

**CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO
DE PARACOCCIDIOIDOMICOSIS BRASILIENSIS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DESDE ENERO DE 1999 A SEPTIEMBRE
DEL 2007**

VICTOR MANUEL MOLANO TRUJILLO

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
NEIVA-HUILA
2007**

**CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO
DE PARACOCCIDIOIDOMICOSIS BRASILIENSIS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DESDE ENERO DE 1999 A SEPTIEMBRE
DEL 2007**

VICTOR MANUEL MOLANO TRUJILLO

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar al titulo de Especialista en
Medicina Interna**

**Asesor
LUIS FERNANDO DURAN
INTERNISTA
SANDRA GUALTERO
INFECTOLOGA**

**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
NEIVA-HUILA
2007**

Nota de aceptación

Firma presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Octubre de 2007

DEDICATORIA

*A mis hijos,
Santiago Andrés y Julián David,
Prolongación de mi existencia.*

*A mi esposa,
Ingrid Mirena,
Con amor y gratitud.*

*A mis padres,
Mario Molano – Marlene.*

*A mis hermanos,
Quienes hicieron
Posible mis estudios.*

Victor Manuel

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a :

Hace unos varios años, el Dr. Guillermo González me dijo: “hijo, por que no te presentas y estudia medicina interna en el Hospital Universitario de Neiva”. Lo que parecía un imposible en aquellos días, es hoy una de las experiencias más importantes y enriquecedoras de mi vida cumpliéndose uno de mis sueños mas anhelados.

A su lado luego de múltiples orientaciones conocí la dimensión del verdadero maestro con dedicación, inteligencia, y rigor científico, guió cada paso de mi formación y posibilitó mi crecimiento con libertad y confianza en el arte de la medicina interna.

Al Dr. Flavio Vargas el ideólogo de medicina interna con su inmensa solidaridad puso a mi disposición todos los medios que permitieron mi desarrollo tanto humano como profesional.

Al Dr. Luís Fernando Duran con su infatigable entusiasmo en la revisión de los diferentes tópicos de la medicina, su permanente estímulo y aporte de ideas y la cálida amabilidad con la que siempre me ha tratado sin su colaboración permanente este proyecto no hubiese sido posible.

Al Dr. Abner Lozano por su gran capacidad para llevar a cabo proyectos y en la realización de documentos, libros dirigidos a la población de médicos de la región Sur Colombiana y su continuo estímulo al conocimiento fácil de patologías en la unidad de cuidados intensivos.

A la Dr. Sandra Gualteros el mas sincero reconocimiento por su diligente revisión del manuscrito y apoyo permanente en este documento.

A todos los jefes de los servicios por los que rote durante mi periodo de formación al Dr. Lastra, Dr. Pórtela, Dr. Rafael Enrique, Dr. Espinel, Dr. Ostos, Dr. Montero, Dr. Cárdenas y Dr. claudia brindándome los elementos académicos y humanos para ejercer mi profesión con idoneidad.

Al Dr. Cristian Melgar mi compañero de equipo, por su solidaridad y ayuda en cada turno y en todas las actividades académicas en las que participamos.

A los Dres Diego Salinas, Mauricio Achury y Alejandro Pinzon jefes de residentes.

Gracias al personal directivo, medico, paramédicos del Hospital General de Neiva y secretarias del departamento de Medicina Interna de la USCO.

En mi corazón llevare con orgullo ser egresado de la Universidad Sur Colombiana estándar científico de la región.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCIÓN	15
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
3. ANTECEDENTE DEL PROBLEMA	18
4. JUSTIFICACIÓN	20
5. OBJETIVOS	21
5.1 OBJETIVO GENERAL	21
5.2 OBJETIVO ESPECIFICOS	21
6. MARCO TEORICO	22
6.1 DESCRIPCIÓN DEL PATOGENO	22
6.2 CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS Y BIOLÓGICAS	23
6.3 PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS	28
6.3.1 Forma Aguda/Subaguda (tipo juvenil)	30
6.3.2 Forma Crónica	30
6.4 ABORDAJE DIAGNOSTICO	31
6.5 CARACTERISTICAS DE LAS LESIONES	33
6.5.1 Pulmones	33

	pág.
6.5.2 Mucosa	34
6.5.3 Piel	35
6.5.4 Ganglios linfáticos	35
6.5.5 Glándulas suprarrenales	35
6.5.6 Otras regiones	35
6.6 INDICACIONES DE HOSPITALIZACIÓN	36
6.7 SEGUIMIENTO CLÍNICO Y DE LABORATORIO	36
6.7.1 Primera consulta	36
6.7.2 30 días	37
6.7.3 60 días	37
6.7.4 90 días	37
6.7.5 Control cada 3 meses durante el tratamiento	38
6.7.6 Finalización del tratamiento	38
6.8 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	38
6.8.1 Diagnóstico de laboratorio examen directo	38
6.8.2 Estudio histológico	39
6.8.3 Cultivos	39
6.8.4 Pruebas serologicas	39

	pág.
6.9 PRUEBA CUTANEA DE LA PARACOCCIDIOIDINA	40
6.10 EXAMEN DE LABORATORIO	40
6.10.1 Rayos X	40
6.11 TRATAMIENTO	41
6.11.1 Sulfamidas	41
6.11.2 Anfotericina B	42
6.11.3 Derivados imidazolicos	42
6.11.4 Secuelas	42
7. METODOLOGIA	44
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	44
7.2 ÁREA DE ESTUDIO	44
7.3 POBLACIÓN Y MUESTRA	44
7.3.1 Criterios de inclusión	45
7.3.2 Criterios de exclusión	45
7.4 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	45
7.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	46
7.6 INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	47
7.7 TABULACIÓN Y CODIFICACIÓN DE DATOS	47

	pág.
7.8 PLAN DE ANALISIS	48
7.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS	48
7.10 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	49
7.11 PRESUPUESTO	50
8. MATERIALES Y METODOS	51
8.1 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN	51
9. RESULTADOS	55
10. DISCUSIÓN	64
11. CONCLUSIONES	67
12. RECOMENDACIONES	68
BIBLIOGRAFÍA	69

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Pacientes con diagnóstico de paracoccidioidomycosis B, menores de 30 y 60 y mayores de 60 años de edad	55
Figura 2. Área de reporte en zona sur y norte, como punto de referencia la capital del departamento del Huila	56
Figura 3. Área de reservarea o zonas donde adquirió la infección	57
Figura 4. Áreas endémicas	58
Figura 5. En cuanto a ocupación	58
Figura 6. Los pródromos de enfermedad	59
Figura 7. Órganos comprometidos	59
Figura 8. Estudio de pacientes	60
Figura 9. TAC de tórax realizado tan solo en 3 pacientes	61
Figura 10. Uso de medicación	62
Figura 11. Controles radiográficos	63

LISTA DE MAPAS

	pág.
Mapa 1. Área reservarea departamento del Huila	57
Mapa 2. Clima departamento del Huila	63

RESUMEN

Se realizó un estudio de serie de casos retrospectivo sobre las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de Paracoccidioidomicosis Brasiliensis en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva durante enero de 1999 a septiembre del 2007.

El estudio es una serie de 10 casos. De 16 casos registrados de Paracoccidioidomicosis Brasiliensis en el cual se logró recolectar la información de 10 para el posterior análisis estadístico.

Se observó un predominio absoluto en el sexo masculino y en especial los que participaban en actividades agrícolas correspondiendo al 70% del total, con manifestaciones en diferentes sitios del organismo, la biopsia fue el parámetro fundamental para el diagnóstico.

Palabras claves Paracoccidioidomicosis Brasiliensis, biopsia, agricultura.

ABSTRACT

One carries out a study of series of cases retrospective on the clinical and epidemic characteristics of the patients with I diagnose of Paracoccidioidomycosis Brasiliensis in the University Hospital Hernado Moncaleano Perdomo of the city of Neiva during January of 1999 to September of the 2007.

The study is a series of 10 cases. Of 16 registered cases of Paracoccidioidomycosis Brasiliensis in the one which you achievement to gather the information of 10 for the later statistical analysis.

One observes an absolute prevalence in the masculine sex and especially those that participated in agricultural activities corresponding to 70% of the total, with manifestations in different places of the organism, the biopsy was the fundamental parameter for the I diagnose.

Key words: Paracoccidioidomycosis Brasiliensis, biopsy, agriculture.

INTRODUCCIÓN

La paracoccidioidomycosis (Blastomycosis Suramericana, enfermedad de Lutz Splendore de Almeida) es una micosis endémica de gran interés en los países de Latinoamérica por la gran morbilidad y mortalidad asociada. Es producida por el hongo dimorfo Paracoccidioides brasiliensis restringida a esta área geográfica con distribución heterogénea habiendo áreas de alta y baja endemecidad. El espectro de la enfermedad posee la forma crónica predominando en los adultos, en los adolescentes y niños predomina la forma aguda y subaguda. Cuando no es diagnosticada y tratada en forma oportuna lleva a formas diseminadas y graves con compromiso de pulmón, piel, bazo, hígado, ganglios linfáticos y tubo digestivo con curso crónico y lesiones destructivas.

La mayoría de los casos se presenta entre los 30 a 50 años de edad con predominio en los hombres generalmente en trabajadores rurales en su fase de vida productiva momento con mayor impacto social y económico.

De acuerdo con los datos epidemiológicos Brasil, Venezuela, Colombia y Argentina poseen el 50% de las zonas endémicas y de este grupo Brasil reporta el 80% de los casos. Colombia ocupa el tercer lugar.

Aunque no se ha logrado establecer el hábitat del hongo los casos se atribuyen a exposición a actividades relacionadas con la agricultura especialmente en zonas cafeteras y deforestación.

Dentro de los factores de virulencia el dimorfismo corresponde a un factor indispensable o sea su capacidad de comportarse como levadura o moho según la temperatura. (6, 7, 8, 9,14).

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Paracoccidiodomicosis B representa un desafío para la investigación, debido fundamentalmente a su baja prevalencia, lo cual dificulta la realización de estudios prospectivos, pero cuya aparición conlleva a un gran espectro clínico desde formas asintomáticas a otras con gran comorbilidad.

Básicamente en esta tesis se efectúa un análisis retrospectivo del registro clínico de la paracoccidiodomicosis en el Hospital Universitario de Neiva para conocer mejor las características clínicas y epidemiológicas, así como los factores pronósticos y la influencia del tratamiento en la supervivencia de estos enfermos.

Con referencia a las alteraciones del parénquima pulmonar con la disociación de la clínica a demás de descartar TBC pulmonar se debe tener en cuenta la Paracoccidiodomicosis B.

Finalmente es confirmar que esta patología representa una entidad con características demográficas, clínicas y biológicas distintas que debían ser considerados como diagnóstico diferencial en aquellas enfermedades con manifestaciones proteíneformes.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Como es el comportamiento clínico y epidemiológico de los pacientes con diagnóstico de Paracoccidioidomicosis B que consultaron al Hospital Universitario de Neiva.

3. ANTECEDENTE DEL PROBLEMA

En el año 1908 el Dr Adolpho Lutz del instituto de bacteriología de la Universidad de Sao Paulo, Brasil examino un paciente emigrante español residente en Rio de Janeiro, trabajador de una ferretería. El cual tenía múltiples lesiones en mucosa oral, de tipo ulcerativo, así como hipertrofia de los ganglios linfáticos regionales de 5 a 6 meses de evolución. Al mismo tiempo valoro otro paciente con clínica similar progresiva quienes fallecieron tiempo después.

Quince años antes el Dr. Posada había realizado la primera descripción de esta patología.

Lutz realizo los estudios de las respectivas biopsias encontrando estructuras redondeadas con elementos mas pequeños a su alrededor parecidas a las coccidioidomicosis observada años antes en el laboratorio del Dr. Posada al ser similar en algunas características lo llamo pseudococcidio por que fueron considerados como si fueran el mismo, lo que explica los nombres similares. (6)

Lutz en su publicación inicial había encontrado ciertas diferencias microscópicas como la estructura redondeada con esporulación múltiple.

