

Artículo original

Diagnóstico de paracoccidioidomicosis en el Laboratorio de Micología de la Universidad de Carabobo durante 14 años (1992-2005)

Rosa Olivero^{a,*}, Antonio Dominguez^b, Carolina Sánchez^c, Diego Di-Liberti^c

^aLaboratorio de Micología. Centro de Investigaciones Ergológicas CIERUC

^bDepartamento de Salud Pública

^cDepartamento Clínico Integral del Norte. Laboratorio de Micología
Facultad de Ciencias de la Salud. Escuela de Medicina. Universidad de Carabobo
Valencia – Venezuela

Recibido 21 de septiembre de 2006; aceptado 23 de enero de 2007

Resumen: La paracoccidioidomicosis (PCM), es una micosis profunda sistémica, restringida a América Latina, causada por el hongo *Paracoccidioides brasiliensis*. En el laboratorio de Micología de la Universidad de Carabobo, (1992-2005), se estudiaron 2.407 pacientes y se diagnosticó PCM en 97 de ellos (4,0%). Las características epidemiológicas más resaltantes fueron: edades comprendidas entre 29-83 años, relación masculino/femenino de 6:1 y enfermedad más frecuente en hombres con edades entre: 40-50 (29,6 %) y 51-61 (24,7 %) años de edad. Los pacientes provenían del estado Carabobo 88 (90,7 %) y de todos los municipios, especialmente del Carlos Arvelo 24 (27,3 %), así como de los estados Yaracuy, Trujillo, Barinas, Monagas y Lara. En su mayoría eran agricultores (86/97: 88,7 %). Las formas clínicas de la enfermedad, evaluadas según el criterio del III Encuentro Internacional sobre Paracoccidioidomicosis, fueron: Crónica Multifocal 50 (51,6 %) y Crónica Pulmonar Unifocal, 47 (48,4%). Los pacientes con estudio serológico positivo fueron 94 (96,9%). El diagnóstico fue confirmado mediante estudio micológico en 88 pacientes (90,7%) e histopatológico en 13. Estos resultados contribuyen al conocimiento de la PCM en Venezuela.

Palabras clave: Paracoccidioidomicosis, diagnóstico, micosis profunda

Paracoccidioidomycosis diagnosis during 14 years (1992-2005) at the Mycology Laboratory of Universidad de Carabobo

Abstract: Paracoccidioidomycosis (PCM), is a systemic deep mycoses restricted to Latin America, produced by the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. The Mycology Laboratory of Universidad de Carabobo (1992- 2005) studied 2.407 patients and diagnosed PCM in 97 (4,0%) of them. The most outstanding epidemiological characteristics were: ages, between 29-83 years, male/female relationship 6:1; the disease was more frequent in men with ages between: 40-50 (29,6%) and 51-61 (24,7%) years. Most patients came from Carabobo State, 88 (90,7%) and all off its municipalities, especially Carlos Arvelo one 24 (27,3 %); there were also patients from Yaracuy, Trujillo, Barinas, Monagas and Lara States. Most were agricultural workers 86 (88,7%). The clinical forms of the disease, evaluated according to the criteria of the III International Encounter on Paracoccidioidomycosis, were: Chronic Multifocal 50 (51,5 %) and Pulmonary Chronic Unifocal, 47 (48,4%). Patients with positive serologic results were, 94 (96,9%). Diagnosis was confirmed through mycological study in 88 patients (90,7%) and histopatological study in 13. These results contribute to the knowledge about PCM in Venezuela.

Keywords: Paracoccidioidomycosis, diagnosis, deep mycosis

*Correspondencia

E-mail: oliveror@cantv.net

Introducción

La paracoccidioidomicosis (PCM), es una micosis profunda sistémica, crónica, granulomatosa, causada por el hongo dimorfo térmico, *Paracoccidioides brasiliensis*. Se encuentra restringida a la América Latina y los países de mayor endemia son Brasil, Colombia y Venezuela [1-5].

El hábitat preciso de *P. brasiliensis* en la naturaleza es aún desconocido. Se acepta que en su fase micelial se encuentra en la naturaleza, en la tierra de zonas tropicales y subtropicales, y que la infección ocurre por inhalación de las partículas infectantes. Estas partículas (conidias), producidas por el micelio a temperaturas menores de 26°C, 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 inmediatamente o multiplicarse, produciendo una lesión primaria, adopta la forma levaduriforme y posteriormente pasa a los nódulos linfáticos regionales constituyendo el complejo pulmonar primario [6].

