

Paracoccidioidomicosis: características clínicas de 94 casos*

Autores: Domingo Pérez, José A. Oviedo, de los Santos Gill

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y del Ambiente (INERAM)
Asunción - Paraguay

Correspondencia:

Domingo Pérez Bejarano
Domicilio postal: Avda. Venezuela 1253
(INERAM)- Asunción- Paraguay
Tel.: 595 21 290123
E-mail: domineumo@yahoo.com

Recibido: 02.11.2013

Aceptado: 06.02.2014

Resumen

Paraguay es considerado una zona afectada por esta micosis endémica en gran parte de Sudamérica. No existe trabajo analítico en nuestro país que evalúe las formas de presentación y los desenlaces de la forma crónica de la paracoccidioidomicosis.

Objetivo: Descripción de las características clínicas de casos de paracoccidioidomicosis con compromiso pulmonar.

Material y métodos: Estudio observacional descriptivo de fichas clínicas de pacientes con diagnóstico de paracoccidioidomicosis internados en el INERAM durante el período de enero 1980-diciembre 2003. El análisis estadístico consistió en un análisis bivariado (X² y ANOVA), considerando significativa una $p < 0,05$.

Resultados: Se identificaron 94 casos diagnosticados durante el periodo de estudio. La edad de presentación fue de 49 ± 11 años y un notorio bajo índice de masa corporal promedio (16,6) sumado a la alta prevalencia de tabaquismo (77%) caracterizaron a la serie. A pesar de la preponderancia de síntomas respiratorios, se consignaron además lesiones mucosas en 33% y adenopatías cervicales en 19% de los registros médicos. Se describen hallazgos en la analítica sanguínea y en los análisis radiográficos asentados. El análisis de las variables entre el grupo de los fallecidos y de los sobrevivientes mostró una diferencia significativa en la frecuencia respiratoria y en la distribución radiográfica de las lesiones al momento de la internación. Utilizando imidazólicos en 97% de los casos, la mejoría sintomática fue constatada a las 1.6 semanas en promedio, aunque se ha registrado una mortalidad intrahospitalaria del 11.7%. Los pacientes quedaban internados durante 63 ± 58 días para poder recibir tratamiento, pero una vez en condiciones ambulatoriales, el 88% discontinuaba los fármacos.

Conclusión: Pese a los síntomas inespecíficos, se debería considerar el diagnóstico de esta micosis en cuadros respiratorios subagudos o crónicos concomitantes a lesiones mucosas y/o adenopatías. Urgen medidas generales que puedan paliar la alta tasa de abandono terapéutico.

Palabras clave: micosis endémica, infecciones crónicas, paracoccidioidomicosis, micosis sistémica

Abstract

Paracoccidioidomycosis: Clinical Characteristics of 94 Cases

Paraguay is an endemic country for paracoccidioidomycosis. There is no analytical work in our country evaluating the clinical presentation and the outcomes of the chronic form of paracoccidioidomycosis.

Objective: To describe the clinical characteristics of paracoccidioidomycosis cases with pulmonary involvement.

Material and Methods: Observational study of clinical records of patients admitted with a diagnosis of paracoccidioidomycosis during the period of January 1980 - December 2003 in INERAM, a reference medical center. Statistical analysis consisted of a bivariate analysis (X² and ANOVA), considering significant a $p < 0.05$.

Results: 94 cases diagnosed during the study period were identified. The mean age of presentation was 49 ± 11 years old. The patients had notorious low average body mass index (16.6) and a high prevalence of smoking habit (77%). Respiratory symptoms, mucosal lesions (33%) and cervical lymphadenopathy (19%) were noted. Blood testing and radiographic results are described. The analysis of the variables between the group who died and the survival group showed significant difference in the respiratory rate and the radiographic images at admission. Most patients (97%) were treated with imidazole antifungal drugs; clinical improvement was observed after on average 1.6 weeks of treatment. Lethality among hospitalized patients was 11.7%. Patients were hospitalized for 63 ± 58 days, in order to receive treatment but once at home, 88% discontinued the drugs.