Años después Splendore en 1912 describió en forma precisa el microorganismo cultivándola en sus dos formas micelio y levadura estableciendo el carácter dimórfico con descripciones clínicas adecuadas.

La levadura tiene la forma de timón de barco dado por célula grande con numerosas células alrededor hijas o blastoconidias.

En 1930 el Dr. Floriano de Almeida logro diferenciarlo de coccidiodes inmitis al recuperar el hongo en forma micelial. (6,7).

Luego se describieron otros casos en América latina y central. En Colombia el primer caso publicado se le debe a Méndez Lemaitre en 1950.

En estudios epidemiológicos utilizando paracoccidioidina se documento infección subclínica en 9 a 12 % de la población. (6).

Las primeras anotaciones sobre la existencia de estos propagulos fueron hechas en 1942 por Conant y Howell, anotaron las presencias de esporas laterales.

Posteriormente Neves y Bogliolo en el Brasil describieron la producción de aleurias o esporos que nacen terminal o lateralmente de una célula conidiogena, al cultivar el hongo en un medio de cultivo solidó con harina de maíz.

En 1955 Borelli observo la misma producción abundante en harina de fríjol con descripción mas detalladas de las conidias.

Las conidias fueron observadas en aislamiento Colombiano por Restrepo en 1970, al realizar un estudio encaminado a determinar el crecimiento en fase micelial. (7).

4. JUSTIFICACIÓN

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva es el sitio de referencia de todo el departamento del Huila. Implicando una gran responsabilidad social con su comunidad por lo cual se debe conocer mas afondo sus patologías comunes como aquellas de menor prevalencia.

Esta necesidad nos hace iniciar investigaciones dirigidas a obtener información sobre enfermedades específicas. El deseo de establecer de forma descriptiva y retrospectivamente las características de los pacientes con Paracocidiomicosis B nos impulso a realizar una investigación determinada para tal fin.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar las características clínicas epidemiológicas de la Paracoccidioidomycosis brasiliensis en el Hospital Universitario de Neiva, en todas sus formas de manifestación entre enero de 1999 a septiembre del 2007.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✚ Conocer los pródromos mas frecuentes de los pacientes con Paracoccidioidomycosis B. que consultaron al Hospital Universitario de Neiva.
- ✚ Describir aspectos demográficos de los pacientes que presentan Paracoccidioidomycosis B en el área de influencia del Hospital Universitario de Neiva.
- ✚ Conocer las características radiográficas mas frecuentes en nuestros pacientes con Paracoccidioidomycosis B.
- ✚ Determinar cuales son los órganos mas afectados en la Paracoccidioidomycosis B y compararlos con la literatura mundial.
- ✚ Analizar la evolución de los pacientes y el papel que juega sobre ella los diferentes esquemas de tratamiento.
- ✚ Establecer áreas de reservareas para estimular mayores estudios sobre tierras específicas en búsqueda del habita del hongo.

6. MARCO TEORICO

6.1 DESCRIPCION DEL PATOGENO

Es un phylum Ascomycota orden Onygenales , familia Onygenaceae .

Un hongo dimorfo que entre 4 y 25 C se encuentra como un moho blanco en colonia de crecimiento lento de 2 a 3 semanas, la esporulación es escasa solo cuando se encuentra en medios de cultivos pobre en nutrientes produciendo conidias y cuando se encuentra entre 35 a 37 C es una levadura de crecimiento rápido en 10 días con aspecto cremoso y plegado donde se producen por gemación externa, dando lugar a blastoconidias ovales o redondeadas de pared gruesa, transparente de doble contorno y de tamaño variable 4 – 40 um conteniendo vacuolas de lípidos en el citoplasma, es la forma como se encuentran en los tejidos de los pacientes.

La forma de levadura identifica al hongo por su aspecto característico de célula madre reproducida por gemación con las blastoconidias múltiples que suelen ser de pequeño tamaño (4 a 5 um) adoptando la forma típica de timón de barco, las levaduras como los micelios son multinucleados.

La forma micelial presenta características diferentes a las levaduras constituidos por micelios aéreos delgados, ramificados y provistos de septos, solamente se observan clamidosporos laterales e intercalares. (7, 26,29).

Esta capacidad de dimorfismo es importante dado que si no se presentara la transformación de conidias a levaduras en el pulmón se interrumpiría la infección. (7,33).

Las conidias no son tan efectivas en la infección respiratoria y se requiere de un inoculo grande para desarrollar un proceso diseminado es por lo tanto que no se conocen de brotes relacionados con una fuente común de exposición.

En 1991 Samsonoff y Edwards al utilizar microscopia electrónica fue posible demostrar la presencia de todos los componentes de una célula eucariótica fisiológicamente competente como núcleo , nucleolo , mitocondrias , ribosomas y peroxisomas con inclusiones de reserva compuesto por lípidos en el hongo.

El *P. brasiliensis* produce el antígeno inmunodominante gp43, que sirve para el diagnóstico, se comporta como adhesina y posee un papel supresor de ciertas funciones inmunitarias. (6).

La variación genética permite establecer 5 grupos de los cuales I - III muestran similitud, seguido del grupo I - IV y el grupo V es el de mayor variación. El origen geográfico lo distribuyen así Venezuela (I), Brasil (II), Perú (III), Colombia (IV) y Argentina (V). Múltiples factores han contribuido a la variabilidad del genoma por los diferentes microclimas que pueden influir en su estructura genética (32).

6.2 CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS Y ECOLOGICAS

Tan solo el 9% de los casos registrados corresponde a menores de 10 años la mayoría de los pacientes tiene 30 años o mas y la relación hombre mujer es de 15:1 por influencia hormonal ya que las mujeres en edad fértil son un grupo protegido.

Esto es respaldado por los estudios realizados en la Universidad de Stanford California EEUU, demostrando el efecto inhibitor in Vitro e in vivo de la hormona femenina 17 beta estradiol sobre la conversión de la conidia a levadura.

Estos estudios mostraron que no solamente era posible inhibir el paso de conidia a levadura en los microcultivos, si no en los modelos animales. (7,29).

En cuanto la relación ocupacional tiene predilección por las personas que trabajan o habían trabajado en áreas agrícolas correspondiendo en algunos estudios al 70% de los pacientes. (10).

La característica ecológica mas notable es que tiene una área restringida de ubicación en Centro y Sur América desde México 23 grados latitud norte hasta Argentina 34 grados latitud sur con excepción de Nicaragua , Belice , Surinam , Guayana Y Chile donde no han reportado.

La endemia es mucho menor en Centro América y en el Caribe.

Brasil es el centro de la endemia con 80% de todos los casos informados seguido por Venezuela, Colombia, Ecuador y Argentina.

En Brasil, la incidencia anual es de 10 a 30 pacientes por millón de habitantes mientras en Colombia fluctúa entre 0.5 a 2.2. Tasa media de mortalidad es de 1.4 por millón de habitantes. (6).

Con el objetivo de establecer la endemecidad de la Paracoccidiodomicosis en los 32 departamentos de Colombia, se realizo un estudio retrospectivo entre los años 1949 a 1999 recolectando 1191 casos en un periodo de 50 años y con base al numero total de casos publicados por cada departamento, 9 de ellos se clasificaron en endémicos ya que informaron mas de 32 casos por año; 8 correspondieron a la región andina y 1 a la Sierra Nevada de Santa Marta.

Dieciocho departamento se catalogaron como regiones de baja endemecidad (2-27 casos) y los 5 restantes, como no endémicos (1 caso). (27).

Entre 1980 -1998 y con base en el diagnóstico anual de casos, se encontraron 8 departamentos que habían diagnosticado la enfermedad por periodos de 13 años a 19 años, lo que permitió clasificarlos como endémicos; adicionalmente, 15 fueron considerados de baja endemecidad, con base en un periodo de diagnóstico de 2 a 12 años; los restantes 10 fueron clasificados como no endémicos por haber informado la entidad solamente en 1 año.

Ambos análisis concibieron en catalogar 8 de los departamentos como endémicos. La incidencia nacional mas alta se obtuvo en 1980 con 2.4 pacientes / 1000000 habitantes, corroboran que la distribución de la Paracoccidioidomycosis en Colombia es heterogénea.

Como departamentos endémicos fueron identificados Antioquia, Santander, Cundinamarca, Meta, Norte de Santander, Caldas, Boyacá y Tolima, todos situados en la región centro-oriental andina del país, y Magdalena, localizado en la Sierra Nevada de Santa Marta. (27).

Se han descrito unos pocos casos en Norte América, Europa y Asia todos provenientes de países endémicos.

Su aislamiento en suelo se ha logrado en pocos casos inicialmente en Brasil 1963, posteriormente en Argentina y Venezuela. (6).

Dado la prolongada latencia entre su posible fuente de infección y la presencia de la enfermedad con periodos en promedio de 14 años ha hecho difícil la localización del micro – nicho del *P. brasiliensis*, a demás de la ausencia de brotes o epidemias que pudieran correlacionarse con una fuente de infección común es otro de los aspectos que disminuyen la posibilidad de localizar el hábitat del hongo.

Se han reportado en Brasil casos infantiles relacionados a zonas de tala de bosque nativos para la realización de cultivos de café y al cultivo de forrajes para la cría de ganado, esa destrucción del ecosistema primario indica la posible exposición al hongo. (6, 26, 29, 33,34).

La epidemiología relacionada entre *P. brasiliensis* y plantaciones de café fue exhaustivamente investigado por Silvia-Vergara, quien aisló el hongo luego de procesar 760 frutas y café arábico recolectado en diferentes zonas a una altitud de 840 metros y promedio de temperatura de 19 C .

Después de extensa investigación solo uno fue aislado por inoculación en ratón, tales dificultades de otros investigadores motivaron a Ono et al a estudiar el efecto de los productos químicos comúnmente usados en las plantaciones como factores inhibidores potenciales para el aislamiento del hongo.

Estos autores detectaron 10 diferentes componentes fungicidas, herbicidas y insecticidas para impedir el crecimiento in Vitro de las colonias. (28).

Borelli en 1972 afirmaba que dado la latencia prolongada de la enfermedad decidió llamar como reservarea al lugar donde se adquiere la infección refiriéndose al hábitat natural del hongo para diferenciarlo del área endémica que corresponde al sitio donde se establece el diagnóstico y se informa los casos. (10, 27).

Seis municipios reservareas del país, 4 de Santander y 2 de Antioquia, revelaron poseer la más alta incidencias de paracoccidioidomicosis por millón de habitantes. (6).

Estas áreas predominan los bosques, la intensa pluviosidad anual y existirían corrientes de agua abundante todo lo cual mantendría una temperatura ambiental estable entre 17 a 24 grados C. (12).

Hay estudios que correlacionan la prueba de reacción intradérmica en quienes trabajan en huertas caseras, vivían cerca de fuentes de agua y de cuevas de armadillo. (10,12).

Se indica que los armadillos son los únicos animales en los que regularmente se ha comprobado la infección y habitan en las mismas zonas endémicas correspondientes.

El primer aislamiento de las vísceras de armadillos (*Dasyus Novemcinctus*), fue reportado por Naif et al , en 1986 y otros informes entre ellos ; Restrepo et al (1999) en Colombia(12,28).

En los últimos años con el uso de PCR, empleando secuencias iniciadoras específicas para el hongo se ha demostrado su presencia en tierras de las madrigueras de los armadillos (33).

Usando ELISA y método inmunodifusión investigaron la prevalencia de serología de anti P brasiliensis en 305 perros de la zona urbana, peri urbana y zona rural de áreas endémica de Brasil y detectaron tasas de positividad de 14%, 48.8% y 89.5% respectivamente. (28)

Cuando realizaron test de paracocidiomicosis con preparación gp 43 los perros peri urbano presento 13.1% de positividad comparada a 38.1% de la zona rural. La concomitancia de títulos altos en ELISA y fuerte positividad con intradermorreacion motivo el sacrificio de 6 perros pero no se logro el aislamiento del hongo. (28).