Albornoz [7] señala que esta etapa de localización pulmonar se mantiene generalmente por un largo período de tiempo sin producir manifestaciones clínicas, lo cual se evidencia por las extensas lesiones en dicho órgano, observadas en las radiografías de tórax obtenidas de los pacientes con la enfermedad al inicio de los síntomas.

Correa y cols. [8], también informan acerca de la frecuencia del compromiso pulmonar silente en esta micosis. Estas afirmaciones se basan en que el 89% de los casos de paracoccidioidomicosis diagnosticados por ellos, a pesar de no presentar síntomas respiratorios, tenían lesiones pulmonares en las radiografías de tórax, aislándose el hongo en los cultivos realizados, en 56,2% de dichos pacientes.

Diversos autores [9-11] afirman que, usualmente el paciente con paracoccidioidomicosis es referido a un centro especializado para su estudio tardíamente, cuando han transcurrido varios meses de haber comenzado la enfermedad y la misma ha progresado en el parénquima pulmonar. Por este motivo, cuando se realiza el diagnóstico etiológico, ya existe fibrosis en dicho órgano, lo que induce a aseverar que es necesario sembrar en los profesionales de la medicina a nivel de pre-grado y a través de la educación médica continua, los fundamentos clínicos para sospechar esta micosis desde sus etapas iniciales. Estos aspectos indican la necesidad de incrementar los estudios sobre la paracoccidioidomicosis en las áreas con características ambientales propicias para el desarrollo del hongo y con una población susceptible de adquirirla.

La ausencia de diagnóstico inicial facilita la diseminación hematogena a múltiples órganos y sistemas. La enfermedad clínicamente manifiesta puede revelarse bajo formas diversas dependiendo de la edad (juvenil y del adulto) y de la condición inmune del hospedero (aguda, sub-aguda o crónica) [9].

Motivado a la variedad de síntomas y signos de esta micosis, en el III Encuentro Internacional de Paracoccidioidomicosis realizado en el año 1986 [7], se aceptó la siguiente clasificación de las formas clínicas:

- **Infección:** afecta a individuos de ambos sexos, aparentemente sanos, con residencia actual o anterior en zonas endémicas, los cuales presentan reacción intradérmica positiva a la paracoccidioidina.

- **Enfermedad:**

- **Forma aguda o sub-aguda (tipo juvenil):** es habitualmente grave, de evolución rápida y afecta a jóvenes. Hay compromiso del sistema monocítico-fagocitario y generalmente una depresión de la respuesta inmune celular con aumento de la producción de anticuerpos. Se divide en dos subtipos: moderada y grave.

- **Forma crónica (adulto):** se caracteriza por una instalación lenta y gradual, con alteración progresiva del estado general. Aparece principalmente en pacientes del sexo masculino de más de 30 años. Puede ser leve, moderada o grave. Se clasifica en dos tipos: unifocal y multifocal.

- ✓ **La unifocal,** se caracteriza por alteraciones de un solo órgano, siendo el pulmón el más afectado. Los síntomas y signos incluyen: tos, expectoración, dolor torácico, disnea, hemoptisis, fiebre, pérdida de peso, astenia y signos auscultatorios pulmonares escasos. Las radiografías pulmonares solas no confirman el diagnóstico pero muestran alteraciones en relación con la evolución del proceso. En las etapas iniciales pueden observarse micronódulos e infiltrados blandos casi siempre bilaterales y localizados preferencialmente en los campos medios y en las bases. Frecuentemente aparecen mezclados con estriaciones, las cuales constituirán la fibrosis. Los infiltrados y los nódulos dan un patrón de tipo alveolar mientras que la fibrosis constituye un patrón intersticial. Todas estas lesiones pueden confundirse con otras enfermedades, especialmente tuberculosis.

- ✓ **La multifocal** se caracteriza por presentar, además del cuadro ya descrito, afectación de mucosas, piel, ganglios, laringe, huesos, sistema nervioso, glándulas suprarrenales, etc. Los síntomas pulmonares son minimizados por el paciente y casi nunca lo llevan a buscar atención médica. El examen físico puede revelar disnea y estertores inespecíficos. Los exámenes radiológicos no están en relación con la sintomatología, observándose frecuentemente un compromiso extenso del parénquima pulmonar y las lesiones son semejantes a las descritas para la forma pulmonar unifocal [3,12].

