacientes. Se evidenció que el 29,16% se dedicaban a labores agrícolas, 14,88% eran empleados diversos de la construcción y 7,73% conductores (taxistas, camioneros). El resto incluye estudiantes y profesiones de la más diversa índole. Tradicionalmente esta enfermedad se ha asociado al medio rural y sobre todo en donde existen plantaciones de café, tabaco, algodón y caña de azúcar. ^(43,44,45) Sin embargo, en el presente trabajo sólo el 29,16% de los pacientes refirieron actividades agrícolas. No sabemos si los otros pacientes evaluados en algún momento de su vida tuvieron relación con el medio rural. Sin embargo, en el trabajo de Román et al ⁽³⁾ en el estado Lara, realizado entre los años 1974 y 1985 reportan que un 80% de los pacientes fueron agricultores. Nuestra data se asemeja más a lo reportado por Taronna et al ⁽⁷⁾ en un estudio realizado entre 1979 y 1989, en casos

recolectados en hospitales de las grandes ciudades, en diferentes áreas endémicas del país, donde demuestran que más de la mitad de los casos no tuvo relación alguna con el medio rural. No obstante, en el reporte de Olivero, circunscrito al estado Carabobo entre los años 1992 y 2005 ⁽¹³⁾, el 88,7% de los pacientes eran agricultores. Estas diferencias pueden ser explicadas en parte por la predominancia de las actividades agrícolas en esta zona del país.

Adicionalmente, la migración de la población rural a las zonas urbanas o suburbanas, los cambios de trabajo y el hecho de que la micosis se diagnostica muchos años después del contacto con el hongo, origina que en los registros de las historias médicas se encuentren ocupaciones que no tienen relación con esta enfermedad y la presencia de casos en zonas no descritas como endémicas. ^(32,43,44,45,46) De allí la importancia de registrar con detalle los antecedentes ocupacionales o de exposición de los pacientes, aunque actualmente no sea esta su actividad. ⁽⁴⁰⁾ En este orden de ideas se describe cada vez con mayor frecuencia esta entidad en pacientes que jamás han tenido relación con el medio rural ^(31,37,47,48). Por otro lado, la paracoccidiodomicosis constituye una amenaza cada vez mayor para el hombre de todas las edades, en la medida en que penetra en el nicho ecológico del hongo ⁽³⁹⁾.

En el estudio de Olivero et al ⁽¹³⁾ en el año 2007, el tipo de empleo más frecuentemente descrito en los casos no asociados a la agricultura fue el de los trabajadores de la construcción y en la publicación de Cermeño et al ⁽⁴⁹⁾ en el 2008 en un estudio de prevalencia en el estado Bolívar, también se presentan como factores de riesgo las actividades asociadas a la construcción. Costa et al ⁽⁴⁰⁾ en 2010 describen que el 19,2% de los casos de muerte por paracoccidiodomicosis fue en pacientes dedicados a los trabajos de la construcción. Otros autores también describen en grandes series de pacientes, como ocupaciones de riesgo, a la albañilería, minería, carpintería y actividades de la construcción normalmente asociadas a la inhalación de polvo. ^(6,50,51) La falta de conocimiento acerca del hábitat del hongo, nos impide dar una explicación razonable a los resultados del presente estudio ⁽⁴⁸⁾ y queremos llamar la atención acerca del deslave ocurrido en el estado Vargas en el año 1999, el cual produjo cambios en la ecología con

consecuencias imposibles de medir, modificando muy probablemente la distribución y la exposición de la población a éste y a los demás hongos endémicos.

Por otra parte, se determinó que de 176 pacientes en edad adolescente y adulta, 90 (57,14%) tenían hábitos tabáquicos y 53 (30,11%) un consumo alcohólico acentuado. Clásicamente se han descrito el tabaquismo y el alcoholismo como factores de riesgo para el desarrollo de esta micosis profunda. ⁽⁵⁾ Estos son datos que concuerdan con la mayoría de los estudios descritos en la literatura. ^(7,10,13,31,40)

Los síntomas clínicos más comúnmente referidos por los pacientes, fueron la tos en un 50%, seguido por pérdida de peso en un 45,06% y la disnea en un 44,4%; sólo el 34,57% de los pacientes refirieron fiebre. En cuanto a los hallazgos al examen físico más frecuentes en estos pacientes, las lesiones en la orofaringe se observaron en el 53,6% y las adenopatías generalizadas en un 27,2%. Las lesiones en la boca y orofaringe son las manifestaciones iniciales de consulta médica y odontológica en la mayoría de los pacientes con esta micosis; esta expresión clínica es propia de la forma crónica de la enfermedad en las edades medias de la vida. Las lesiones bucales suelen ser úlceras friables, dolorosas, múltiples con contornos y bordes irregulares de fondo granuloso, usualmente con un aspecto de estomatitis moriforme que afecta la mucosa labial, carrillos, encías y paladar, por lo cual los pacientes suelen presentar macroqueilia y odinofagia. Estos síntomas contribuyen a la pérdida de peso. ^(5,10,37,55) En el trabajo realizado por Olivero et al⁽¹³⁾ en 2007, el 48,4% de los pacientes tuvieron exclusivamente manifestaciones pulmonares (tos y disnea). El resto (51,5%) manifestaron signos y síntomas pulmonares acompañados en forma variable de: astenia, pérdida de peso, lesiones en piel y mucosas. Esto a diferencia del trabajo de Pasquali y Arévalo en 1992, en el cual el 87,7% de los pacientes presentaron lesiones en la mucosa oral; mucho menos frecuentes fueron la tos (42,47%), la disfonía (13,7%) y la fiebre (13,7%). ⁽²⁾ En el trabajo realizado en Mato Grosso en el año 2003, las manifestaciones más frecuentes fueron pérdida de peso (70,6%), lesiones en orofaringe (59,5%), adenomegalias (55,2%), tos (50,7%), fiebre (45,5%), agregados pulmonares (40,8%) y disnea (30,6%)⁽⁹⁾. Resultados similares se reportan en otros trabajos. ⁽⁴⁰⁾