En el 2002, el primer caso de aislamiento en perro fue confirmado en Brasil. En vísceras de simio *Saimiri Sciureus*, en Bolivia (1977) y en heces de pingüino *Pygurcelis adeliae*, en la antártida Uruguay (1989). (28).

Barrozo – Simoes et al., 2004 encontraron asociaciones con la presencia de roca basáltica de origen volcánico y dos tipos de suelo con promedios de lluvia de 940 – 1040 mm.

Estos suelos corresponden a los podzòlicos (formados en zonas con temperaturas bajas y alta humedad) y a los latozòlicos (formados en zonas boscosas tropicales húmedas); ambos son ácidos y relativamente estériles, tienen base arcillosa, con material orgánico y ciertos elementos como hierro reteniendo mucha humedad. (6).

No presenta contagio interpersonal. Machado y Miranda investigaron a los parientes de sus 238 casos sin encontrar signos de infección cruzada (34). Pueden coexistir con TBC en el 15% de los casos, .el nivel de coinfección en Colombia es del 10%(2, 26)

6.3 PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLINICAS

La Paracoccidioidomycosis tiene un amplio espectro de presentación desde una enfermedad subclínica a una sintomática que aparece años después.

La infección primaria es de origen pulmonar con interacción de las partículas infecciosas (conidias) con el huésped y depende del estado inmune del paciente, su edad, la cantidad del inóculo y la virulencia del hongo.

El micro nicho del hongo no se ha determinado con precisión.

Generalmente la infección primaria pasa desapercibida y se comprueba por el desarrollo de hipersensibilidad cutánea retardada a los productos antigénicos, a si como por cambios menores residuales como nódulos y fibrosis en el parénquima pulmonar. (22, 28, 29,33).

Las manifestaciones de las formas primarias no son bien caracterizadas.

Son comunes las formas crónicas y progresivas en donde el pulmón tiene un daño continuo, el que suele llevar a destrucción marcada con pérdida del parénquima y cicatrización con fibrosis de las lesiones iniciales.

La diseminación extra pulmonar se produce comprometiendo al hígado, bazo, ganglios linfáticos, adrenales, sistema nervioso central, gónadas, huesos, membranas mucosas y piel. (31).

La enfermedad sintomática tiene dos presentaciones clínicas principales: una forma crónica del adulto que puede ser uní o multifocal y la forma juvenil que es aguda o subaguda mas grave. En ausencia de tratamiento es fatal. (36).

Los tratamientos inmunosupresores y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con lleva a un aumento de la morbi-mortalidad.

Con descripción de casos en pacientes inmunocomprometidos, aunque hay debate acerca de su papel como infección oportunista. Ha sido descrita en pacientes postrasplante de riñón por inmunodepresión inducida. (26).

Cierto numero de casos son reportados fuera del área endémica, años después de ocurrida la exposición y ocurre por reinfeccion endógena a partir de un foco donde el hongo se encontraba latente.

La latencia en zonas residuales son probables gracias aun proceso de adaptación a las condiciones predominantemente anaerobias en tales sitios pero permitiendo

que un número reducido de las levaduras, conserven su viabilidad y puedan reactivar el proceso patológico por vía endógena. Las condiciones de reactivación no se han definido con claridad quizás sean la inmunosupresión, enfermedades debilitante, alcoholismo crónico, desnutrición y tabaquismo.

En ambas formas clínicas, la micosis se manifiesta por síntomas constitucionales como debilidad, fiebre, malestar general y pérdida de peso. En ambos la inmunidad es mediada por células. (11, 24, 22, 20,14).

6.3.1. Forma aguda/subaguda (tipo juvenil). Tipo juvenil es consecuencia de la rápida diseminación hematológica y linfática de la infección primaria en el pulmón caracterizado por rápido deterioro, fiebre, linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y absceso subcutáneo. (37).

Pápulas acneiformes ulceradas de la piel y escrofulodermia de la parte superior del cuerpo es común. Esta forma severa de presentación es el polo anérgico de la enfermedad y las lesiones histopatológicas revelan infiltración dérmica aguda con tejido de granulación. (37).

Esta forma de presentación corresponde al 3 a 5 % de los casos predominando en niños e individuos menores de 30 años de edad, igual presentación en masculino y femenino. (1)

6.3.2. Forma crónica. Descrita en hombres mayores de 30 años de edad, si el paciente tiene buen estado de salud, las lesiones localizadas en el pulmón corresponden al 90% y son de progresión lenta con afección de membranas mucosas o piel. La característica histológica consiste en granulomas epiteliales compactos con células gigantes y pocos hongos.

En el polo anergico de la paracoccidiodomicosis crónica, las lesiones pulmonares y mucocutánea son comunes y focos metastáticos ulcerativas son frecuentes. Las lesiones secundarias en membranas mucosas, ganglios o piel son encontradas solo en el 10% de los casos. (37).

6.4 ABORDAJE DIAGNOSTICO

El abordaje inicial esta dirigido al estado general del paciente determinando la forma de presentación aguda/subaguda o crónica, determinando peso, altura y caracterizando el estado nutricional.

En la forma aguda se debe dirigir a búsqueda de complicaciones de las linfadenopatias: ictericia por proceso obstructivo del colédoco, oclusión parcial o total del intestino, síndrome de compresión de vena cava superior, diarrea con síndrome de mala absorción y ascitis.

Realizar pesquisas de hepatoesplenomegalia , lesiones osteoarticulares , síntomas de compromiso adrenal y alteración del SNC.

Se solicita

- Rx simple de tórax.
- Ultrasonografía abdominal.
- Cuadro hematico.
- Velocidad de sedimentación.
- AST ALT fosfatasa alcalina.
- Electroforesis de proteínas.
- Creatinina Na K.

En la forma crónica síntomas y signos involucrados de compromiso pulmonar, piel, laringeo, linfático, adrenal y SNC.

Se solicita

- Rx simple de tórax.
- Cuadro hemático.
- Velocidad de sedimentación.
- AST ALT fosfatasa alcalina.
- Creatinina Na K.

Con fines de posible notificación se define

CASO SOSPECHOSO

Paciente con una o más manifestaciones durante al menos cuatro semanas excluyendo tuberculosis u otras micosis.

- Tos con expectoración o disnea.
- Sialorrea, odinofagia , ronquido.
- Lesión ulcerosa en mucosa nasal u oral.
- Lesiones cutáneas (ulceraciones, vegetantes, nódulos, placas).
- Adenomegalia cervical o generalizada, con supuración o fistulación.
- Niño o joven con hepatoesplenomegalia u masa abdominal.

CASO PROBABLE

Corresponde a manifestaciones clínicas compatibles con Paracoccidioidomicosis y títulos de anticuerpos sericos anti Paracoccidioidomicosis positivo realizado preferiblemente por inmunodifusion cuantitativa o técnica de contraelectroforesis u alternativo validado por centro de referencia.

CASO CONFIRMADO

Son manifestaciones clínicas compatibles con paracoccidiodomicosis acompañado de fluido corporal o biopsia con presencia de paracoccidiodomicosis brasiliensis por examen micológico directo, cultivo o examen histopatológico. (1)

6.5 CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES

6.5.1 Pulmones. Se puede manifestar como tos seca, expectoración ocasional y hemoptisis.

Hay disociación entre la clínica y los hallazgos radiológicos donde predominan los infiltrados intersticiales con lesiones mixtas de hallazgos lineales y nodulares a veces con patrones alveolares localizados en la parte inferior y central de ambos campos pulmonares en forma simétrica generalmente.

Consultan por cierto grado de disnea, en el TAC de alta resolución se pueden encontrar la fibrosis con aspecto de vidrio esmerilado mas pequeñas cavidades parahiliares y compromiso pleural.

Dentro de las secuelas pulmonares graves se manifiestan como fibrosis bilateral, bullas y áreas enfisematosas. El Cor pulmonale se presenta en menos del 5 %. Este compromiso hace parte de la enfermedad crónica del adulto con afección pulmonar significativa, forma predominante en el 90% de los casos y representa una reactivación endógena años después del contacto inicial con el hongo.

En el tipo adulto la evolución es crónica y en función de tratamiento específico suele producir recuperación. Sin embargo, las secuelas fibroticas residuales

presentes en más de la mitad de los pacientes después del tratamiento impiden una recuperación completa de la salud. (1)

6.5.2 Mucosa. Son comunes las lesiones dolorosas, ulceradas e infiltrativas de predominio en boca, labios, encías, lengua y paladar. Se han reportado en menor porcentaje en nariz, laringe, faringe y en el aparato digestivo.

Son formas frecuentes de consulta la disfagia, disfonía, diarrea y pérdida de peso. Estas lesiones granulomatosas provocan en su fase activa edema y durante su curación lleva a hipoestesia con cicatrización.

Se encuentra este compromiso en el 60% de los pacientes. (26).

Anteriormente se consideraba que la mayoría de los pacientes con afección primaria de la mucosa bucal tenían el hábito de utilizar fragmento de vegetales como mondadientes, o de masticar vegetales crudos sugiriendo que pueda ser inoculado por micro trauma de la mucosa bucal. Se han descrito lesiones ano rectales primaria en sujetos que emplean partes de vegetales para el aseo. (33).

La infección de las mucosas, surge de una pequeña papula o vesícula que pronto se ulcera y presenta puntos hemorrágicos muy característicos; en ocasiones, la lesión se halla cubierta de un exudado blanquecino.

Las ulceraciones son casi superficiales y se extiende hacia la periferia, pero en casos avanzados profundizan y producen destrucción parcial o total de la epiglotis o úvula, y perforación del paladar. En una tercera parte de pacientes, las lesiones son prácticamente sintomáticas, pero las demás manifiestan grados diversos de dolor localizado y sensación de quemadura. (34).

6.5.3 Piel. Tiene diferentes formas de presentación con predominio en áreas adyacentes a la boca, nariz, ano y extremidades inferiores. Producen infiltración de los tejidos subcutáneos con aspecto granulomatoso que dan lugar a lesiones verrugosas, costrosas y ulceradas.

Muy pocos casos de accidente primario o lesión cutánea traumática de infección han sido descritos. Estas lesiones muestran una hiperplasia pseudoepiteliomatosa y micro absceso intraepiteliales.

6.5.4 Ganglios linfáticos. Cualquier cadena ganglionar puede estar afectada de predominio en los ganglios cervicales, supraclaviculares o axilares. La hipertrofia de estos puede provocar alteración de la función de algunos órganos o provocar problemas obstructivos.

Estos ganglios poseen centros germinales hiperplásicos y un aumento del número de plasmocitos, que pueden dar lugar a fístulas supurantes. (26).

Estos ganglios casi siempre se hallan netamente separados, y son de consistencia elástica e indolora. El aumento de volumen de los ganglios linfáticos puede ser el único signo positivo al examen físico. (34).

6.5.5 Glándulas suprarrenales. Se puede manifestar como una insuficiencia suprarrenal en el TAC presenta hipertrofia glandular con lesiones en regiones cortical y medular, estos hallazgos corresponden al 15% del total.(1)

6.5.6 Otras regiones. Se han registrado reportes de casos con compromiso de bazo, hígado, tracto gastrointestinal, sistema nervioso central, hueso y tracto genitourinario masculino. (26, 34, 35,57).

6.6 INDICACIONES DE HOSPITALIZACIÓN

- Pacientes con formas diseminadas presentando al menos una de las siguientes complicaciones: alteraciones neurológicas, insuficiencia respiratoria, importante compromiso del estado nutricional, ictericia, ascitis y alteraciones hemodinámicas.

- paciente que presenta comorbilidades como SIDA, TBC, neoplasia.

- pacientes con secuelas o inestabilidad clínica como EPOC descompensada, cor pulmonare , enfermedad de Addison , estenosis laríngea u traqueal. (1).

6.7 SEGUIMIENTO CLÍNICO Y DE LABORATORIO

6.7.1 Primera consulta

- valoración general.
- Hemograma.
- VHS.
- ALT.
- AST.
- gGT.
- Fosfatasa alcalina.
- Na.
- K.
- Serología.
- Rx de tórax.