- **Forma residual:** se caracteriza por signos y síntomas relacionados con las secuelas cicatriciales fibrosas de las lesiones que fueron activas [3,7].

El diagnóstico etiológico de la micosis, se establece a través de: observación microscópica de levaduras con germinación múltiple al examen directo, estudio histopatológico y aislamiento del hongo en cultivos de exudados, biopsias, esputos, pus y otras muestras clínicas. Las pruebas inmunológicas que detectan anticuerpos son de gran valor en el diagnóstico presuntivo [13].

Albornoz [14], refiere que debido a la falta de programas gubernamentales para el estudio y control de las micosis en Venezuela, a partir del año 1985, puso en práctica, con

un grupo de investigadores, una estrategia que ha permitido contribuir al conocimiento de la importancia de las micosis como problema de salud. Esta estrategia consistió en la creación y/o fortalecimiento de los laboratorios de micología en el interior del país, en los cuales funcionan los Grupos de Trabajo de Micología. El laboratorio de Micología del Instituto de Biomedicina, en Caracas, suministra los reactivos necesarios para el diagnóstico inmunológico a estos grupos de trabajo.

Se ha determinado que la paracoccidiodomicosis, es una de las micosis profundas sistémicas más frecuente en Venezuela [14,15]. Los estados en los cuales se han diagnosticado el mayor número de casos autóctonos son: Carabobo, Lara, Monagas, Miranda, Aragua y Distrito Federal [7,14,16].

El objetivo de este trabajo fue conocer la frecuencia y características de la paracoccidiodomicosis en el estado Carabobo.

Materiales y Métodos

Población y muestra

Se trata de una investigación transversal, retrospectiva, de tipo descriptivo. Todos los pacientes referidos al Laboratorio de Micología de la Universidad de Carabobo (LMUC), en el lapso 1992-2005, con diagnóstico presuntivo de paracoccidiodomicosis, después de obtener su consentimiento informado, fueron estudiados según los siguientes criterios:

- **Clínico-epidemiológico:** Mediante historias clínicas realizadas por un médico internista, incluyendo estudios radiológicos de tórax evaluados por neumonólogos. Se consideró caso presuntivo de PCM a todo paciente con las características clínicas sugestivas de alguna de las formas clínicas de la enfermedad, con alteraciones variables en las radiologías de tórax, con residencia actual o anterior en zonas endémicas y/o con ocupaciones de alto riesgo tales como: agricultores, tractoristas, jardineros, albañiles, barrenderos, etc. [3,7,8,12].

- **Serológico:** Se realizó mediante estudio de las muestras de suero con el método de inmunodifusión doble (IDD). Esta es la técnica más simple y específica para el diagnóstico inmunológico de esta micosis, detectando *in vitro* las interacciones específicas que tienen lugar cuando se mezclan antígenos y anticuerpos homólogos en proporciones adecuadas. Las bandas o líneas de precipitación obtenidas entre el suero problema y el antígeno homólogo se corroboraron mediante su comparación con las líneas de identidad producidas entre el suero problema y el suero control de referencia. El resultado cualitativo positivo orienta el diagnóstico [8].

- **Micológico:** Este estudio consistió en la realización de exámenes directos y cultivos, utilizando muestras obtenidas de: raspado de lesiones muco-cutáneas, biopsias, esputos, lavado bronquial, pus de ganglios, etc. Las muestras fueron colocadas entre portaobjetos y cubreobjetos con hidróxido de potasio (KOH 10 %) más tinta Parker. Se consideró diagnóstico confirmatorio de la micosis la ob-

servación microscópica de levaduras esféricas u ovoides de doble pared refringente, entre 4 a 50 micras de diámetro, con vacuolas intracitoplasmáticas, muchas de ellas con gemaciones múltiples o en cadenas, típicas de *P. brasiliensis*. Es un importante método de diagnóstico [17], rápido en el momento de la consulta si la obtención del material es de fácil acceso. Los cultivos se realizaron sembrando las muestras en medios de Sabouraud con antibióticos a temperatura ambiente, durante 45 días, realizando observaciones periódicas. Se consideraron positivos cuando se observó un hongo de crecimiento muy lento, con colonias vellosas de color blanco o crema, de aspecto plegado, que con el tiempo tomaban color pardo claro o beige, con reverso color marrón claro, y al microscopio mostraron clamidoconidias intercalares y terminales, conidias piriformes, e hifas en espiral. También se cultivaron a temperatura de 35-37°C en medio enriquecido, obteniéndose crecimiento de colonias levaduriformes de color crema con superficie rugosa, observándose microscópicamente las formas levaduriformes multigemantes que identifican al hongo.