Por otro lado, en este estudio, en los niños y adolescentes las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre, adenomegalias y hepatomegalia. Esto concuerda con los hallazgos publicados en un estudio reciente de Pérez et al⁽³⁹⁾ en el año 2010. Estos resultados indican que el diagnóstico de la forma juvenil de paracoccidioidomicosis debe ser siempre considerado en pacientes menores de 18 años, procedentes de regiones endémicas de esta enfermedad y quienes presenten fiebre y síndrome adenomegálico, tomando en cuenta que el porcentaje en esta cohorte de pacientes fue relativamente alto (12,24%).

Con referencia a las enfermedades asociadas encontradas en los pacientes diagnosticados con paracoccidioidomicosis, el 7,65% cursaron con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH/SIDA), un 5,6% con tuberculosis y un 6,63% con histoplasmosis.

Los 15 pacientes que cursaron con infección por VIH/SIDA, eran del género masculino y el 80% de ellos fueron menores de 45 años; 3 de estos (20%) tenían antecedente de actividad agrícola.

Las micosis profundas sistémicas son patologías que han incrementado su frecuencia en los últimos años, debido al aumento de los pacientes inmunocomprometidos, especialmente con la aparición del VIH. Sin embargo, a nivel internacional se estima la incidencia de esta asociación entre 4 y 5%, afectando con más frecuencia a individuos con contajes de células CD4+ menores a 200 células/mm³ (10,31,47,54). Cifras estas muy parecidas a las reportadas por nosotros en esta investigación. Otros autores en algunas regiones de Brasil estiman la prevalencia de ambas enfermedades entre 1,4 y 1,5%.⁽⁵⁵⁾

En relación a lo antes mencionado, existen varias teorías que tratan de explicar esta escasa frecuencia. Una de ellas se refiere al uso del cotrimoxazol en el tratamiento y prevención de la neumonía causada por *P. jirovecii*, ya que esta droga también es efectiva contra *P. brasiliensis*, o también al uso de compuestos azólicos y equinocandinas contra la candidiasis u otras infecciones micóticas presentes frecuentemente en estos pacientes. Otra posible explicación es la alta frecuencia de la infección por el VIH en las zonas urbanas, ya que la paracoccidioidomicosis hasta

ahora ha sido más común en los ambientes rurales. Sin embargo, a pesar de la existencia de estas teorías, ninguna de ellas explica por completo el diagnóstico reducido de esta micosis en los pacientes con SIDA. ⁽⁵⁶⁾

En un estudio de Loro et al⁽⁴⁷⁾ en el 2009, se evaluaron las características demográficas y clínicas de los pacientes con SIDA y paracoccidiodomicosis, encontrando que las mismas fueron diferentes a las que presentaron los pacientes seronegativos; así tenemos que los pacientes con SIDA fueron más jóvenes, el porcentaje de individuos del sexo femenino fue mayor y además toda la cohorte de pacientes estuvieron menos frecuentemente involucrados en actividades agrícolas y en su mayoría provenían de áreas urbanas, tal y como fueron los pacientes reportados en esta investigación. Lo antes mencionado concuerda con el perfil demográfico de los pacientes con VIH/SIDA en general; además, el 83,7% de los casos tuvieron un recuento de células CD4+ menor de 200 cel/mm³ y cargas virales elevadas. Clínicamente mostraron en su mayoría una progresión rápida de la enfermedad, con mayor presencia de fiebre y con tendencia a la diseminación y al compromiso del sistema macrofágico fijo. Es relevante el hecho de que el 40% de estos pacientes fueron medicados previamente con bajas dosis de trimetoprim-sulfametoxazol, lo cual contradice la hipótesis de que esta droga, usada como profilaxis para la infección por *P. jirovecii*, confiere protección a la infección por *P. brasiliensis*, al menos a las dosis profilácticas que suelen usarse.

Por todo lo antes expuesto un hallazgo en el actual estudio del 7,65% de coinfección con paracoccidiodomicosis y SIDA debe ser tomado en cuenta, si consideramos el 4-5% en otras series. Vale la pena mencionar, que la prevalencia en Venezuela de infección por el virus VIH/SIDA en la población general se estima en un 0,72%⁽⁵⁷⁾.

En el mismo orden de ideas, en lo que respecta a la coinfección de paracoccidiodomicosis y tuberculosis, en el presente estudio se encontró que sólo se presentó en un 5,6% de los casos. Tradicionalmente en la literatura de las décadas pasadas, se asociaban estas entidades muy frecuentemente, hasta en un 40%, Sin

embargo, ésta se ha ido reportando cada vez con menos asiduidad en las revisiones más recientes, hasta describirse sólo en un 10% de los casos o menos^(5,58), tal como se evidenció en la presente investigación.