Conclusion: Despite the nonspecific symptoms, diagnosis should be suspected in patients with subacute or chronic respiratory symptoms which are concomitant with mucosal lesions and lymphadenopathy. General measures should be taken to decrease the high rate of treatment default at home.

Key words: endemic mycosis, chronic infections, paracoccidioidomycosis, systemic mycosis

Introducción

La paracoccidioidomicosis es una micosis sistémica, en general crónica, causada por el *paracoccidioides brasiliensis*, que afecta en general a los trabajadores rurales de sexo masculino de casi todos los países de América Latina. Es una enfermedad granulomatosa primaria del hombre, que compromete pulmones, órganos del sistema fagocítico mononuclear, tubo digestivo, tegumento y adrenales con mayor frecuencia. Es la más común de las micosis profundas en Brasil y en varios países de Sudamérica¹. No existen relatos de casos autóctonos en Chile, Guyana, Surinam y Guyana Francesa. Ocurre en Centroamérica, sin embargo, no hay casos reportados en Nicaragua y Belice. En América del Norte es vista al sur de México. En Sudamérica, tiene mayor incidencia en Brasil, Venezuela, Colombia y en Argentina. La demografía de la enfermedad está relacionada a factores climáticos, como alta incidencia en zonas de vegetación tropical y subtropical, con suelo generalmente ácido, temperatura entre 12-30 °C, altitud entre 150-2000 metros e índice pluviométrico entre 1000-4000 mm/año². La literatura médica cita al sur de Paraguay como región principalmente afectada³.

La clasificación de las formas clínicas de la micosis se basa, fundamentalmente, en historia natural y su relación con el agente-huésped. En esta clasificación, *la forma aguda o subaguda*, que tiene evolución rápida, afecta predominantemente a jóvenes de ambos sexos y compromete

preferencialmente al sistema fagocítico mononuclear; mientras que *la forma crónica* del adulto, de evolución lenta, tiene duración prolongada y afecta principalmente a individuos del sexo masculino por encima de 30 años de edad^{4,5}.

Existen pocas comunicaciones sobre paracoccidioidomicosis en Paraguay⁶⁻¹¹. El objetivo del presente trabajo es describir las características clínicas y evolutivas de la enfermedad en sujetos inmunocompetentes asistidos en un centro de referencia.

Material y métodos

Los pacientes fueron identificados mediante la revisión retrospectiva de registros médicos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y del Ambiente (INERAM) de la ciudad de Asunción, Paraguay. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de paracoccidioidomicosis (forma crónica del adulto) internados en el INERAM durante el periodo de enero 1980-diciembre 2003 con registros clínicos completos. Se incluyeron todos los casos con diagnóstico confirmado bacteriológicamente y, mediante un cuestionario estructurado predeterminado, se registraron datos antropométricos, demográficos, variables clínicas y de laboratorio, y comorbilidades. Fueron excluidos de la muestra los pacientes con serología positiva para VIH, neoplasias pulmonares concomitantes y aquellos cuyos registros médicos eran insuficientes o cuyas fichas clínicas correspondían a una segunda internación.

Se utilizó test-t para la comparación de variables continuas y chi cuadrado para la comparación de proporciones. Se utilizó ANOVA para variables no paramétricas. Todos los valores de la p fueron bicaudales. El nivel de significancia para el test de hipótesis nula fue prefijado en 5% ($p < 0,05$). El procesamiento de datos se realizó mediante el paquete informático EPI INFO 2002 para Windows.

Resultados

Se analizaron 124 registros médicos con el diagnóstico de paracoccidioidomicosis (forma crónica del adulto) con afección pulmonar, internados en el INERAM en el periodo comprendido entre enero de 1980 y diciembre de 2003. Se excluyeron 30 casos por los siguientes motivos: llenado insuficiente de ficha clínica, concomitancia con carcinoma broncogénico, serología positiva para HIV o una segunda internación. La muestra incluida consistió en 94 casos. Los datos antropométricos y demográficos se consignan en la Tabla 1.