- **Histopatológico:** Este estudio fue realizado a 13 pacientes. Se tomaron biopsias de laringe, pulmón, ganglios, boca, cuello, párpados y región anorectal. Los informes de dichos estudios con hematoxilina eosina, reportaron un patrón granulomatoso con presencia de levaduras multigemantes, confirmados posteriormente con la tinción de metenamina argéntica de Gomori-Grocott. Desde el punto de vista de la patología, la respuesta inflamatoria granulomatosa, con formación de granulomas epitelioides, es asumida como una respuesta biológica efectiva del tejido para defenderse de un microorganismo. El granuloma de PCM puede representar una respuesta inmune específica del tejido del hospedador a *P. brasiliensis* para destruir, bloquear y circunscribir el parásito y prevenir su multiplicación [18].

Se consideró como caso presuntivo de la micosis a todo paciente con criterios clínico-epidemiológico y serológico. Una serología positiva se consideró fuertemente sugestiva de la micosis, en especial en casos de difícil acceso para la toma de muestras necesarias para la confirmación etiológica. Se aceptó como caso de paracoccidiodomicosis a todo paciente con diagnóstico micológico y/o histopatológico positivo. Se determinaron las formas clínicas según la clasificación adoptada en el III Encuentro Internacional de Paracoccidiodomicosis en el año 1986 [7].

Resultados

Se estudiaron 2.407 pacientes y se realizó el diagnóstico de PCM en 97 de ellos (4,0%), con edades comprendidas entre 29-83 años y una relación masculino-femenino de 6:1. De los 97 casos de PCM diagnosticados, la mayoría se presentaron en el sexo masculino, con edades comprendidas entre 40-50 años (29,6 %) y en el femenino entre 62-72 años (37,5%) (Tabla 1).

Los pacientes procedían principalmente del estado Carabobo (88/97: 90,7 %) y también se diagnosticaron casos procedentes de los estados Yaracuy, Trujillo, Aragua, Monagas y Lara (Tabla 2).

Tabla 1. Distribución de los pacientes por edad y sexo.

Edad	Sexo					
	Masculino		Femenino		Total	
	N	%	N	%	N	%
29-39	13	16,0	2	12,5	15	15,5
40-50	24	29,6	4	25,0	28	28,9
51-61	20	24,7	4	25,0	24	24,7
62-72	19	23,5	6	37,5	25	25,8
73-83	5	6,2	-	-	5	5,2
Total	81	100	16	100	97	100

Los pacientes del estado Carabobo provenían de todos sus Municipios: Carlos Arvelo, Valencia, Montalbán, Bejuma, Guacara, Miranda, San Joaquín, San Diego, Diego Ibarra y los Los Guayos (Tabla 3). La mayoría de los pacientes tenían como ocupación la de agricultor 86/88: 88,7%, pero también fueron referidas las de albañil, jardinero, taxista, caletero, obrero y ganadero (Tabla 4).

Tabla 2. Procedencia de los pacientes por Estados.

Procedencia	N	%
Carabobo	88	90,7
Yaracuy	4	4,1
Trujillo	2	2,1
Aragua	1	1,0
Monagas	1	1,0
Lara	1	1,0
Total	97	100

Las formas clínicas diagnosticadas, siguiendo la clasificación del III Coloquio Internacional de Paracoccidioidomicosis (7) fueron:

- Crónica Multifocal (CMF) 50/97: 51,5 %. Estos pacientes presentaron signos y síntomas pulmonares acompañados en forma variable de: astenia, pérdida de peso, lesiones úlcero-vegetantes, cutáneo mucosas con puntillado hemorrágico, odontoclasia, adenomegalias, disfonía y alteraciones neurológicas.
- Crónica Pulmonar Unifocal (CPU) 47/97: 48,4%.