Por otra parte, la asociación entre histoplasmosis y paracoccidioidomicosis ha sido descrita recientemente en la literatura^(46,49,59,60). En esta investigación se precisó que 13 pacientes (6,63%) se presentaron con coinfección por ambos hongos endémicos, una frecuencia mayor que la descrita en la tuberculosis, lo cual nos señala que en la actualidad debe de descartarse histoplasmosis cuando se realiza el diagnóstico de paracoccidioidomicosis. Una posible explicación puede ser la aparición de cambios ecológicos y climáticos que han ocurrido en la época actual. Además esto nos hace plantear la hipótesis de que ambos hongos conviven en el mismo nicho.

Las alteraciones más frecuentes en los estudios de laboratorio fueron eosinofilia (38,24%), elevación de la VSG (33,33%), anemia (24,50%), y leucocitosis (22,5%). Estas alteraciones de laboratorio, son las más frecuentemente descritas en esta entidad⁽³³⁾, sin embargo son inespecíficas. No obstante, el dato de la eosinofilia es de gran ayuda en un paciente joven con fiebre, debido a que en las formas juveniles esta alteración es habitual.^(33,39)

En los pocos casos en los cuales se tuvo disponible el dato de los niveles de cortisol, estaban dentro de límites normales. En vista del escaso número de pacientes no se pueden sacar conclusiones al respecto. De igual manera, aunque clásicamente se ha reportado una frecuencia alta de insuficiencia suprarrenal asociada a la infección por este miceto, algunos estudios recientes informan que no es tan preponderante.⁽²⁷⁾

En los pacientes donde se obtuvo el estudio de radiología simple de tórax encontramos que en el 86,20% presentaron imágenes patológicas, principalmente del tipo de infiltrado alveolar intersticial bilateral en campos medios e inferiores. Proporción muy semejante se informó en los trabajos de Pasquali et al⁽²⁾ y Cano et al⁽³⁷⁾, en donde 87,7% y 89,3% de los pacientes respectivamente, presentaron un

infiltrado alveolo-intersticial bilateral. Costa et al⁽⁴⁰⁾ en el 2010 describen que las alteraciones radiológicas son significativamente más frecuentes en pacientes de mayor edad, debido a la mayor presencia de anomalías pulmonares en la forma crónica de presentación de esta enfermedad, además argumenta que los pacientes de edad más avanzada tienen mayor exposición en el tiempo al tabaquismo. Estos autores refieren que las alteraciones radiológicas pulmonares, cuando están presentes, son bilaterales en el 90,5% de los casos y comprometen más de un tercio de los pulmones en el 85,7% de los pacientes. Además demuestran que la presencia de síntomas respiratorios es similar en pacientes con o sin anomalías en la radiografía simple de tórax, indicando una disociación clínico-radiológica.

De los métodos diagnósticos utilizados en este trabajo se evidenció que la serología fue positiva en un 88,46% de los casos, el examen directo fue positivo en un 87,5% y el cultivo en un 62,96%. En cuanto a la histopatología, fue positiva en un 95,92% de los pacientes. En la publicación de Oliveros⁽¹³⁾ en 1992, el examen directo fue positivo en un 93% de los casos, el cultivo en un 40,3% y la biopsia en un 100% de los casos, cifras semejantes a las señaladas en este estudio.

El examen directo mediante el uso de KOH y tinta Parker, tal como fue empleado en esta investigación, es suficiente para establecer el diagnóstico. Sin embargo, existen trabajos en la literatura nacional y universal que reportan que el estudio histopatológico se utiliza como el estándar de oro para la paracoccidiodomicosis.^(5,13,61) Aunque en otras micosis la prueba de oro es el cultivo, en esta entidad sólo se logra una positividad en el 60 a 80% de los casos. Además, los estudios serológicos son también frecuentemente empleados, principalmente para el seguimiento y evolución del paciente. En la última década las pruebas moleculares para el diagnóstico han sido utilizadas, aunque requieren de más investigaciones para su adecuada estandarización.⁽³⁷⁾

Con referencia a la terapéutica, el antimicótico más utilizado fue el itraconazol en un 72,34% de los casos, la anfotericina B en un 6,38% y el tratamiento a base de sulfas en un 2,12%. En 20,59% de los casos se utilizaron terapias combinadas al

mismo tiempo o en diferentes momentos del tratamiento (por ejemplo, inicio con anfotericina y continuación con itraconazol).

La terapéutica de la paracoccidiodomicosis se implementa de acuerdo a la forma de la enfermedad, en adición con medidas como una adecuada nutrición, la cesación tabáquica si es el caso y el control de las enfermedades asociadas. El tratamiento de esta micosis incluye sulfas, anfotericina B y azoles, así tenemos que en el caso de una forma moderada de la enfermedad se puede utilizar trimetoprim-sulfametoxazol y en los casos severos se puede indicar anfotericina B al inicio, continuado luego con itraconazol. Esta última es la droga de elección y su efectividad es de un 98% con tasas de recaída muy bajas (3%). Sin embargo, en vista de la imposibilidad de asegurar la erradicación del microorganismo, la terapia debe ser prolongada, usualmente toma de 6 meses a un año y a veces hasta dos, pero en general debería continuarse hasta que las manifestaciones clínicas se resuelvan, y con mas razón para aquellos que presentan una secuela fibrótica residual^(37,62,63). Esto justifica el tratamiento prolongado de la enfermedad⁽³⁷⁾.