6.7.2 30 Días

- Valoración general.
- Hemograma.
- VHS.
- ALT.
- AST.
- gGT.
- Fosfatasa alcalina.
- Na.
- K.

6.7.3 60 Días

- valoración general.
- Hemograma.
- VHS.
- ALT.
- AST.
- gGT.
- Fosfatasa alcalina.
- Na.
- K.
- Serología Rx de tórax valorar respuesta al tratamiento.

6.7.4 90 Días

- Serología.
- Rx de tórax.
- Otros según necesidad.

6.7.5 Control cada 3 meses durante el tratamiento

- valoración general.
- Hemograma.
- VHS.
- ALT.
- AST.
- gGT.
- Fosfatasa alcalina.
- Na.
- K.
- Cada 6 meses serología y Rx de tórax.

6.7.6 Finalización del tratamiento

- Cada 6 meses (2 consulta total).
- Examen de laboratorio necesario.(1)

6.8 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se deben considerar los procesos neoplásicos, histoplasmosis , lepra , sífilis y TBC

6.8.1 DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

EXAMEN DIRECTO

Es característico la presencia de levaduras con múltiples yemas germinales, aunque en ocasiones las levaduras son pequeñas y tiene yemas germinales aisladas que pueden confundirse con otros hongos.

Se observan en muestras como esputo, exudados y pus. (15)

6.8.2 Estudio histológico. Se considera el Gold estándar, utilizando tinción base de plata como de Gomori, cuando no tiene las yemas germinales múltiples típicas se deben distinguir de (*Blastomyces dermatitidis*, *histoplasma capsulatum*, y *criptococcus neoformans*).

Los granulomas se caracterizan por la presencia de neutrofilos, células epitelioides, células mononucleares y células gigantes multinucleadas, todas en una disposición concéntrica alrededor de las levaduras.

La biopsia tiene usualmente las características de una micosis crónica, de respuesta tisular mixta, con formación de micro abscesos y granulomas. (26,33).

6.8.3 Cultivos. Su positividad quiere decir que la infección es activa.

Se realiza en agar de Sabouraud dextrosa donde se deben mantener por 6 semanas, estos deben contener un agente antibacteriano y cicloheximida.

Siempre se debería realizar el cultivo para aumentar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico. (26,33).

6.8.4 Pruebas serológicas. Se puede realizar detección de anticuerpos sericos y fijación del complemento.

Se han empleado otras pruebas como la inmunofluorescencia, la contrainmunolectroforesis, la prueba de transferencia de la mancha, el inmunoanálisis ligado a enzimas (ELISA) y la inmunotransferencia.

La mejora en el serodiagnóstico depende de antígenos caracterizados por medio químico y recombinantes como el gp43 , pb 27 y HS 87 que aumentan sensibilidad y especificidad 88%.(26).

6.9 PRUEBA CUTANEA DE LA PARACOCCIDIOIDINA

Puede presentar reacciones cruzadas con la histoplasmina y en caso activo de la enfermedad se han encontrado 35 a 50% no reactivos por lo tanto no es fiable. El antígeno gp43 purificado parece ser más específico (26).

6.10. EXAMEN DE LABORATORIO

En infecciones generalizadas se puede producir aumento de la velocidad de sedimentación, leucocitosis y neutrofilia con desviación a la izquierda, eosinofilia y mononucleosis.

En caso activo de infección generalizada, disminuye los valores de albúmina sérica y produce PCR positiva (34).

6.10.1 Rayos x. Pueden ser infectados cualquiera de los lóbulos pulmonares o todos ellos.

En la mayoría de pacientes, las lesiones son bilaterales y simétricas.

Los superiores se comprometen con menor frecuencia que los inferiores. (34).

Los aspectos radiográficos son:

- ❖ MICRONUDULAR lesiones intersticiales de tipo nódulo pequeño con diámetro de 1 a 2 mm diseminadas en ambos campos pulmonares.
- ❖ NODULAR lesiones intersticiales tipo nódulo pequeño con diámetro de 4 a 5 mm diseminadas en ambos campos pulmonares.
- ❖ INFILTRATIVO lesiones intersticiales diseminadas en ambos campos pulmonares, generalmente simétricos con mayor compromiso de tercio medio.

- ❖ NEUMONICO compromiso alveolar con focos de condensación de aspecto bronconeumonico, bilateral y simétrico.
- ❖ CAVITARIO cavidades de contenido aéreo del parénquima pulmonar.
- ❖ FIBROTICO presencia de estrías y fajas densas de aspecto fibrotico que se dirigen de los hilios hacia la periferia de los campos pulmonares (fibrosis pulmonar).
- ❖ MIXTO asociación de dos o más de los anteriores.

6.11. TRATAMIENTO

6.11.1. Sulfamidas. Hasta 1940, la paracoccidiodomicosis fue considerada como un desorden incurable, Ribeiro introdujo las sulfamidas en el tratamiento, particularmente sulfadiazina, la cual es efectiva en el 70% de los pacientes. Con las ventajas de bajo costo y relativa baja toxicidad, pero largos periodos de tratamiento son requeridos (cerca de 5 años) y tasa de fracaso del 25% el cual frecuentemente se acompaña de resistencia al hongo (29).

Actualmente puede emplearse sulfadiazina o los compuestos de acción prolongada (sulfametoxipiridazina, sulfadimetoxina, sulfametoxazol).

La dosificación máxima de sulfadiazina es de 4 gr/día en los adultos, debe mantenerse sin interrupción durante varios meses hasta observar una respuesta clínica y micológica. A continuación la dosis puede reducirse a la mitad.

Tras la mejoría clínica, son suficientes 500mg/día.

Varios prefieren el empleo diario de una combinación de sulfametoxazol (400) y trimetoprim (80mg), administrada durante un mínimo de 3 meses. (26).

6.11.2. Anfotericina B. Fue introducida en 1958 debería reservarse para los casos graves y para aquellos refractarios a otras modalidades terapéuticas. La dosis total acumulada varía entre 1000 y 2000 mg y continuarse con derivados imidazolicos y sulfamidas. (29,26).

6.11.3. Derivados imidazolicos. La introducción de derivados imidazolicos en la práctica clínica mejoro el pronóstico y facilito la terapia de la paracoccidiodomicosis.

El primer azol oral administrado fue el ketoconazol en 1978 donde más del 90% de los pacientes responde a la administración de 200 a 400 mg/día por 12 meses o menos.

Aproximadamente 5% no respondían y con efecto colaterales gastrointestinal y endocrinos como la ginecomastia.

El itraconazol es superior al ketoconazol con periodo de tratamiento mas corto de 6 meses en promedio , con dosis diaria mas baja de 100 a 200 mg , sin interferencia con el metabolismo endocrino , ausencia de toxicidad hepática , y una menor tasa de recidivas(3-5%) , requieren de un Ph bajo para ser adsorbido apropiadamente.

Otros triazoles, entre ellos el fluconazol no se recomienda por que necesita dosis elevadas hasta 600 mg /día durante periodos prolongados de tiempo y también por que las recidivas son demasiados frecuentes. (26,29).

6.11.4. Secuelas. En estados avanzados induce una respuesta inflamatoria con producción de citoquinas capaces de inducir acumulo de colágeno produciendo

fibrosis con alteraciones anatómicas y funcionales de los órganos afectados, particularmente los pulmones.

Fibrosis pulmonar ha sido reportada en 50 % y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en menor porcentaje, alteración de la función adrenal en 15 a 50% y 3 % necesitan suplencia hormonal.

Sistema nervioso central esta comprometido en 6 a 25% de los casos representada por masas o lesiones expansivas únicas o múltiples, frecuentemente desarrollan déficit motor, síndrome convulsivo o hidrocefalia.

Otros pueden tener alteraciones de fibrosis en las mucosas, disfonía por alteración de las cuerdas vocales, obstrucción laringea con necesidad de traqueotomía. (1)

7. METODOLOGIA

7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

7.2. AREA DE ESTUDIO

El estudio se desarrollo en el servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Neiva.

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano de Neiva, es un centro de referencia de tercer nivel que cuenta con 60 camas por piso aproximadamente, presta los servicios de medicina interna, cirugía general, pediatría, especialidades quirúrgicas, psiquiatría, y gineco-obstetricia, además cuenta con unidades de cardiología, neumología, fisioterapia, salud mental, nefrología, medicina nuclear, un área de imaginología que contiene equipos para toma de Rx, TAC, ecografías y RNM, además hay un área de endoscopias, seis salas de cirugía, una sala de cuidados intensivos pediátricos y neonatales y de adultos, un servicio de urgencias disponible las 24 horas.

7.3. POBLACIÓN Y MUESTRA

Se analizara la población de pacientes que ingresaron al Hospital Universitario de Neiva para el servicio de Medicina Interna.

El HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALENANO PERDOMO de Neiva atiende en sus instalaciones a la población del sur de Colombia, que comprende a los departamentos de Caquetá, Putumayo, sur del Tolima y Huila. Esta población corresponde a los estratos 0, 1 y 2 en su gran mayoría.

7.3.1. CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes que se les diagnosticó clínicamente y por biopsia Paracoccidioidomycosis B.

7.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes que no se demostró la Paracoccidioidomycosis B o tenían falta de información en su historia clínica.

7.4. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Para obtener la autorización necesaria, se envió una solicitud de aprobación al Subgerente Técnico-Científico, al comité de ética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, en la cual se especificó el tipo de estudio, lugar de realización, metodología a utilizar y la finalidad propuesta para su realización. Con la base de datos del servicio de patología se recolectaron los números de historia clínica para la búsqueda correspondiente.

7.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

7.6. INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

El instrumento para la recolección está compuesto por una primera parte que consta del nombre, edad, sexo, residencia y procedencia del paciente.

Una segunda parte que consta de antecedentes y patología de base del paciente.

Una tercera parte que corresponde a la clínica del paciente.

Una cuarta parte en que se evalúa el tipo de lesiones que presenta el paciente.

Una quinta parte para los hallazgos radiológicos.

Una sexta parte para describir el método diagnóstico.

Una séptima parte para el tratamiento que se utilizó para el paciente.

Una octava parte para las secuelas y desenlace.

Es un formato sencillo fácil de manipular y permite un buen análisis estadístico para lograr los objetivos del estudio (Ver Anexo 1).

7.7. TABULACION Y CODIFICACIÓN DE DATOS

Los datos recogidos fueron analizados utilizando el programa EPI-INFO 3.4 edición del 30 de abril de 2007, para el análisis de los resultados.

7.8. PLAN DE ANALISIS

El análisis se realizó de acuerdo a los objetivos del estudio, utilizando tablas y gráficos de barras, para una mejor interpretación de los resultados y teniendo en cuenta las medidas estadísticas para cada método, que brinda el programa EPI-INFO.

7.9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este trabajo, se llevo a cabo exclusivamente con fines investigativos, sin irrumpir en lo más mínimo la privacidad de los pacientes o familia, que hacen parte de la población a estudio.

Para su realización se solicitó la aprobación del Gerente, al comité de Ética Médica, al Gerente Técnico Científico, el Jefe de Medicina Interna y de Infectología Adultos del Hospital Universitario de Neiva “Hernando Moncaleano Perdomo” para la utilización de las instalaciones, recursos y usuarios del servicio.

Se respetará y guardará confidencialmente la información obtenida y no será utilizada en perjuicio de terceros, solamente para interés científico y que bajo ninguna circunstancia se mencionaran los nombres de los pacientes, y/o se realizarán experiencias sobre su persona física o mental.

Las hojas de instrumento de recolección de datos, quedaran bajo custodia exclusiva del investigador, bajo absoluta confidencialidad y reserva del secreto profesional. Igualmente se tendrán en cuenta los principios básicos que guían la conducta investigativa biomédica a nivel internacional.