El 51% de los pacientes eran trabajadores rurales, 9 (10%) eran albañiles. Las comorbilidades más frecuentes fueron tabaquismo ($n = 71, 77%$) y otras afecciones pulmonares ($n = 28, 29%$; 13 casos de tuberculosis, 7 silicosis, 2 neumonías comunitarias y 2 neumotórax). Los principales motivos de consulta fueron tos productiva (43,6%), disnea (19%) y hemoptisis (7,4%). Todos los pacientes estaban sintomáticos en el momento de la admisión hospitalaria. Los síntomas más frecuentes fueron: tos (85%), expectoración (72%), fiebre (66%), pérdida ponderal (56%), astenia (42,5%), (disnea 39%), hemoptisis (31%), sudoración nocturna (24,5%) y disfonía (24,5%). Hemos constatado en 29 casos (30%) compromiso mucoso y en 18 casos (19%) afección ganglionar.

Los signos datos y laboratoriales se muestran en la Tabla 2.

Los hallazgos en la radiografía de tórax convencional ($n = 77$) fueron: patrón de llenado alveolar

TABLA 2. Datos clínicos y laboratoriales de 94 pacientes con paracoccidioidomicosis, forma crónica**

Clínica	
Tos n (%)	46 (43)
Disnea n (%)	20(19)
Hemoptisis n (%)	8(7,4)
Fiebre n (%)	70(66)
Sudoración nocturna n (%)	26(24,5)
Perdida de peso n (%)	59(56)
Disfonía n (%)	26(24,5)
Lesiones mucosas n (%)	29(30)
Adenomegalias cervicales n (%)	18(19)
Signos vitales	
Frecuencia respiratoria (x min)	26,4±6,8
Frecuencia cardiaca (x min)	89±16,2
Presión arterial sistólica (mmHg)	101±18
Temperatura (°C)	37,6±0,8
Laboratorio	
Hemoglobina (g%)	12,6±3,5
Leucocitos (/mm ³)	11.116±3424
Eritrosedimentación 1h (mm)	46±43
Glicemia (g%)	89,34±17,9
Urea (mg%)	40,8±25,4
Creatinina (mg%)	1,24±3,6

(**) Los datos son expresados como frecuencias absolutas (n), porcentajes (%), o medias ± desvío estándar

(51,9%), velamiento de tipo intersticial (49,35%), cavidades (23,3%), ensanchamiento mediastinal (20,7%), distorsión de la arquitectura pulmonar (19,4%), bandas parenquimatosas (14,2%), quistes (9%) y derrame pleural (5,19%). Se observó distribución bilateral y simétrica en 64 casos (60%). Solamente en el 28% se verificó el “respeto de bases y ápices” descrito como hallazgo típico de la PCM. No se constataron rx normales en la serie.

El diagnóstico bacteriológico se obtuvo mediante: frotis de esputo positivo ($n = 54$), cultivo de esputo positivo ($n = 5$), frotis de lesiones mucosas ($n=8$), inmunodifusión en agarosa positiva ($n = 20$) y punción o biopsia ganglionar ($n = 18$).

Los fármacos más empleados durante el tratamiento fueron: ketoconazol 400 mg/d (56%), itraconazol 200mg/d: (29%), primera fase de itraconazol y segunda fase de ketoconazol (12%) y anfotericina B 1 mg/kg/d (3%). Durante el periodo estudiado, el Instituto preconizaba el uso de anfotericina B para los pacientes graves, aunque en varias ocasiones esta fue inaccesible para los enfermos que debían costear sus fármacos. En los casos leves-moderados se utilizaron imidazólicos.

Tabla 1. Datos antropométricos y demográficos de 94 pacientes con el diagnóstico de paracoccidioidomicosis, forma crónica.