Se debe resaltar que la literatura reporta que aproximadamente el 60% de los pacientes con paracoccidiodomicosis pulmonar crónica desarrollan fibrosis pulmonar, la cual es un evento progresivo que resulta de un estímulo antigénico persistente que conduce a una inflamación crónica y al establecimiento de la fibrosis, principalmente a nivel de la región perihiliar, en los grandes bronquios y sus ramas y en los grandes vasos pulmonares. La limitación funcional causada puede avanzar a *cor pulmonale*, a una incapacidad progresiva pulmonar y finalmente a la muerte. Aunque el tratamiento antifúngico puede arrestar la progresión de la infección al restringir la proliferación del hongo, la fibrosis pulmonar puede persistir y esto se ha observado tanto en humanos como en modelos animales.

En este sentido, recientemente se han investigado terapias combinadas para prevenir o al menos reducir la aparición de esta complicación tan seria, como son la combinación de itraconazol más prednisolona y de itraconazol más pentoxifilina. Estas han sido utilizadas en modelos experimentales en animales. Los autores

reportan, en el primer caso, que aunque hay una reducción significativa tanto en la inflamación granulomatosa como el desarrollo de la fibrosis, cuando culmina la terapia el proceso de fibrosis reaparece y progresa de una manera más agresiva que cuando sólo se daba itraconazol^(37,64). Por el contrario, cuando se ha utilizado el itraconazol con pentoxifilina, un compuesto metil-xantina con reconocidas propiedades inmunomoduladoras y efecto antifibrótico, cuando actúa sobre las células fibroblásticas genera muy buenos resultados en humanos⁽⁶⁵⁾. Esta combinación genera una pronta reducción de la inflamación granulomatosa y causa una significativa y rápida disminución de las fibras de colágeno y reticulina, resultando una terapia muy beneficiosa para detener la secuela de fibrosis, sin afectar el efecto antifúngico del itraconazol y mejorando la calidad de vida del paciente⁽³⁷⁾.

Sólo 73 pacientes fueron evaluados consecutivamente en la consulta externa de la Sección de Micología Médica IMT-UCV. De ellos el 69,86% tuvieron una evolución clínica satisfactoria y curación; 23,29% presentaron recaídas y en 5,48% la evolución fue tórpida. La mortalidad general fue de 4,11%. Cabe resaltar que uno de los casos que falleció fue una paciente femenina de 28 años con un síndrome adenomegálico, con presencia de abundantes adenopatías a nivel abdominal, siendo estas características en general, de muy mal pronóstico⁽⁶⁶⁾. En un estudio en Brasil, realizado por Prado et al⁽⁶⁷⁾ en el 2009, se determinó que la paracoccidiodomicosis fue la causa de aproximadamente la mitad de todas las muertes atribuibles a micosis sistémicas, aunque la mortalidad asociada en pacientes VIH positivos, fue muy inferior a la de otras micosis sistémicas (principalmente histoplasmosis y criptococosis).

Conclusiones

1. La infección por *P. brasiliensis*, se adquiere en un área endémica, especialmente en Brasil, Venezuela y Colombia.

2. Es una enfermedad que puede ocurrir tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunocomprometidos y tiende a observarse ahora con mayor frecuencia en los pacientes con SIDA
3. La investigación acerca del lugar de origen, de procedencia y la ocupación del paciente, es muy importante a la hora de plantearse el diagnóstico de paracoccidiodomicosis
4. Esta enfermedad puede afectar cualquier órgano de la economía corporal
5. Su diagnóstico es relativamente fácil en manos de personal entrenado
6. Debe ser tomada en consideración en un país endémico como el nuestro.

Recomendaciones

1. En las historias médicas deben registrarse adecuadamente los datos demográficos de los pacientes, tomando con especial consideración el origen, procedencia y ocupación de los pacientes.
2. El médico debe tener un alto índice de sospecha por ser nuestro país endémico de la enfermedad.
3. El diagnóstico debe ser realizado por un personal adecuadamente entrenado.
4. El tratamiento debe darse por tiempo prolongado para asegurar la evolución satisfactoria del paciente.

REFERENCIAS

1. Mata-Essayag S. *Micosis profundas*. En: Cátedra de Microbiología de Escuela de Medicina "Luis Razetti" UCV. *Microbiología Médica*. Caracas: 2010. p. 633-639.
2. Pasquali P, Rodríguez H. *Paracoccidioidomicosis: Casuística de la consulta de micología médica del servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas 1980-1990*. *Dermatol Venez* 1992;30(4)
3. Román Z, Barroeta S, Mejía M. *Paracoccidioidomicosis en el Estado Lara*. *Dermatol Venez*. 1986;24(2/4):35-9.
4. Borelli D, 1963-64: *Concepto de reservárea. La limitada reservárea de la paracoccidioidomicosis*. *Dermatol Venez*. IV(1-2):71-77.
5. Fernández R, Arenas R. *Paracoccidioidomicosis. Actualización*. *Dermatología Rev Mex*. 2009;53(1):12-21.
6. Conti-Díaz I; Calegari L. *Paracoccidioidomicosis en Uruguay: su estado y problemática actuales*. *Bol of Sanit Panam*. 1979;(83)3.
7. Taronna I, Incerto A, Mata S, Mas R, Reymundez M, Iannelli A. *Aspectos clínicos-epidemiológicos de la paracoccidioidomicosis en Venezuela: Revisión de 268 casos*. *Centro Med*. 1996; 41(1):14-18.
8. Torrado E, Castañeda E, de la Hoz F, Restrepo A. *Paracoccidioidomicosis: Definición de las áreas endémicas de Colombia*. *Biomédica* 2000; 20:327-334.
9. Miranda A, Albuquerque J, Aguiar E, da Cunha R, de Oliveira G, Londero A, Wanke B. *Paracoccidioidomycosis: a clinical and epidemiological study of 422 cases observed in MatoGrosso doSul*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2003 jul-ago;36(4):455-459.
10. Bellissimo-Rodrigues F, Machado A, Martínez R. *Paracoccidioidomicosis Epidemiological Features of a 1000-Cases Series from a Hyperendemic Area on the Southeast of Brazil*. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;85(3):546-550.