7.10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD / TIEMPO	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
1. Anteproyecto	X	X										
2.Revisión bibliográfica	X	X	X	X								
3.Realización de la recolección			X	X	X							
4.Análisis de información					X	X	X					
5.Formulación de resultados					X	X	X					
6.Evaluación de resultados					X	X	X					
7.Presentación de informe								X	X	X		

7.11. PRESUPUESTO

DETALLE	VALOR UNITARIO	GASTOS RELEVANTES	GASTOS NO RELEVANTES	FINANCIACION	TOTAL
PERSONAL: 1 año	500.000		500.000	Equipo investigador	500.000
Investigadores: 1	1.500.000		1.500.000	Equipo investigador	1.500.000
Asesores: 1	150.000		150.000	Equipo investigador	150.000
Ayudante para el análisis				Equipo investigador	150.000
EQUIPOS Y MATERIAL:					
Fotocopias: 50	50	25.000		Equipo investigador	25.000
500	500	50.000		Equipo investigador	50.000
Digitación: 100 pág	150.000	150.000		Equipo investigador	150.000
Tinta: 1				Equipo investigador	
PAPELERIA:					
3 Resma de papel carta	10.000	30.000		Equipo investigador	30.000
10 Lapiceros	1000	10.000		Equipo investigador	10.000
TOTAL					
\$ 2.415.000					

8. MATERIALES Y METODOS

CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE PARACOCCIDIOIDOMICOSIS BRASILIENSIS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DESDE ENERO DE 1999 A SEPTIEMBRE DEL 2007

8.1. INSTRUMENTO DE RECOLECCION

- 1 –NOMBRE
- 2-EDAD
- 3-SEXO
- 4-ESTADO CIVIL
- 5-NATURAL
- 6-PROCEDENTE
- 7-OCUPACION
- 8-NUMERO DE HISTORIA CLINICA
- 9-NUMERO DE PATOLOGIA

- 11-COOMORBILIDADES
 - DIABETES
 - VIH
 - CORTICOIDES
 - ALCOHOLISMO
 - DESNUTRICION
 - TABAQUISMO
 - HTA

12-TIPO ACTIVIDAD AGRICOLA

13-PERROS ARMADILLOS

14-FECHA DE DIAGNOSTICO

CLINICA

1. TOS
2. DEBILIDAD
3. FIEBRE
4. MALESTAR GENERAL
5. PERDIDA DE PESO

CARACTERISTICAS DE LAS LESIONES

1. PULMONES
2. MUCOSAS
3. PIEL
4. GANGLIOS LINFATICOS
5. GLANDULA SUPRARRENAL
6. BAZO.
7. HIGADO.
8. SNC.
9. TGI.
10. LARINGE

RX DE TORAX

- | | |
|-------------------------------|---------|
| 1. INFILTRADOS INTERSTICIALES | |
| 2. INFILTRADOS NODULARES | APICAL |
| 3. INFILTRADOS MIXTOS | CENTRAL |
| 4. INFILTRADOS ALVEOLARES | BASAL |
| 5. INFILTRADOS MICRONODULARES | |
| 6. INFILTRADO FIBROTICO | |

7. CAVITACION

BILATERAL

TAC

1. COMPROMISO PLEURAL
2. CAVIDADES
3. VIDRIO ESMERILADO
4. FIBROSIS

METODO DE DIAGNOSTICO

1. BIOPSIA
2. SEROLOGIA
3. CULTIVO
4. PRUEBA CUTANEA

TRATAMIENTO

ANFOTERICINA
SULFONAMIDAS
KETOCONAZOL
ITRACONAZOL
FLUCONAZOL

SECUELAS RX DE TORAX

1. FIBROSIS
2. BULAS.

- 3. ENFISEMA.
- 4. CAVERNAS

CONCOMITANCIA TBC

SI

NO

VIVO

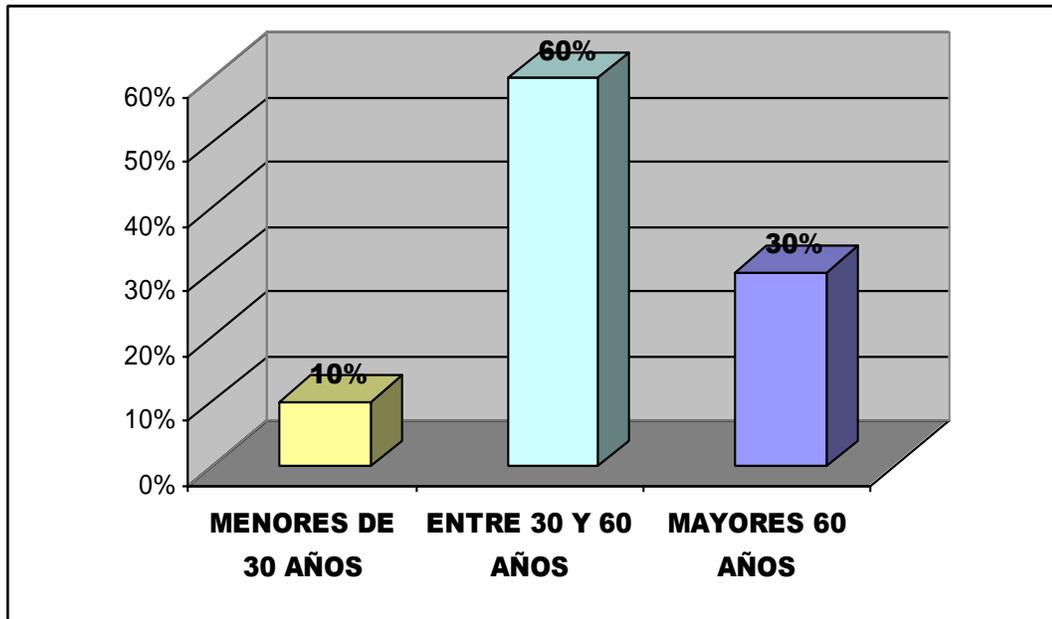
MUERTO

9. RESULTADOS

Hallamos 16 pacientes con diagnóstico de Paracoccidioidomicosis b pero se excluyeron 6 por que no reunían la información suficiente para el análisis. Por lo tanto, se analizaron 10 pacientes.

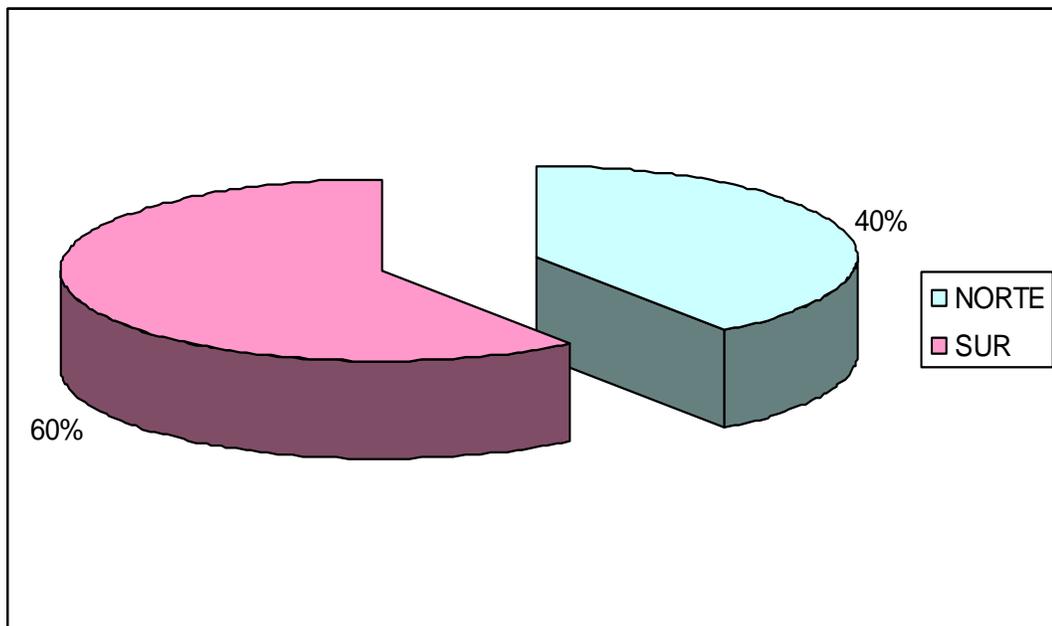
El grupo de edad menor a 30 años correspondió al 10% , el resto del grupo adulto subdividido entre 30 a 60 años el 60% y mayores a 60 años el 30%.

Figura 1. Pacientes con diagnóstico de Paracoccidioidomicosis B menores de 30, entre 30 y 60 y mayores de 60 años de edad.



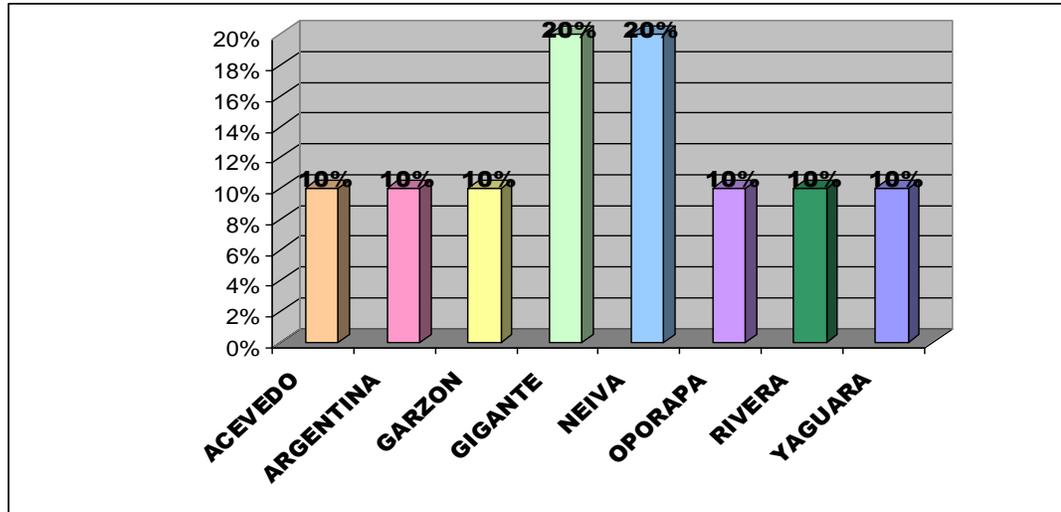
Teniendo como punto de referencia a la capital del departamento del Huila y su hospital se dividió en 2 grandes grupos según el área de reporte encontrándose el 60% en la zona sur y el resto en el norte.

Figura 2. Área de reporte en zona sur y norte, como punto de referencia la capital del departamento del Huila.

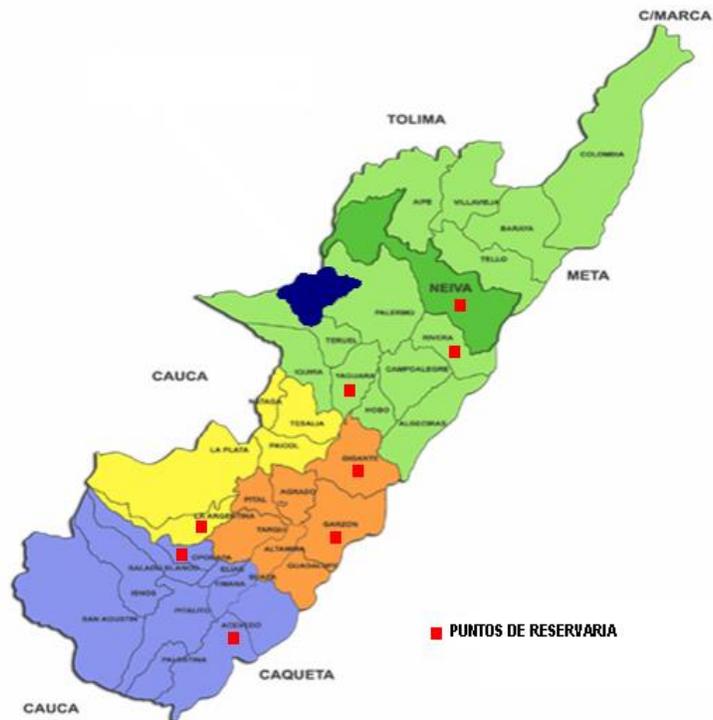


El área de reservarea o zonas donde posiblemente adquirió la infección corresponde al 20% en Gigante y Neiva los otros 6 municipios entre ellos Acevedo, Argentina, Garzón, Oporapa, Rivera y Yaguara con 10 % de registro respectivamente.

