

Paracoccidioidomycosis: clínica, epidemiología y tratamiento

Paracoccidioidomycosis: Clinical Considerations, Epidemiology and Treatment

**Dawaher, Jesús; Colella, María Teresa;
Roselló, Arantza; Pérez, Celina;
Olaizola, Carolina; Newman, Willy;
Landaeta, María Eugenia; Rangel, Luisana y
Mata Essayag, Sofia**

Sección de Micología Médica, Instituto de Medicina Tropical,
Universidad Central de Venezuela

Resumen

Objetivo: caracterizar desde el punto de vista clínico, epidemiológico y de tratamiento, los pacientes con diagnóstico de paracoccidioidomycosis 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 paracoccidioidomycosis. 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 paracoccidioidomycosis 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: paracoccidioidomycosis, micosis endémica, *Paracoccidioides brasiliensis*.

Abstract

Objective: to characterize from the clinical, epidemiological and treatment viewpoints, patients diagnosed with paracoccidioidomycosis and evaluated in the outpatient clinic of the Medical Mycology Section, at the IMT-UCV and from other hospitals in the greater Caracas area, whose samples were processed in this section between 2001-2011. Methods: descriptive study of records, taking into account the histories of patients diagnosed with paracoccidioidomycosis. Results: the male:female ratio obtained was 6.5:1; only 29.16% of the 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. In terms of diagnosis, the direct exam was positive in 87.5% of cases, the 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 about the place of birth, the origin and the occupation of the patient is important when considering the diagnosis; this should be taken into consideration in an endemic country like Venezuela. 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* (aunque actualmente se sabe por biología molecular de una nueva especie *P. lutzi*). 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 y daños 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 (1-3). 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 itracanazol. 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. Para considerar una respuesta favorable al tratamiento se debe repetir evaluaciones periódicas, que deben incluir ciertos criterios como son el clínico (desaparición de la sintomatología en los primeros meses), criterio micológico (ausencia del hongo en los especímenes que eran inicialmente positivos), criterio radiológico (estabilización de las imágenes en radiografías tomadas en un intervalo de tres meses consecutivos) y criterio inmunológico (tres a cuatro meses consecutivos de pruebas negativas de inmunodifusión y fijación de complemento previamente positivas) (1).

Se realizó un estudio con el objetivo de caracterizar desde el punto de vista clínico, epidemiológico y de tratamiento, los pacientes con diagnóstico de paracoccidiodomicosis 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.

Material y métodos

El presente es un estudio descriptivo de registros o historias clínicas. Se tomaron en cuenta las historias de los pacientes con diagnóstico de paracoccidiodomicosis 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: 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 sec-

ción, entre los años 2001 y 2011 y se procedió a registrar los datos en una ficha elaborada para tal fin.

Los datos evaluados fueron: edad, género, procedencia, ocupación, factores de riesgo implicados en la enfermedad, manifestaciones clínicas más frecuentes, las técnicas utilizadas para realizar el diagnóstico, el tratamiento instaurado y la evolución de los pacientes.

Se utilizó para el análisis de los datos el programa SPSS 10.0 de Windows en español y EpiInfo 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 paracoccidiodomicosis, 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.

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. El porcentaje restante de pacientes eran oriundos del resto de los estados del país. 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. En el resto de los estados el número de los pacientes fue escaso.

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.

De 196 pacientes, se disponía la información de los antecedentes tabáquicos y alcohólicos en 176 pacientes, de los cuales 90 personas (51,14%) tenían hábitos tabáquicos y 53 (30,11%) un consumo alcohólico acen-tuado.

En relación a las manifestaciones clínicas de los pacientes se dispuso de la información en 162 pacientes, en donde las más relevantes fueron: tos en 81 pacientes (50%), pérdida de peso en 73 (45,06%), disnea 72 (44,44%), fiebre 56 (34,57%). Los hallazgos al examen físico más frecuentes, fueron las lesiones en la orofaringe en 67 pacientes (53,6%) y las adenopatías en 34 (27,2%) de

una muestra de 125 personas donde se registró el examen físico. Lo anterior se expone en las Tablas 1 y 2.