11. Benaim H. *La Paracoccidioidosis brasiliensis como enfermedad sistémica. Comentarios a la casuística venezolana.* Mycopathologia. 1961; 15(1):90-114
12. Rodríguez C, Rincón N, Troconis G. *Contribución al estudio de la Paracoccidioidomicosis brasiliensis en Venezuela. Consideraciones sobre 62 casos estudiados con especial referencia a las localizaciones respiratorias.* Mycopathologia. 1961; 15(1):115-138.
13. Olivero R, Domínguez A, Sánchez C, Di-Liberti D. *Diagnóstico de paracoccidioidomicosis en el Laboratorio de Micología de la Universidad de Carabobo durante 14 años (1992-2005).* Rev Soc Ven Microbiol. 2007;27(1).
14. Brummer E, Castañeda E, Restrepo A. *Paracoccidioidomycosis: un update.* Clinical Microbiology Review. 1993 Apr; 6(2):89-117.
15. Arenas R. *Micología médica ilustrada.* 3ª ed. México: McGrawHill-Interamericana, 2008;pp:200-8.
16. Albornoz M. *Paracoccidioidomicosis.* Temas de Micología Médica. Caracas 1996:172-200.
17. Niño-Vega GA, Calcagno AM, San-Blas G, San-Blas F, et al. *RFLP analysis reveals marked geographical isolation between strains of Paracoccidioides brasiliensis.* Med Mycol 2000;38(6):437-41.
18. San-Blas G, Prieto A, Bernabé M, Ahrazem O, et al. *Alpha-galactose 1-->6-alpha-mannopyranoside side chains in Paracoccidioides brasiliensis cell wall are shared by members of the Onygenales, but not by galactomannans of other fungal genera.* Med Mycol 2005;43(2):153-9
19. Shikanai-Yasuda MA, De Queiroz Telles Filho F, Pôncio Mendes R, Lopes Colombo A, Moretti ML. *Consenso em paracoccidioidomicose.* Rev Soc Brasileira Med Trop 2006;39(3):297-310.
20. Andrade MG, Medrado AP, De Brito IC, De Almeida Reis SR. *Oral paracoccidioidomycosis: a case without lung manifestations.* J Contemp Dent Pract. 2007;8(5):92-98.

21. Godoy H, Reichart PA. *Oral manifestations of paracoccidioidomycosis. Report of 21 cases from Argentina.* Mycoses. 2003;46(9-10):412-7.
22. Silva CO, Almeida Ados S, Pereira AA, Sallum AW, et al. *Gingival involvement in oral paracoccidioidomycosis.* J Periodontol. 2007;78(7):1229-34.
23. Ferraz F, García F, Rodríguez C. *Late Outcome of Paracoccidioides brasiliensis isolated infection on the hip.* Acta Ortop Bras. 2006;14(2)
24. De Almeida SM, Queiroz-Telles F, Teive HA, Ribeiro CE, Werneck LC. *Central nervous system paracoccidioidomycosis: clinical features and laboratorial findings.* J Infect. 2004;48(2):193-8.
25. Kalmar EM, Alencar FE, Alves FP, Pang LW, et al. *Paracoccidioidomycosis: an epidemiologic survey in a pediatric population from the Brazilian amazon using skin tests.* Am J Trop Med Hyg 2004;71(1):82-86.
26. Souza AS, Gasparetto EL, Davaus T, Escuissato DL, Marchiori E. *High-resolution CT findings of 77 patients with untreated pulmonary paracoccidioidomycosis.* AJR Am J Roentgenol 2006;187(5):1248-52.
27. Dayer J, Campora N, Rusconi M, Tulian E. *Paracoccidioidomycosis en niños. Presentación de un caso típico.* Anuario Fundación Dr J.R. Villavicencio. 2007. N° XV
28. Oñate J, Tobón A, Restrepo A. *Insuficiencia suprarrenal secundaria a paracoccidioidomycosis.* Biomédica 2002;22:280-6.
29. Queiroz-Telles F, Goldani LZ, Schlamm HT, Goodrich JM, et al. *An open-label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioidomycosis.* Clin Infect Dis 2007;45(11):1462-9.
30. Tobon AM, Agudelo CA, Osorio ML, Alvarez DL, et al. *Residual pulmonary abnormalities in adult patients with chronic paracoccidioidomycosis: prolonged follow-up after itraconazole therapy.* Clin Infect Dis 2003;37(7):898-904.