FIGURA 3. Área de reservaría o zonas donde adquirió la infección.

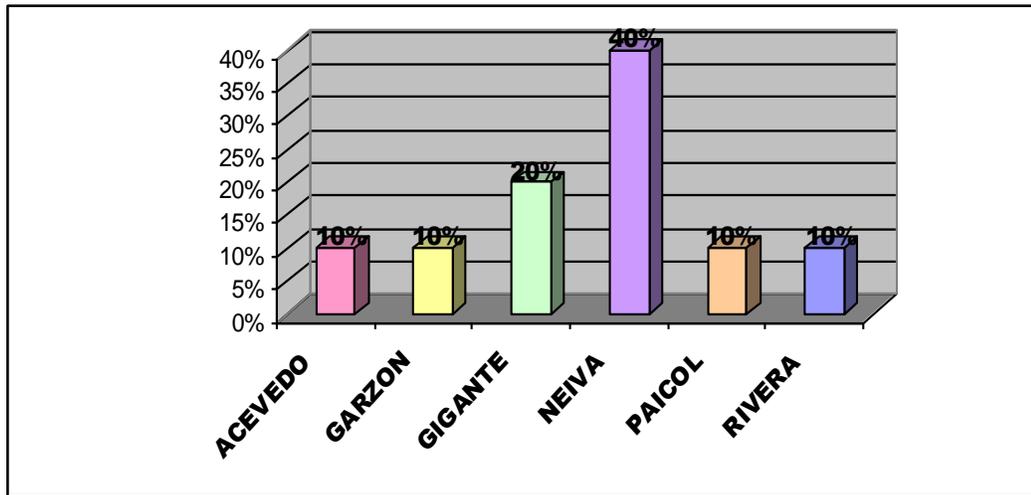


Mapa 1. Área de reservaría departamento del Huila.



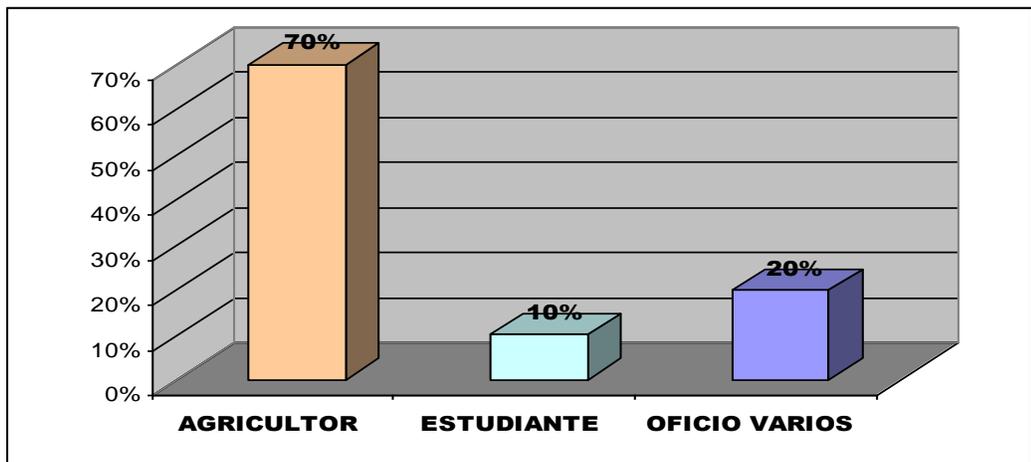
Áreas endémicas Neiva el 40%, seguido de Gigante 20% y Acevedo, Garzón, Paicol, Rivera con 10% cada uno.

Figura 4. Áreas endémicas



En cuanto su ocupación se distribuyó en agricultores 70%, oficios varios 20% y estudiantes 10%. Su estado civil correspondía a 50% casados, 40 % unión libre y 10 % solteros. Dedicación mayor al cultivo de café 7 (87.5%)

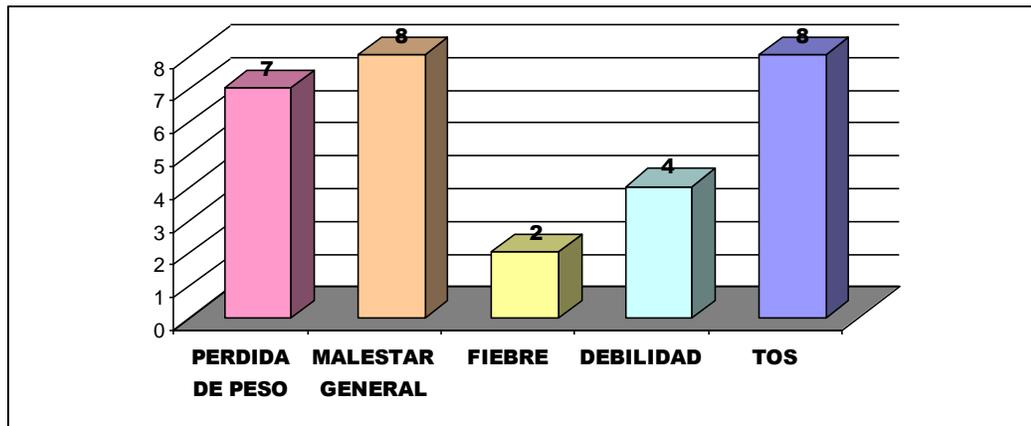
Figura 5. En cuanto a ocupación.



Las comorbilidades asociadas fueron tabaquismo 80% y alcoholismo en 40%. Otras patologías asociadas correspondieron a HTA 20% y VIH en el 10%.

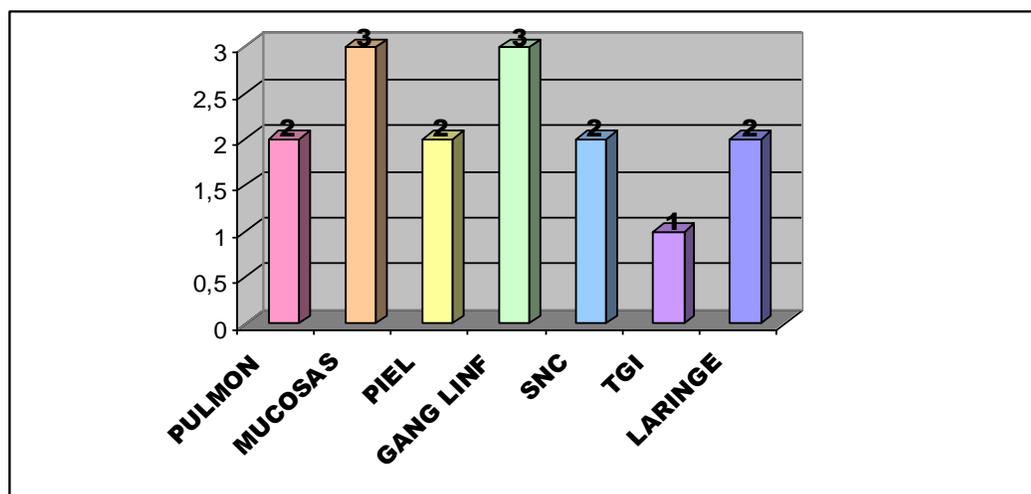
Los pródromos de enfermedad fueron identificados como tos - malestar general 80%, pérdida de peso en 70%, debilidad 40%, y fiebre en 20%.

FIGURA 6. Los pródromos de enfermedad.



Se observó un predominio en el sexo masculino (100). El 30% tenían compromiso de mucosa y ganglio linfático, 20% compromiso pulmonar, piel y SNC, 10% TGI. Del grupo de paciente 2 tenían más de un órgano comprometido.

FIGURA 7. Órganos comprometidos.



De los 10 paciente se pudo recuperar información acerca de su interacción con animales en 7 de estos encontrándose una convivencia con perro en 5 de ellos correspondiendo al 71.4% y consumo de armadillo en 42.9%.

En cuanto al numero de casos registrados por año se reporto 1 caso para los años (1999; 2001;2002;2003) y de 2 casos en los años (2005;2006;2007). Del total de los 8 años registrados en el estudio.

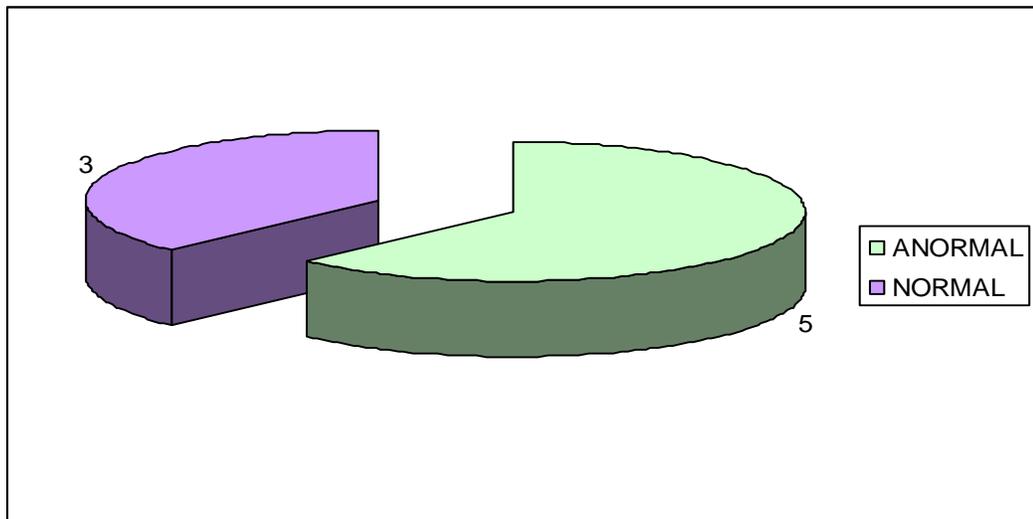
Dos de los pacientes del estudio no le tomaron Rx de tórax, los 8 restantes 5 placas fueron anormales (62.5%) y 3 normal (37.5%).

Los infiltrados intersticiales correspondían a 50%, distribuidos en 25% apical, central 25% y basal en 50% en ambos campos pulmonares.

Infiltrados nodulares , micronodulares , mixtos en 12.5% central y bilateral.

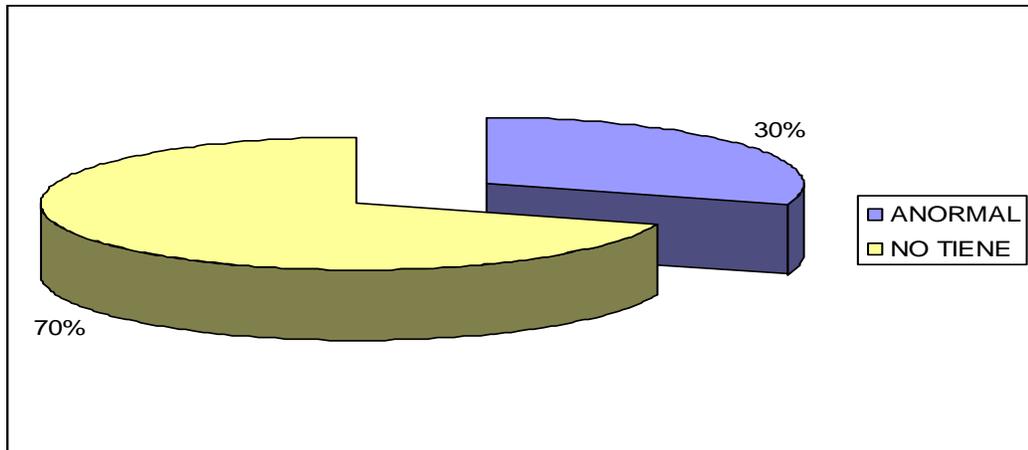
Infiltrados cavitarios y fibroticos 12.5% apical y bilateral

Figura 8. Estudio de pacientes.