En los 24 pacientes evaluados de 18 años o menos encontramos, que los datos clínicos estuvieron disponibles en 16. Se evidenció que el principal síntoma en estos fue la fiebre en 7 de 16 (43,75%), seguido por la tos en 6 (37,5%). Al examen físico la hepatomegalia fue el hallazgo más común en 6 pa-

Tabla 1. Manifestaciones clínicas presentadas en los pacientes evaluados en la Sección de Micología Médica del IMT-UCV.

Síntoma	Número	%
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.

Tabla 2. 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.

cientes de 16 (37,5%), seguido de adenomegalias en 5 (31,25%) (Tabla 3).

En 18 casos se realizó niveles de cortisol, de los cuales 17 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 patrón alveolar intersticial.

Con respecto a las comorbilidades y enfermedades asociadas en los pacientes diagnosticados con paracoccidioidomicosis: 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 (3,06%) otras enfermedades asociadas.

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

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 (62,96%) hubo crecimiento del hongo. Los estudios serológicos, realizados a 156 pacientes, demostraron que en 138 (88,46%) el resultado fue

Tabla 3. Signos y síntomas evidenciados en los niños y adolescentes evaluados en la Sección de Micología Médica IMT-UCV.

Manifestación clínica	Número	%
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.

positivo. El estudio histopatológico evidenció hallazgos confirmatorios del diagnóstico de paracoccidioidomicosis en 63 de los 65 pacientes (96,92%) (Tabla 4).

En 94 pacientes se encontró el dato del 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 6 pacientes (3,38%) recibieron otras combinaciones terapéuticas. Setenta y tres pacientes fueron evaluados y tratados en la consulta externa de la Sección de Micología Médica IMT-UCV

Tabla 4. 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	%
Directo de las muestras	80	70	87,5
Cultivo	54	34	62,96
Serología	156	138	88,46
Biopsia	65	63	96,92

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

Discusión

Se evaluaron las historias de 196 pacientes con el diagnóstico de paracoccidiodomicosis 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 por género 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 (6-12).

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 (8, 11).

Se obtuvo una relación hombre:mujer 6,5:1. Estudios previamente realizados a nivel nacional, demostraban una relación 10:1 a 11:1, en las edades medias de la vida, osci-

lando entre 30 y 60 años (2, 3, 7, 13). Semejantes hallazgos se reproducen en estudios efectuados en Brasil, en los cuales Miranda y col. (14) y Alencar y col. (15) establecieron que la relación hombre:mujer fue 10:1 y la media de edad, de 43,4 años. Sin embargo, trabajos recientes publicados por Olivero y col. (9) en el estado Carabobo y los estudios realizados en Brasil por Blotta (16) y col. y Bellissimo y col. (8) concuerdan con los resultados encontrados en este trabajo. Estos hallazgos indican que el conocimiento actual es insuficiente para explicar las diferencias de la relación hombre:mujer en diversas regiones geográficas (17).

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 y col. (18), 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, 11, 19). Adicionalmente, se ha reportado que las mujeres exhiben una mayor respuesta inmune celular capaz de detener el progreso de la infección (17). Por otra parte, algunos trabajos describen que el papel de los factores hormonales es menos importante de lo que previamente se pensaba, pero es-

tos autores no aclaran el porqué de esta aseveración (20, 21).

Al analizar la ocupación de los pacientes del estudio, 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). Tradicionalmente esta enfermedad se ha asociado al medio rural y sobre todo en donde existen plantaciones de café, tabaco, algodón y caña de azúcar (23-25). Sin embargo, en el presente trabajo sólo el 29,16% de los pacientes refirieron actividades agrícolas. En el trabajo de Román y col. (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.

Adicionalmente, la migración de la población rural a las zonas urbanas o sub-urbanas, 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 (11, 23-26). 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 (10, 17, 27, 28).

En los estudios de Olivero y col. (9) y Cermeño y col. (29), el tipo de empleo más frecuentemente descrito en los casos no asociados a la agricultura fue el de los trabajadores de la construcción. Costa y col. (20) describen que el 19,2% de los casos de muerte por paracoccidioidomycosis 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 remoción de tierra (6, 30, 31).

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, 20).

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. Estos síntomas contribuyen a la pérdida de peso (5, 10, 17, 32). Resultados similares se reportan en otros trabajos (9, 20).