31. Bittencourt JI, De Oliveira RM, Coutinho ZF. *Paracoccidioidomycosis mortality in the State of Parana, Brazil, 1980/1998*. Cad Saude Publica 2005;21(6):1856-64
32. Silva M, Oliveira G, Castro C, Pinto M, Ferreira M, Barberino J. *Paracoccidioidomicose no Hospital Universitário de Brasília*. Revista de Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2008 41(2):169-172.
33. Shankar J, Restrepo A, Clemons K, Stevens D. *Hormones and the Resistance of Women to Paracoccidioidomycosis*. Clin Microbiol Rev 2011 vol 24(2):296-313.
34. *Paracoccidioidomycosis in Rippon JW*. Micología Médica. 3ra ed. México: Nueva Editorial Interamericana. 1990; p547-572.
35. Alencar S, Barros D, Lastória J, Pires R, Alencar M. *Paracoccidioidomycosis: Frequency, Morphology, and Pathogenesis of Tegumentary Lesions*. An Bras Dermatol. 2007;82(4):411-7.
36. Blotta M, Mamoni R, Oliveira S, Nouér S, Papaiordanou P, Goveia A, Camargo Z. *Endemic regions of paracoccidioidomycosis in Brasil: a clinical and epidemiological study of 584 cases in the Southeast region*. Am J Trop Med and Hyg. 1999;61:390-394.
37. Cano L, González A, Lopera D, Naranjo T, Restrepo A. *Pulmonary Paracoccidioidomycosis: Clinical, Immunological and Histopathological Aspects* (Chapter 16) in Irusen E. Lung Diseases – Selected state of the art reviews. 2012. Intech Book.
38. Severo L, Roesch E, Oliveira E, Rocha M, Londero A. *Paracoccidioidomycosis in women*. Rev Iberoam Micol. 1998;15(2):88-89
39. Pérez R, Rosello A, Neumann W, Colella M, Pérez C, Hartung C, Abdul-Hadi S, Magaldi S, Landaeta M, Calatroni M, Mata Essayag S. *Estudio de casos de paracoccidioidomicosis infantil diagnosticados en el área de la Gran Caracas – Venezuela*. Boletín Venez Infectol. 2010;21(1):22-28.
40. Costa R, Prado R, Silva F, Braga I, Alves M, Ferreira C t al. *Pulmonary paracoccidioidomycosis: radiology and clinical-epidemiological evaluation*. Revista de Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2010;43(6):651-656.

41. Aristizabal BH, Klemons KV, Cock AM, Restrepo A, Stevens DA. *Paracoccidioides brasiliensis* infection in mice: influence of the hormonal status of the host on tissue responses. *Med Mycol.* 2002;40:162-178.
42. Mata S, Incerto A, Ianelli A, Masi R, Reymundez M, Taronna I, Hartung C, Rodríguez A. Sobre una zona endémica de paracoccidioidomicosis en Venezuela. *Bol Soc Ven Microbiol* 1988;8:2-3.
43. Calle, D., Rosero, S., Orozco, L.C., Camargo, D., Castañeda, E. & Restrepo, A. *Paracoccidioidomycosis in Colombia: an ecological study.* *Epidemiology Infection.* 2001;126(2):309-315.
44. Colombo, A. L., Tobón, A., Restrepo, A., Queiroz-Telles, F. & Nucci, M. *Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America.* *Med Mycol.* 2011;49(8):785-98.
45. Nucci, M., Colombo, A.L. & Queiroz-Telles, F. Paracoccidioidomycosis. *Curr Fungal Infect Rep.* 2009;3(1):15-20.
46. Buitriago M, Bernal L, Castelli M, Rodríguez J, Cuenca M. *Histoplasmosis and Paracoccidioidomycosis in a Non-Endemic Area: A Review of Cases and Diagnosis.* *Journal of Travel Medicine.* 2011;18(1):26-33.
47. Loro K, Artioli A, Martínez R. *Paracoccidioidomycoses in Patients Infected with and Not Infected with Human Immunodeficiency Virus: A Case-Control Study.* *Am J Trop Med Hyg* 2009;80(3):359-366.
48. Conti I. *On the unknown ecological niche of Paracoccidioides brasiliensis. Our hypothesis of 1989: present status and perspectives.* *Ver Inst Med Trop S Paulo.* 2007;49(2):131-134.
49. Cermeño J, Cermeño J, Godoy G, Hernández I, Orellán Y, Blanco Y, Penna S et al. *Epidemiological study of paracoccidioidomycosis and histoplasmosis in a suburb of San Félix city, Bolívar state, Venezuela.* *Invest Clin.* 2009;50(2):213-220.
50. Lacaz, C. S., Porto, E., Martins, J.E.C., Heins-Vaccari, E.M. & Melo, N.T. (2002). *Paracoccidioidomycose*, en Lacaz C, Porto E, Martins JEC., Heins-Vaccari,