Estos pacientes presentaron únicamente signos y síntomas pulmonares.

Tabla 3. Procedencia de los pacientes por los Municipios del Estado Carabobo.

Procedencia (Municipio)	N	%
Carlos Arvelo	24	27,3
Valencia	17	20,4
Montalbán	8	9,1
Bejuca	6	6,8
Guacara	6	6,8
Miranda	6	6,8
San Joaquín	5	5,7
San Diego	5	5,7
Diego Ibarra	4	4,5
Los Guayos	4	4,5
Total	88	100

No se diagnosticaron otras formas clínicas. Los estudios radiológicos de tórax presentaron patrones radiológicos variables, con predominio del retículo-nodular bilateral medio-basal. Sólo 2 pacientes presentaron radiología de tórax normal. Los resultados obtenidos según los métodos diagnósticos utilizados se pueden observar en la Tabla 5.

Tabla 4. Pacientes según ocupación.

Ocupación	N	%
Agricultor	86	88,7
Albañil	3	3,1
Jardinero	3	3,1
Taxista	2	2,1
Caletero	1	1,0
Obrero	1	1,0
Ganadero	1	1,0
Total	97	100

Tabla 5. Métodos utilizados para el diagnóstico de Paracoccidioidomicosis.

Métodos diagnósticos	Positivo		Negativo		Total
	N	%	N	%	
Serológico	94	96,9	3	3,1	97
Micológico	88	90,7	9	9,3	97
Histopatológico	13	100	-	-	13

Discusión

Nuestra casuística de paracoccidioidomicosis coincide con lo reportado en diferentes estudios, acerca del predominio evidente del sexo masculino sobre el femenino aunque las relaciones encontradas son variables: 5,4:1 [17],

10:1 [19], 11:1 [20] y 13:1 [21]. Los resultados obtenidos en esta investigación también son similares a los de la mayoría de los autores sobre el tema, los cuales refieren que la micosis afecta principalmente a adultos del sexo masculino con edades entre 30-60 años [3,7,14,21-23]. Se señala alta prevalencia en estas edades ocasionada por el

largo período de incubación y a la etapa silente de la enfermedad antes del inicio de las manifestaciones clínicas [20]. La presencia en el sexo femenino del mayor número de casos en edades no reproductivas, puede deberse a la disminución de los estrógenos, los cuales han sido implicados como factores de resistencia para desarrollar la enfermedad [17].

El diagnóstico de la paracoccidioidomicosis en pacientes procedentes de varios estados del país reafirma a los mismos como zonas endémicas de la enfermedad en Venezuela [7]. El mayor número de pacientes procedentes del estado Carabobo se debe, tanto a la presencia de la micosis en la región como a la ubicación del LMUC, ya que es uno de los estados donde han sido diagnosticados el mayor número de casos autóctonos [16,23]. El estado Carabobo está situado en la parte norte-centro del país y por su territorio atraviesa de este a oeste el Sistema Montañoso de la Costa, por lo que posee condiciones ambientales similares a las descritas como favorables para el desarrollo del hongo. La mayoría de los municipios que lo conforman son de predominio rural y poseen áreas agrícolas de extensiones variables. El municipio Carlos Arvelo, de donde provienen el mayor número de pacientes, es fundamentalmente rural con plantaciones extensas de caña de azúcar y maíz, además de otra variedad de cultivos; gran parte de estas zonas se encuentra en los alrededores del lago de Valencia. Albornoz ha determinado mediante estudios epidemiológicos que este Municipio es un área endémica de la micosis [7]. El predominio de pacientes agricultores concuerda con todas las investigaciones realizadas sobre esta enfermedad [3,7,11,17,19-22]; las otras ocupaciones en su mayoría estaban relacionadas con la actividad de remover la tierra, el obrero había trabajado como perforador de túneles y la ocupación de taxista no se ha relacionado con la micosis.