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 previamente (19). Estos resultados indican que el diagnóstico de la forma juvenil de paracoccidioidomycosis debe ser siempre considerado en pacientes menores de 18 años, procedentes de regiones endémicas, con afectación del sistema macrofágico fijo.

El hecho de que los niveles de cortisol hayan resultado normales en la mayoría de los pacientes evaluados (17 de 18) ha sido do-

cumentado previamente. Tendrich y col. (33), reportaron 85 a 90% de afectación de las glándulas suprarrenales de pacientes con paracoccidioidomicosis, demostrada por TAC o ultrasonido, sin embargo encontraron niveles normales de cortisol en sangre u orina. Por otra parte, Taronna y col. (7) encontraron una baja correlación de estos hallazgos en autopsia y los niveles de cortisol. Ambos estudios demuestran que no es la medición de cortisol plasmático el mejor método para diagnosticar la afectación de suprarrenales, debiendo realizarse un estudio de imágenes para demostrar estas lesiones.

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 (8, 10, 27, 34). Otros autores en algunas regiones de Brasil estiman la prevalencia de ambas enfermedades entre 1,4 y 1,5% (32). Existen varias teorías que tratan de explicar esta escasa frecuencia como el hecho del uso del cotrimoxazol como profilaxis 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 (35). 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% (36). Queremos hacer notar que en la cohorte evaluada de pacientes con paracoccidioidomicosis la prevalencia fue de 7,65%.

En el mismo orden de ideas, en lo que respecta a la coinfección de paracoccidioidomicosis 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, 37), tal como se evidenció en la presente investigación.

Por otra parte, la asociación entre histoplasmosis y paracoccidioidomicosis ha sido descrita recientemente en la literatura (26, 29, 38, 39). En esta investigación se precisó que 13 pacientes (6,63%) se presentaron con coinfección por ambos hongos endémicos (demostrado no solo por serología sino también por examen microscópico y/o cultivo), 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 pue-

de ser la aparición de cambios ecológicos y climáticos que han ocurrido en la época actual, el aumento del urbanismo no planificado con gran remoción de tierra. Esto nos permite plantear la hipótesis de que ambos hongos conviven en el mismo nicho.

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 patrón alveolar intersticial bilateral en campos medios e inferiores. Proporción muy semejante se informó en otros trabajos (2, 38). Costa y col. (20) 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. Cifras semejantes a las señaladas en la publicación de Oliveros (9).

El examen directo mediante el uso de KOH y tinta Parker, tal como fue empleado en esta investigación, es suficiente para establecer el diagnóstico. 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 (5, 9, 41). 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 (17).

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, sobre todo el 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 más razón para aquellos que presentan una secuela fibrótica residual (17, 42-44).

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 *corpulmonale*, 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 (17).

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. 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 (17, 45). La pentoxifilina es un compuesto metil-xantina con reconocidas propiedades inmunomoduladoras y efecto antifibrótico, actúa sobre las células fibroblásticas y genera muy buenos resultados en humanos (46). 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 (17).

En conclusión, la paracoccidioidomicosis es una enfermedad que puede ocurrir tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunocomprometidos, tiende a observarse ahora con mayor frecuencia en los pacientes con SIDA; 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 esta enfermedad el cual, es relativamente fácil en manos de personal entrenado.

Referencias bibliográficas

- (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 RevMex*. 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) Bellissimo-Rodrigues F, Machado A, Martínez R. Paracoccidioidomicosis Epidemiological Features of a 1000-Cases Series from a Hyperendemic Area on the Southeast to Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2011; 85(3): 546-550.
- (9) 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):3-10.
- (10) 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.
- (11) Silva M, Oliveira G, Castro C, Pinto M, Ferreira M, Barberino J. Paracoccidioidomicosis no Hospital Universitário de Brasília. *Ver Soc Bras Med Trop*. 2008 41(2):169-172.
- (12) 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.
- (13) Arenas R. *Micología médica ilustrada*. 3ª ed. México: McGraw Hill-Interamericana, 2008; pp:200-8.
- (14) 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 Mato Grosso do Sul. *Ver Soc Bras Med Trop*. 2003 jul-ago; 36(4):455-459.
- (15) 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.