- E.M.,Melo, N.T. (eds.), Tratado de Micología Médica Lacaz. 9th ed. Servier. São Paulo, Brazil, pp. 639-729.
51. Restrepo, A., González, A. & Agudelo, C.A. (2011). Chapter 21: *Paracoccidioidomycosis*, en W. Dismukes, C. Kauffman, P. Pappas, J. Sobel (eds): *Essentials of Medical Mycology*, 2nd Ed.: Springer, NY, pp 367-385.
52. Grando J, Somacarrera M, Luckmann S, Meurer M, Rivero R, Modolo F. *Paracoccidioidomycosis: Manifestaciones orales e implicaciones sistémicas*. Av. Odontoestomatol. 2010;26 (6):287-293.
53. Dolande M, Reviákina V, Panizo M, Maldonado B. *Diagnóstico inmunológico de las micosis sistémicas en pacientes con SIDA (1997-2001)*. Rev Soc Ven Microbiol. 2002;22:51-6.
54. Corti M, Villafañe M, Negroni R, Palmieri O. *Disseminated paracoccidioidomycosis with peripleuritis in an AIDS patient*. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo. 2004;46:47-50.
55. Paniago A, de Freitas A, Aguiar E. *Paracoccidioidomycosis in patients infected with human immunodeficiency virus: a review of 12 cases observed in an endemic region in Brazil*. J Infect 2005;51:248-252.
56. Zaputovich F, Cardozo L, Di Martino B, Valdovinos G, Rodríguez M, Knopfmacher O, Bolla L. *Paracoccidioidomycosis en paciente HIV+*. Rev Esp Patol. 2008;41(2):150-153.
57. Informe de Avance para las metas del milenio, febrero 2004. ONUSIDA
58. Cermeño J, Cermeño J. *Sistemic mycoses associated to tuberculosis in Bolivar state, Venezuela*. Kasmera v.36 n.1. Maracaibo, june, 2008.
59. Bravo E, Zegarra A, Piscoya A, Pinto J, de los Rios R, Prochazka R, Huerta-Mercado J, Cok J, Martin T. *Case Report: Dimorphic Fungal Coinfection as a Cause of Chronic Diarrhea and Pancolitis*. Case Reports in Medicine. Volume 2011.

60. Dos Santos AP, Guzman ZV. Estudio de micosis profundas sistémicas en necropsias realizadas en el Instituto Anatomopatológico de la Universidad Central de Venezuela entre los años 1993-2004. Trabajo Especial de Grado. Caracas, Venezuela; 2006.
61. Ferreira da Cruz F, Wanke B, Galvao B. Prevalence of paracoccidioidomycosis in hospitalized adults in Rio de Janeiro (RJ) Brazil. *Mycopathology*. 1987;91(1):61-64.
62. Quagliato R, Grangeia A, de Massucio R, De Capitani E, Rezende Sde M, Balthazar A. *Association between paracoccidioidomycosis and tuberculosis: reality and misdiagnosis*. *J Bras Pneumol*. 2007;33(3):295-300.
63. Shikanai-Yasuda M, Conceicao Y, Kono A, Rivitti E, Campos A, Campos S. *Neoplasia and paracoccidioidomycosis*. *Micopathologia*. 2008;165(4-5):303-312.
64. Naranjo T, Lopera D, Diaz-Granados L, Duque J, Restrepo A, Cano L. *Combined itraconazole-pentoxifylline treatment promptly reduces lung fibrosis induced by chronic pulmonary paracoccidioidomycosis in mice*. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011;24(1):81-91.
65. Inoue K, Takano H, Yanagisawa R, Sakurai M. Anti-inflammatory Effect of Pentoxifylline. *Chest*. 2004;126:321.
66. Padilha-Goncalves A. *Lesoes ganglionares in Del Negro G, Silva Lacaz C, Fiorillo A. Paracoccidioidomycose. Blastomycose sul-americana*. 1982. Sarvier. São Paulo. Pag 202-210.
67. Prado M, Barbosa M, Laurenti E, Travassos L, Taborda C. *Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: a review from 1996 to 2006*. *Mem Ints Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, 2009, may; Vol 104(3):513-521

ANEXOS

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos

Fecha: _____

Nº de historia _____ Nombre y Apellido _____

Sexo _____ Edad _____ Lugar de Nacimiento _____

Procedencia _____ Ocupación _____

Hábitos Tabáquicos _____ Alcohol _____ Drogas _____

Comorbilidad

VIH _____ Esteroides _____ Tuberculosis _____ Desnutrición _____ Otros _____

Signos y síntomas

Fiebre _____ Tos _____ Disnea _____ Pérdida de peso _____ Disfonía _____

Hiporexia _____ Adenomegalia _____ Hepatomegalia _____ Esplenomegalia _____

Lesión mucosa oral _____ Lesión laringe _____ Lesiones pulmonares _____

Laboratorio Hb _____ Leucocitos _____ Eosinófilos _____ Plaquetas _____

VSG _____ Cortisol _____

Estudios radiológicos
DIAGNÓSTICO Tipo de Muestra
Directo
Serología
Biopsia
Cultivo
Tratamiento
Evolución
Observaciones

Anexo 2. Cuadros.

Cuadro 1. Distribución por edad y género de los pacientes evaluados en la sección de Micología Médica del IMT – UCV.

Género	Masculino		Femenino		Total	
	Número	%	Número	%	Número	%
Edad (años)						
1 a 18	16	9,41%	8	30,77	24	12,24
19 – 30	18	10,59	3	11,11	21	10,72
31 – 45	56	32,94	3	11,11	59	30,10
46 – 60	52	30,59	9	34,61	61	31,12
Más de 60	28	16,47	3	11,11	31	15,82
Total	170	86,73	26	13,27	196	100

Cuadro 2. Lugar de nacimiento de los pacientes evaluados en la sección de Micología Médica del IMT – UCV.

Entidad Federal	Número	Porcentaje %
Área Metropolitana de Caracas	58	29,89
Miranda	38	19,58
Trujillo	16	8,24
Vargas	11	5,67
Sucre	10	5,15
Táchira	10	5,15
Guárico	10	5,15
Portuguesa	7	3,60
Aragua	6	3,09
Lara	5	2,57
Monagas	4	2,06
Carabobo	4	2,06
Bolívar	2	1,03
Delta Amacuro	1	0,51
Anzoátegui	1	0,51
Zulia	1	0,51
Yaracuy	1	0,51
Fuera del país	9	4,63
Total	194	100

Dato no disponible en 2 casos

Cuadro 3. Distribución de la procedencia de los pacientes evaluados en la Sección de Micología Médica del IMT – UCV por entidad federal.