TAC de tórax fue realizado tan solo en 3 de los pacientes todos anormales manifestado por fibrosis de diferente magnitud.

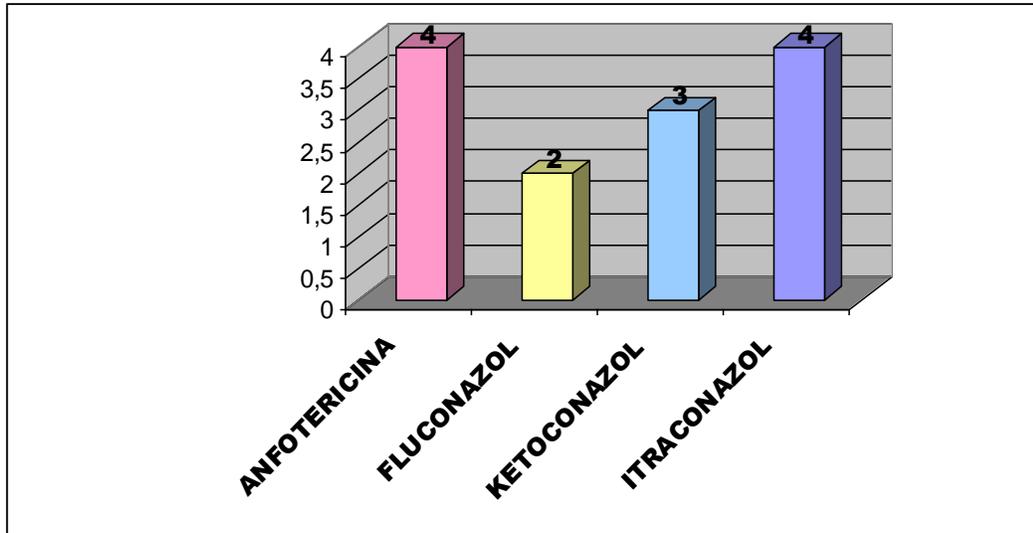
Figura 9. TAC de tórax realizado en tres pacientes.



Se le tomo fibrobroncoscopia a 5 de los 10 pacientes con hallazgo de compromiso laríngeo en 3, bronquial en 1 y ninguno de traquea.

De los 10 pacientes 3 continúan con tratamiento actual activo, el porcentaje de distribución al uso de medicación correspondió 40% anfotericina intrahospitalario y egresando con itraconazol, 30% fueron manejados con ketoconazol y 20 % con fluconazol.

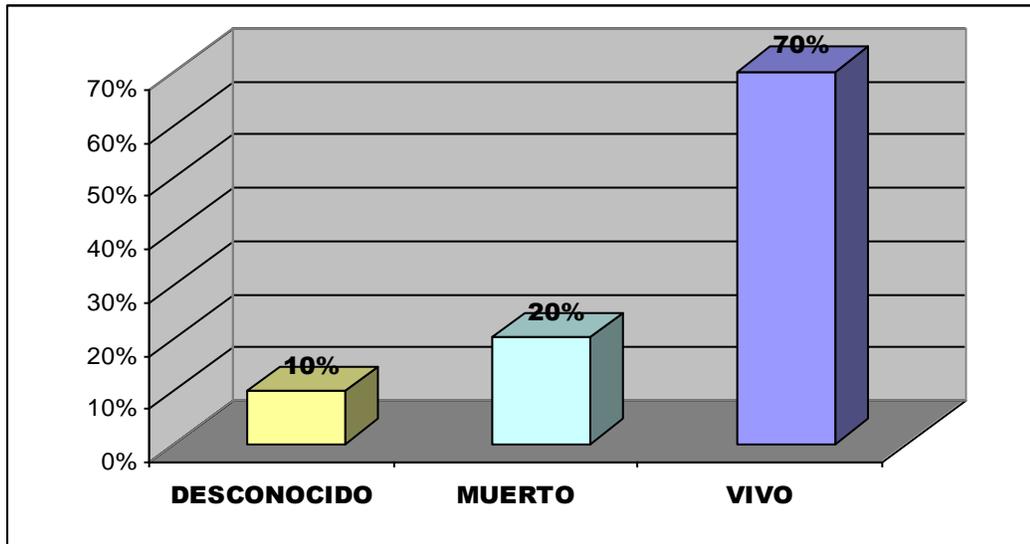
Figura 10. Uso de medicación.



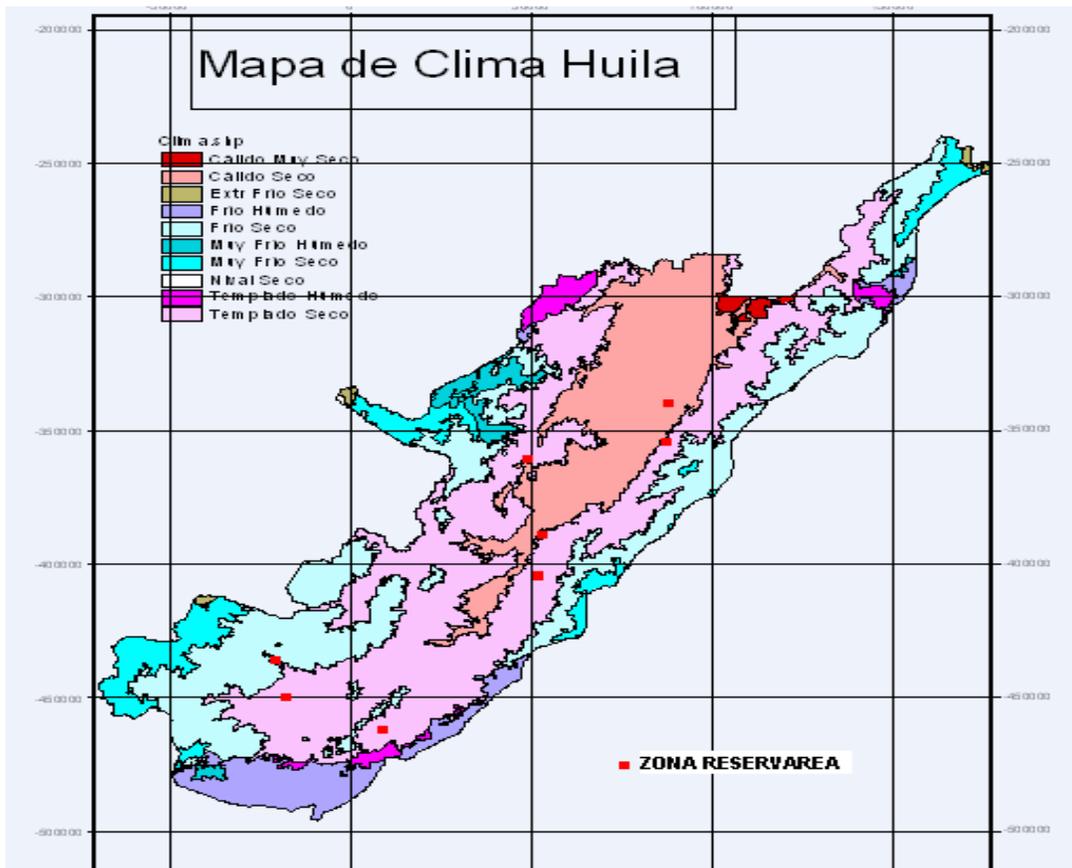
Controles radiográficos posterior de control solo se logro en 4 del total ,3 de los cuales se hallaron con fibrosis residual catalogados como secuelas sin repercusión en su estado general y clínicamente uno de estos pacientes es portador de traqueostomía permanente , en otro paciente con compromiso en piel luego de procedimientos por cirugía plástica la cicatriz es imperceptible.

Se halló en nuestro grupo de trabajo el 70% vivo, 20% muerto y desconocido el descenlase en 10%.

Figura 11. Controles radiográficos.



Mapa 2. Clima departamento del Huila.



10. DISCUSIÓN

La ausencia de estudios en nuestro departamento sobre Paracoccidioidomicosis B permitió que el presente estudio y los correspondientes análisis tuvieran como objetivo establecer en forma aproximada la condición en nuestra región.

Es sabido que esta patología es la micosis sistémica de mayor prevalencia en América Latina y al no ser una enfermedad de notificación obligatoria, la prevalencia real es desconocida.

Se considera que el 80% de los casos son descritos en Brasil seguido de Colombia. (1)

Como en otros estudios de paracoccidioidomicosis en nuestro estudio la mayoría fueron adultos, masculinos, agricultores con antecedentes de tabaquismo e ingesta de alcohol en forma regular, solo encontramos en los registros casos crónicos 90% y 10% juvenil. (1)

El compromiso pulmonar clínico tan solo fue registrado en un 20 % pero incluyendo los registros radiográficos aumentaron a un 70 % muy por debajo de los otros trabajos que son reportados mayores al 90%.

Aunque es controversial el compromiso pulmonar subclínico en nuestros pacientes fue del 70% con posterior diseminación a otras estructuras como lo establecen los diferentes estudios. (4).

El compromiso óseo y de medula suprarrenal no fue encontrado probablemente por la no realización de los respectivos paraclínicos y su búsqueda correspondiente.

Dos casos de compromiso en el sistema nervioso central uno falleció secundario a complicaciones post quirúrgicas el segundo paciente con evolución clínica adecuada actualmente en tratamiento activo.

Un solo paciente con VIH y compromiso de la región ileal recibió tratamiento no apropiado con fluconazol el cual la literatura ha determinado con alto grado de recidiva y utilización de dosis muy altas con efectos colaterales grandes. Este paciente falleció. (29)

La tolerancia al tratamiento médico con itraconazol fue adecuada luego de haber recibido anfotericina en su fase aguda además otro grupo recibió ketoconazol con resultados satisfactorios.

En nuestro caso decidimos usar como patrón la localización del paciente en el área donde mayor tiempo laboro correlacionando con el mapa y el piso térmico correspondiente.

Esta establecido que la distribución es heterogénea como se confirmó en nuestro estudio donde el comportamiento fue similar. (10)

Hay estudios donde correlacionan el posible hospedero en el armadillo como lo han demostrado aislamientos en Brasil y Colombia por tanto la información suministrada en el presente estudio también señala las regiones donde sería adecuada para la búsqueda del hábitat natural de la Paracoccidiodomicosis b.(12)

Los síntomas prodrómicos son inespecíficos y no permiten una distinción entre Paracoccidiodomicosis b y otras patologías.

La distribución bilateral de las lesiones radiológicas en los dos tercios inferiores de los pulmones asociado a poco o no síntomas a sido considerado sugestivo de

Paracoccidioidomycosis b en nuestro estudio el infiltrado intersticial correspondió al 50% es por lo tanto que diferentes estudios recomiendan que el examen de rutina en pacientes sintomáticos respiratorios donde no se logra determinar TBC el estudio de Paracoccidioidomycosis debe ser considerado como diagnóstico diferencial entre otras neoplasias (carcinoma y linfomas), infecciones (tuberculosis y hongos) , inflamaciones no infecciosas (sarcoidosis y fibrosis pulmonar idiopática) y enfermedades auto inmunes.(36).

En nuestro estudio, el número de pacientes con Paracoccidioidomycosis no necesariamente refleja la real incidencia de la enfermedad en el área.

Esta demostrado que hay sub registro por no ser de notificación obligatoria o no reciben tratamiento medico. (36).

En los tres TAC que se tomaron hay anormalidad dado por fibrosis concordante con la literatura mundial de ser la principal secuela en este grupo de pacientes. (4)

11. CONCLUSIONES

Este estudio llama la atención de la Paracoccidioidomycosis b como probable problema de salud pública en las áreas rurales a donde se deben ampliar la búsqueda de casos nuevos.

Los resultados enfatizan una búsqueda sistemática de la paracoccidioidomycosis b en todos los pacientes con características clínicas y de biopsias compatibles con procesos granulomatosos.

Se confirma la predominancia en el sexo masculino y trabajadores agrícolas en actividades relacionada con mayor contacto con el hongo.

La afección cerebral predominantemente en forma de masa ocupativa de espacio con procedencia de áreas de reservareas probables se debe realizar la búsqueda sistemática del hongo en las biopsias.