- (16) Blotta M, Mamoni R, Oliveira S, Nouér S, Papiordanou 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.
- (17) 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.* Intech Book. 2012. p. 259-392.
- (18) Severo L, Roesch E, Oliveira E, Rocha M, Londero A. Paracoccidioidomycosis in women. *Rev Iberoam Micol.* 1998; 15(2): 88-89.
- (19) 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 paracoccidioidomycosis infantil diagnosticados en el área de la Gran Caracas, Venezuela. *Boletín Venez Infectol.* 2010; 21(1):22-28.
- (20) Costa R, Prado R, Silva F, Braga I, Alves M, Ferreira C. et al. Pulmonary paracoccidioidomycosis: radiology and clinical-epidemiological evaluation. *Ver Soc Bras Med Trop.* 2010; 43(6):651-656.
- (21) 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.
- (22) Mata S, Incerto A, Ianelli A, Masi R, Reymundez M, Taronna I, Hartung C, Rodríguez A. Sobre una zona endémica de paracoccidioidomycosis en Venezuela. *Bol Soc Ven Microbiol* 1988; 8:2-3.
- (23) 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.
- (24) 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.
- (25) Nucci, M., Colombo, A.L. & Queiroz-Telles, F. Paracoccidioidomycosis. *Curr Fungal Infect Rep.* 2009; 3(1):15-20.
- (26) 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.
- (27) 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.
- (28) 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.
- (29) Cermeño J, Cermeño J, Godoy G, Hernández I, Orellán Y, Blanco Y, Penna S y col. Epidemiological study of paracoccidioidomycosis and histoplasmosis in a suburb of San Félix city, Bolívar state, Venezuela. *Invest Clin.* 2009; 50(2):213-220.
- (30) Lacaz, C.S., Porto, E., Martins, J.E.C., Heins-Vaccari, E.M. & Melo, N.T. (2002). Paracoccidioidomycosis, em 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.
- (31) 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, p. 367-385.
- (32) 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.
- (33) Tendrich M, De Luca V, Tourinho EK, Wanke B, y col. (1991). Computed tomography and ultrasonography of the adrenal glands in paracoccidioidomycosis. Comparison with cortisol and aldosterone responses to ACTH stimulation. *Am J Trop Med Hyg* 44(1):83-92.

- (34) 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.
- (35) Zaputovich F, Cardozo L, Di Martino B, Valdovinos G, Rodríguez M, Knopfmacher O, Bolla L. Paracoccidioidomycosis en paciente HIV+. *Ver Esp Patol.* 2008; 41(2):150-153.
- (36) Informe de Avance para las metas del milenio, febrero 2004. ONUSIDA
- (37) Cermeño J, Cermeño J. Sistemic mycoses associated to tuberculosis in Bolivar state, Venezuela. *Kasmera* 2008; 36(1): 39-44.
- (38) 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*, 2011, Article ID 960638, 4 pages, 2011. doi:10.1155/2011/960638
- (39) Dos Santos AP, Guzman ZV. Estudio de micosis profundas sistémicas en necropsias realizadas em el Instituto Anatomopatológico de La Universidad Central de Venezuela entre los años 1993-2004. Trabajo Especial de Grado. Caracas, Venezuela; 2006.
- (40) 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:218-222.
- (41) 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.
- (42) Quagliato R, Grangeia A, de Massucio R, De Capitani E, Rezende S de M, Balthazar A. Association between paracoccidioidomycosis and tuberculosis: reality and misdiagnosis. *J Bras Pneumol.* 2007; 33(3):295-300.
- (43) Shikanai-Yasuda M, Conceicao Y, Kono A, Rivitti E, Campos A, Campos S. Neoplasia and paracoccidioidomycosis. *Micopathologia.* 2008; 165(4-5):303-312.
- (44) Niño-Vega GA, Calcagno AM, San-Blas G, San-Blas F, y col. RFLP analysis reveals marked geographical isolation between strains of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Med Mycol* 2000; 38(6):437-41.
- (45) 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.
- (46) Inoue K, Takano H, Yanagisawa R, Sakurai M. Anti-inflammatory Effect of Pentoxifylline. *Chest.* 2004; 126:321.
- (47) Padilha-Goncalves A. Lesoes ganglionares in Del Negro G, Silva Lacaz C, Fiorillo A. Paracoccidioidomycose. Blastamicose sul-americana. 1982. *Sarvier. São Paulo.* Pag 202-210.