Debido a que sólo se diagnosticó la enfermedad en adultos, las formas clínicas fueron las correspondientes a este grupo de pacientes. El mayor número de casos con la forma crónica multifocal indica la tardanza en presumir la micosis y en enviar a los pacientes a los centros de diagnóstico micológico, lo cual puede deberse al largo período de latencia, la variedad de síntomas y signos que pueden ocasionar confusión con otras enfermedades como cáncer y tuberculosis o al escaso conocimiento sobre la enfermedad en los médicos. Diferentes investigadores reportan un mayor diagnóstico de la forma crónica multifocal coincidiendo con nuestros resultados, 84,6% [19], 52% [17], 50% [24].

El elevado número de diagnósticos serológicos positivos ratificados mediante estudios micológico y/o histopatológico indica la importancia de esta prueba, la cual ha sido durante años la de elección en el diagnóstico inicial de pacientes con sospecha de PCM; se ha determinado que tiene alta especificidad y sensibilidad ubicada entre 65-100% [25]. En un estudio comparativo con otras pruebas de precipitación en gel para el diagnóstico de PCM, la IDD presentó la mayor sensibilidad, 91,3%; este diagnóstico depende de la producción de anticuerpos. El antígeno gp43 es el más importante y se ha convertido en el antígeno de referencia en la PCM, sin embargo, el gp43 puede desapa-

recer de la circulación durante el tratamiento o puede producir falsos negativos [25-27].

Mediante estudio micológico, nuestros resultados reafirman la importancia del cultivo como método confirmatorio de la micosis, tal como es señalado por otros autores [3,7,13]. El mayor porcentaje de formas crónicas multifocales, las cuales presentan en su cuadro clínico alteraciones pulmonares y lesiones muco-cutáneas entre otras alteraciones, facilitó la obtención de las muestras en gran parte de los casos. Tristano y col., [21] obtuvieron 100% de positividad en el diagnóstico micológico de muestras de esputo y lesiones mucocutáneas. Correa y col., [8] en revisión de historias clínicas y resultados de los exámenes paraclínicos, correspondientes a 64 pacientes con paracoccidioidomicosis que consultaron por lesiones extrapulmonares, encontraron que 36 (56,2%) tenían cultivo de esputos positivos para *P. brasiliensis* [8]. Paniago y cols., [19] en 365 pacientes detectaron una positividad de 50,7%.

Conclusión

Estos resultados concuerdan con lo descrito en la literatura y contribuyen al conocimiento de la PCM en Venezuela.

Referencias

1. Serrano J, Novoa-Montero D. Review of human mycoses in South America. Rev Soc Venez Microbiol 2001; 21(2): 67-77.
2. Rippon J. Tratado de Micología Médica. 3ª Edición. Editorial Interamericana McGraw-Hill. Mexico, 1990.
3. Restrepo A, Restrepo M, Botero D, Trujillo H, Leiderman E, Robledo J, Posada B, Jaramillo C. Fundamentos de Medicina. Enfermedades Infecciosas. 4ª Edición. Editorial C.I.B. Corporación para Investigaciones Biológicas. Medellín, Colombia, 1994.
4. San-Blas G, Niño Vega G, Barreto L, Hebler BF, Bagagli E, Olivero R, Poncio MR. Primers for clinical detection of *Paracoccidioides brasiliensis*. J Clin Microbiol 2005; 43(8): 4255-7.
5. Araújo MS, Sousa S, Cantanhede OM. Análise epidemiológica de pacientes acometidos com paracoccidioidomicose em região endêmica do estado de Minas Gerais. Rev Pos-Grad 2000; 7(1):22-6.
6. García AM, Hernández O, Restrepo A, Cano LE, Aristizábal B, Bernardes LA, Dos Reis E, Goldman GH, Goldman MH, McEwen JG. Identificación de genes de *Paracoccidioides brasiliensis* durante la transición de conidia a levadura. Rev Biomed Inst Nac Salud 2005; 25 (suppl 1): 67-8.
7. Albornoz, M. Temas de Micología Médica. 1era Edición. Editora: María de Albornoz. Venezuela, 1996.
8. Correa AL, Restrepo A, Franco L, Gómez I. Paracoccidioidomicosis: coexistencia de lesiones extrapulmonares y patología pulmonar silente. Descripción de 64 pacientes. Acta Med Colomb 1981; 16(6):304-8.
9. Restrepo A, Aristizábal B, González A, Jiménez M, Gómez B, McEwen J, Cano L. Características de las conidias de *Paracoccidioides brasiliensis*. VITAE Academia Biomédica Digital 2004; Vol 20. Consultado en: <http://caibco.ucv.ve/-caibco/CAIBCO/Vitae-/VitaeVeinte/Portada/homevitae.php>.