12. RECOMENDACIONES

La paracoccidiodomicosis b es una entidad clínica definida, con características que lo particularizan, el cual debe ser incluido en el diagnóstico diferencial en múltiples patologías ya descritas dado que requieren un tratamiento específico.

Conocer la situación epidemiológica regional, para poder establecer medidas de vigilancia, control, prevención y protección que permitan mejorar el manejo integral de nuestros pacientes.

Desarrollar un protocolo institucional para el manejo y detección precoz de los pacientes con paracoccidiodomicosis b.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maria Aparecida Shikanai – Yasuda, Flávio de Queiroz Tellez Filho, Rinaldo Poncio Mendes, Arnaldo Lopes Colombo, Maria Luiza Moretti e Grupo de Consultores do consenso em Paracoccidiodomicose. Revista da sociedade Brasileira de Medicina Tropical 39(3):297- 310,mai-jun,2006.
2. B.L Gomez, J. I. Figueroa, A. J. Hamilton, B. Ortiz, M. A. Robledo, R. J.Hay, and A. Restrepo. Use of monoclonal antibodies in diagnosis of paracoccidiodomycosis: New strategies for detection of circulating antigens. Journal of clinical microbiology, Dec. 1997, p. 3278-3283.
3. B.L Gomez, J.I. Figueroa, A.J. Hamilton, S. Diez, M. Rojas, A.M. Tobon, R.J. Hay, and A. Restrepo. Antigenemia in patients with paracoccidiodomycosis: detection of the 87-kilodalton determinant during and antifungal therapy. Journal of clinical microbiology, Nov.1998, p.3309-3316.
4. A.M. Tobòn, C. A. Agudelo, M. L. Osorio, D.L.Osorio, D.L. Alvarez, M. Arango, L.E. Cano, and A. Restrepo. Residual pulmonary abnormalities in adult patients with chronic paracoccidiodomycosis: prolonged follow-up after itraconazole therapy. Clinica infectious diseases 2003; 37:898-904.
5. Luis A. Villa, Angela Tobon, Antonio Restrepo, Daniel Calle, David S. Rosero, Beatriz L. Gomez y Angela Restrepo. Central nervous system paracoccidiodomycosis. Report of a case successfully treated with itraconazol. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo 42(4):231-234, July-August, 2000.

6. Coccidioides Immitis Rixford Et Gilchrist 1895, y paracoccidioides brasiliensis (Splendore 1912) Almeida 1930: dos hongos patógenos restringidos al Continente Americano: Angela Restrepo. Revista academia Colombiana de ciencias: volumen 30, numero 116- Septiembre de2006.
7. Angela Restrepo, PhD. Beatriz H. Aristizabal, PhD. Angel Gonzsalez, MSc. Maria del Pilar Jimenes, MD MSc. Beatriz L. Gomez, PhD. Juan McEwen, MD PhD. Luz E. Cano. Características de las conidias de Paracoccidioides brasiliensis.
8. Mario Leon Silva Vergara. Tesis. Contribuicao ao estudo epidemiologico da paracoccidioidomicosis: estudo e area de cultura de café. Revista da sociedade Brasileira de medicina tropical 30 (1): 83-86, jan-fev,1997.
9. Eduardo Fernandez y Hector Lainez. Incidencia de la blastomicosis Sur Americana en Honduras. Revista medica Honduras.
10. Ismel A. Conti-Diaz, Francisco D. Rilla. Hipótesis sobre el nicho ecologico de paracoccidioides Brasiliensis. Revista medica Uruguay 1989; 5 : 97-103.
11. Viviane Castelo Branco Reis, Fernando Araripe Goncalves Torres, Marcio Jose Pocas-Fonseca, Marlene Teixeira de-Sousa, Diorge Paulo De Souza, Joao Ricardo Moreira Almeida, Camila Marinho-Silva, Nadia Skorupa Parachin , Alexandra da Silva Dantas , Thiago Machado Mello-de-Sousa and Lidia Maria Pepe de Moraes. Cell cycle, DNA replication, repair, and recombination in the dimorphic human pathogenic fungus Paracoccidioides Brasiliensis. Genetics and Molecular Research 4 (2):323-250(2005).

12. German G. Corredor , John H.Castaño , Luis A. Peralta, Soraya Diez, Myrtha Arango, Juan McEwen and Angela Restrepo. Isolation of Paracoccidioides Brasilensis from the nine-banded armadillo Dasypus novemcinctus, in an endemic area for paracoccidioidomycosis in Colombia. Rev Iberoam Micol 1999;16:216-220.
13. Miguel Gustavo , Alena Pelxoto Medrado, Silvia Regina de Almeida. Oral paracoccidioidomycosis: A case without lung manifestations. The Journal of Contemporary Dental Practice, Volume 8, No 5, July 1, 2007.
14. Casquero J, Demarini J, Castillo M, Candella J, Zurita S. nuevos casos de paracoiccidioidomicosis. Rev M ed Exp. Vol.15 No 1-2 1998.
15. Loreto Tejos, Ricardo Perez, Elsy Cavallera, Margarita Olive. Paracoiccidioidomicosis: presentacion inusual. Dermatología Venezolana. Vol.41, No 3, 2003.
16. Drut. Paracoccidioidomycosis: diagnosis by fine-needle aspiration cytology. Dagn cytopathol. 1995 Jul; 13(1):52-3.
17. de Bedout C, Cano LE , Tabares AM , Van de Ven M , Restrepo A. Water as a substrate for the development of paracoccidioides brasiliensis mycelial form. Mycopathologia 1986 Nov; 96(2):123-30.
18. Brummer E, Restrepo A, Hanson LH, Stevens DA. Virulence of Paracoccidioides Brasiliensis: the influence of in vitro passage and storage. Mycopathologia. 1990 Jan; 109(1):13-7.

19. Sano A, Miyaji M , Nishimura K. Studies on the relationship between the estrous cycle of BALB/c mice and their resistance to *Paracoccidioides Brasiliensis* infection. *Mycopathologia* 1992 Sep; 119(3):141-5.
20. Peracoli MT , Soares AM , Mendes RP , Marques SA , Pereira PC, Rezkallah-Iwasso MT. Studies of natural killer cells in patients with paracoccidioidomycosis. *Med Vet Mycol.* 1991; 29(6):373-80.
21. Marques M, Moscardi-Bacchi M, Marques S, Franco M. Immunohistochemical characterization of mononuclear cells in delayed hypersensitivity reactions to *paracoccidioides brasiliensis* (paracoccidioidin test). *Mycopathologia* . 1993 Oct; 124(1):7-11.
22. Flavia Pepi AF, Lopes JD, Mariano M.GP43 from *paracoccidioides brasiliensis* inhibits macrophage functions. An evasion mechanism of the fungus. *Cell Immunol* 2002 Jul-Aug; 218(1-2):87-94.
23. Cadavid D, Restrepo A. Factor associated with *paracoccidioides brasiliensis* infection among permanent residents of three endemic areas in Colombia. *Epidemiol Infect.*1993 Aug; 11(1):121-33.
24. Arango M, Restrepo A. Determination of the grow curves of the mycelial and yeast forms of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Mycopathologia.* 1976 Oct 22; 59(3):163-9.
25. Hadad DJ, Pieres Mde F , Petry TC , Orozco SF , Melhem Mde S , Paes RA, Gianini MJ.*Paracoccidioides brasiliensis* (Lutz, 1908) isolated by

- hemoculture in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Rev Med Trop Sao Paulo*.1992 Nov-Dec; 34(6):565-7.
26. Restrepo,A.1995.paracoccidiodomicosis brasiliensis, p 3062-3067.In G.L. Mandell,J.E.Bennett,and R.Dolin(ed), *Enfermedades infecciosas principios y practica*. sexta edición 2006.
27. Edilma Torrado, Elizabeth Castañeda, Fernando de la Hoz, Angela Restrepo.Paracoccidiodomicosis:definición de las areas endemicas de Colombia. *Biomedica* 2000; 20:327-34.
28. Silvio Alencar Marques.Paracoccidiodomicose: Atualizacao Epidemiologica, clinica e terapeutica. *An bras Dermatol*, Rio de Janeiro,78(2):135-150,mar./abr.2003.
29. Elmer Brummer, Elizabeth Castaneda, and Angela Restrepo. Paracoccidiodomycosis: an update. *Clinical Microbiology Reviews*, Apr.1993, p.89-117.
30. Jose Wellington Alves dos Santos, Luiz Carlos Severo, Nelson da Silva Porto, Jose da Silva Moreira, Luis Carlos Correa da Silva , Jose Jesús Peixoto Carmargo.Chronic pulmonary paracoccidiodomycosis in the state of Rio Grande do Sul,Brazil.*Mycopathologia* 145:63-67,1999.
31. Gil Benard, Jorge Kavakama, Maria J.S. Mendes-Giannini,Adriana Kono,Alberto J.S.Duarte,and Maria A .Shikanai-Yasuda.Contribution to the natural history of paracoccidiodomycosis:identification of the primarypulmonary infection in the severe acute form of the disease-A case report.*Clinical infectious diseases* 2005.

32. Ana Maria Calcagno, Gustavo Niño-Vega, Felipe San-Blas, and Gioconda San-Blas. Geographic discrimination of paracoccidioides brasiliensis strains by randomly amplified polymorphic DNA analysis. *Journal of clinical microbiology*, June 1998, p.1733-1736.
33. Oliveira SJ, Mamoni RL, Musatti CC, Papaiordanou. Cytokines and lymphocyte proliferation in juvenile and adult forms of paracoccidioidomycosis: comparison with infected and non infected controls. *Microbes Infect* 2002 Feb; 4(2):139-44.
34. Dias MF, Filgueira AL, de Souza W. A morphological and cytochemical study of the interaction between *Paracoccidioides brasiliensis* and neutrophils. *Microsc Microanal*. 2004 apr; 10(2):215-23.
35. Felipe Filardi da Rocha, Maisa Gomes Campos. Monoartrite como manifestação de paracoccidioidomicose. Monoarthritis as manifestation of paracoccidioidomycoses. *Rev Panam Infectol* 2007; 9(1):31-33.
36. Maria Heloisa S.L. Blotta, Ronei Luciano Mamoni, Sara Jesús Oliveira, Simona A. Nouer, Priscila M.O. Papaiordanou, Alexandre Goveia, and Zoilo Pires De Camargo. Endemic regions of paracoccidioidomycosis in Brazil: A clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 61(3), 1999, pp.390-394.
37. M Garcia Bustinduy, FJ Guimera, P Arevalo, C Castro, M Saez, S Dorta Alom, A Noda, L Diaz-Flores, R Garcia Montelongo. Cutaneous primary paracoccidioidomycosis. *JEADV*(2000)14, 113-117.

38. SV Cardoso, MM Moreti, IM Costa, AM Loyola. Exfoliative cytology: a helpful tool for the diagnosis of paracoccidiodomycosis. Oral diagnosis/oral microbiology. Oral diseases (2001) 7, 217-220.
39. RN Bicalho, MF do Espírito Santo, MC Ferreira de Aguiar, VR Santos. Oral paracoccidiodomycosis: a retrospective study of 62 Brazilian patients. Oral Diseases (2001) 7, 56-60.
40. Claudia Marcela Santos Vargas, Christian Ikerne Mayorga Gutierrez, Jhon William Chavez Palencia, Lida Marcela Peña Amezquita, Marco Antonio Motta Polania y Richard Andres Silva Trujillo. Micosis Profunda 2007

7.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	SUBVARIABLE	INDICADORES	NIVEL DE MEDICIÓN
EDAD				
SEXO				
ESTADO CIVIL				
NATURAL				
PROCEDENTE				
OCUPACIÓN				
COMORBILIDAD				
TIPO DE ACTIVIDAD AGRÍCOLA				
ANIMALES				
CLÍNICA				
CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES				
RX DE TORAX				
METODO DE DIAGNÓSTICO				
TRATAMIENTO				
SECUELAS RX DE TORAX				
PRONOSTICO				