Entidad Federal	Número	Porcentaje %
Área Metropolitana de Caracas	78	40,62
Miranda	68	35,41
Vargas	15	7,81
Aragua	6	3,13
Monagas	6	3,13
Guárico	5	2,60
Portuguesa	3	1,56
Trujillo	3	1,56
Bolívar	2	1,09
Carabobo	1	0,52
Sucre	1	0,52
Delta Amacuro	1	0,52
Táchira	1	0,52
Anzoátegui	1	0,52
Yaracuy	1	0,52
Total	192	100

Dato no disponible en 4 casos

Cuadro 4. Distribución de los pacientes evaluados en la Sección de Micología Médica del IMT – UCV, según la ocupación.

Ocupación	Número	Porcentaje %
Agricultura	49	29,16
Empleados de la construcción (albañil, carpintero, topógrafo, etc)	25	14,88
Estudiante	18	10,71
Conductores de vehículos (chofer particular, taxista, camionero)	13	7,74
Otros (ama de casa, comerciante, etc)	63	37,5
Total	168	100

Dato no disponible o no corresponde: 28 pacientes

Cuadro 5. Asociación con tabaquismo o alcoholismo en los pacientes evaluados en la Sección de Micología Médica del IMT – UCV.

Factor de riesgo	Número	Porcentaje %
Tabaquismo	90	57,14
Alcoholismo	53	30,11
Total muestra disponible	176	100

Niños en edad preescolar y escolar: 17; dato no disponible: 3

Cuadro 6. Síntomas presentados en los pacientes evaluados en la Sección de Micología Médica del IMT – UCV.

Síntoma	Número	Porcentaje %
Tos	81	50
Pérdida de peso	73	45,06
Disnea	72	44,44
Fiebre	56	34,57
Disfonía	22	13,58
Astenia	17	10,49
Disfagia	10	6,17
Total de muestra disponible	162	

Datos no disponibles: en 34 casos

La mayoría de los pacientes presentaron más de un síntoma.

Cuadro 7. Signos hallados al examen físico en los pacientes evaluados en la sección de Micología Médica del IMT – UCV.

Signo	Número	Porcentaje %
Adenomegalias	34	27,2
Hepatomegalia	13	10,4
Esplenomegalia	7	5,6
Lesiones cutáneas	10	8
Lesiones en ORL: boca, paladar, encías, amígdala	67	53,6
Laringe	17	13,62
Total de la muestra disponible	125	

Dato no disponible en 71 pacientes

La mayoría de los pacientes presentaron más de un signo.

Cuadro 8. Signos y síntomas evidenciados en los niños y adolescentes evaluados en la Sección de Micología Médica IMT – UCV.

Manifestación clínica	Número	Porcentaje %
Fiebre	7	43,75
Tos	6	37,5
Hepatomegalia	6	37,5
Adenomegalias	5	31,25
Disnea	4	25
Esplenomegalia	4	25
Pérdida de peso	3	18,75
Lesiones cutáneas	1	6,25
Total	16	

Datos no disponibles en 8 casos

La mayoría de los pacientes presentaron más de un síntoma y/o signo

Cuadro 9. Comorbilidades asociadas en los pacientes estudiados en la sección de Micología Médica del IMT – UCV.

Comorbilidad	Número	Porcentaje %
VIH/SIDA	15	7,65
Histoplasmosis	13	6,63
Tuberculosis	11	5,61
Desnutrición	4	2,04
Otros (diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica, hepatitis, lupus, cáncer)	6	3,06

Cuadro 10. Alteraciones de laboratorio encontradas en los pacientes evaluados en la Sección de Micología Médica del IMT – UCV

	Número	Porcentaje %
Leucocitosis	23	22,55
Leucopenia	4	3,92
Anemia	25	24,50
Eosinofilia	39	38,24
Trombocitosis	11	10,78
Trombocitopenia	3	2,94
Elevación de la VSG	34	33,33
Total de la muestra	102	

Datos no disponibles: 94

Muchos pacientes podían presentar más de un alteración de laboratorio, por lo que el porcentaje total es superior a 100%.

Cuadro 11. Estudios diagnósticos realizados a los pacientes evaluados en la Sección de Micología Médica del IMT – UCV

Prueba diagnóstica	Total de pacientes estudiados	Número de casos positivos	Porcentaje (%)
Directo de las muestras	80	70	87,5
Cultivo	54	34	62,96
Serología	156	138	88,46
Biopsia	65	63	96,92

Cuadro 12. Tratamiento instaurado en los pacientes evaluados en la Sección de Micología Médica IMT – UCV

Tratamiento	Número	Porcentaje %
Itraconazol	68	72,34
Anfotericina B	6	6,38
TMP/SMX	2	2,12
Anfotericina B e itraconazol (en tiempos diferentes)	12	12,7
Itraconazol y luego TMP/SMX	3	3,91
Otras combinaciones	3	3,91
Total	94	100

Datos no disponibles en 102 casos

Cuadro 13. Evolución de los pacientes evaluados en la Sección de Micología Médica IMT – UCV

Evolución	Número	Porcentaje
Satisfactoria	51	69,86%
Recaída	16	21,92%
Tórpida	4	5,48%
Total de la muestra	73	100%

Datos no disponible en 123 pacientes