10. Tobón AM, Agudelo CA, Osorio ML, Alvarez DL, Arango M, Cano LE, Restrepo A. Residual pulmonary abnormalities in adult patients with chronic Paracoccidioidomycosis: prolonged follow-up after itraconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37(7): 898-905.
11. Roman ZM, Barroeta S, Alejos A. Paracoccidioidomycosis en el estado Lara. *Dermatol Venez* 1985; 23: 35-9.
12. Olivero R, Delgado J, Sánchez C. Estudio radiológico y de función pulmonar en Paracoccidioidomycosis. *Boletín Informativo Las Micosis en Venezuela* 1997; 29: 29.
13. Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: pasos para su diagnóstico. *Med Lab* 1984; 8(1): 9-18.
14. Albornoz M. Informe sobre la estrategia para el estudio y control de las Micosis en Venezuela. *Derm Venez* 1992; 30(2): 77-82.
15. Reviákina V, Panizo M, Dolande M, Maldonado B. Micosis profundas sistémicas: Casuística del Departamento de Micología del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" durante cinco años (1997-2001). *Rev Soc Venez Microbiol* 2002; 22(2): 164-8.
16. Cavallera, E. Casuística 1984-1993 de las Micosis Profundas y 1986-1993 de las Micosis Superficiales. *Boletín Informativo Las Micosis en Venezuela* 1996; 28: 13-7.
17. Blotta MH, Mamoni RL, Oliveira SJ, Nouer SA, Papiardanou PM, Goveia A, Pires de Camargo Z. Endemic regions of Paracoccidioidomycosis in Brazil: a clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61(3): 390-4.
18. Maldonado B. Respuesta inmune en Paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Venez Microbiol* 2001; 21(2): 54-61.
19. Paniago A, Aguiar J, Aguiar E, Cunha R, Pereira G, Londero A, Wanke B: Paracoccidioidomycosis: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003; 36(4): 455-9.
20. Taronna I, Incerto A, Mata S, Masi R, Reymundez M, Ianelli A. Aspectos clínicos-epidemiológicos de la paracoccidioidomycosis en Venezuela: revisión de 268 casos. *Centro Méd* 1996; 41(1): 14-8.
21. Tristano A, Chollet M, Pérez J, Wilson M, Troccoli M. Paracoccidioidomycosis: experiencia en el Hospital "Dr. Domingo Luciani". *Rev Med Intern* 2000; 16(4): 220-9.
22. Ruiz A, Cirocco A, Rodríguez H. Micosis cutáneas profundas: estudio retrospectivo desde 1997 hasta el 2001 en la consulta de Micología del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas. *Dermatol Venez* 2004; 42(1): 35-7.
23. Albornoz MB: Distribución de las micosis profundas en Venezuela. Variaciones en el lapso 1984-1987. *Boletín Informativo Las Micosis en Venezuela* 1988; 10: 5-11.
24. Vicentini AP, Da Silva DF, Zamboni IM, Oliveira LE, Assis CM, Portela AA. Epidemiological aspects of patients with paracoccidioidomycosis diagnosed at the Instituto Adolfo Lutz, São Paulo. VIII International Meeting on Paracoccidioidomycosis "Carlos da Silva Lacaz". Pirenópolis, Goiás. Brazil. *Ann Rev Biomed Sci* 2002; Special issue. Panel session 2: Diagnosis and epidemiology. No 02-04, pág 70. Consultado en: [http://arbs.unesp.br/br-/4\(a\)panel\(2\).pdf](http://arbs.unesp.br/br-/4(a)panel(2).pdf).
25. Pires de CZ, Fabiano de FM. Current knowledge on pathogenesis and immunodiagnosis of Paracoccidioidomycosis. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17: 41-8.
26. Del Negro, GMB, Garcia NM, Rodriguez EG, Cano MIN, Aguiar MSMV, Lirio VS, Lacaz CS. The sensitivity, specificity and efficiency values of some serological tests used in the diagnosis of paracoccidioidomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1991; 33(4):277-80.
27. San-Blas G. La micología molecular en la práctica médica del siglo XXI. *Dermatol Venez* 2004; 42(1): 4-8.