Edad (media ± dS)	49 ± 11a
Sexo (M/F)	93/1
Peso (media ± dS)	44± 12kg
Altura (media ± dS)	163 ± 0,8

La estadía hospitalaria fue de 63 ± 58 días, el tiempo a la mejoría sintomática, una vez comenzado el tratamiento, fue $1,6 \pm 0,6$ semanas (promedio). La mortalidad intrahospitalaria fue 11,7%.

Tabla 3: Comparación de datos demográficos y de comorbilidad basales de 94 pacientes con paracoccidiodomicosis**

	Fallecidos (n = 11)	No fallecidos (n = 83)	p
Edad (años)	50,3 \pm 11,9	48,6 \pm 10,8	NS
Peso (kg)	55,5 \pm 8,5	52,3 \pm 10,8	NS
Tabaquismo (%)	(70)	(79)	NS
Pack/year	26,38 \pm 21,9	22,85 \pm 18,9	NS
Co-neumopatías			
Tuberculosis n (%)	3(27)	10(12)	NS
Silicosis n (%)	1(9)	6(7)	NS

**Los datos son expresados como frecuencias absolutas(n), porcentajes (%), o medias \pm desvío estándar

No hubo diferencias significativas en la edad y comorbilidades entre los pacientes fallecidos y supervivientes (Tabla 3).

Los pacientes fallecidos habían tenido mayor frecuencia respiratoria, mayor compromiso radiológico y recuentos menores de linfocitos en sangre (Tabla 4). No hubo diferencias significativas en el tiempo desde el ingreso al inicio del tratamiento en pacientes fallecidos.

Discusión

Este estudio analiza la mayor serie de casos de pacientes adultos inmunocompetentes con paracoccidiodomicosis pulmonar crónica en Paraguay.

Nuestro estudio confirma la enorme diferencia de prevalencia en varones, comunicada previamente. Es de notar que la mayor prevalencia de la enfermedad en hombres no es fácil y únicamente explicable por la exposición ocupacional. Estudios

Tabla 4: Comparación de datos clínicos, laboratoriales, radiológicos y terapéuticos de 94 pacientes con paracoccidiodomicosis**

	Fallecidos (n=11)	No fallecidos (n=83)	p
Clínica			
Tos n (%)	9 (81)	71 (85)	NS
Disnea n (%)	3 (27)	34 (40)	NS
Hemoptisis n (%)	3(27)	26 (31)	NS
Fiebre n (%)	8 (72)	51 (61)	NS
Chillido de pecho n (%)	1 (9)	5(6)	NS
Sudoración nocturna n (%)	3 (27)	20 (24)	NS
Pérdida de peso n (%)	8 (72)	45 (54)	NS
Disfonía n (%)	2 (18)	21 (25)	NS
Lesiones mucosas n (%)	1 (9)	28 (34)	NS
Adenomegalias cervicales n(%)	2 (18)	17 (20)	NS
Signos vitales			
Frecuencia respiratoria (x min)	30,6 \pm 8,54	24,52 \pm 6,04	0,04
Frecuencia cardíaca (x min)	94,6 \pm 18,09	87,94 \pm 15,34	NS
Presión arterial sistólica (mmHg)	94 \pm 27	104 \pm 16	NS
Temperatura (\pm C)	37,1 \pm 1,3	36,7 \pm 0,6	NS
Laboratorio			
Hemoglobina (g%)	10,98 \pm 0,9	14,29 \pm 13,78	0,06
Leucocitos (/mm ³)	12250 \pm 4077	10589 \pm 3096	NS
Neutrófilos (%)	79 \pm 10	72 \pm 8,6	0,03
Linfocitos (%)	18 \pm 8,7	23,8 \pm 7,7	0,04
Eritrosedimentación 1h (mm)	55,6 \pm 8,6	50,04 \pm 36,3	NS
Urea (mg%)	53,6 \pm 26,42	40,22 \pm 24,9	NS
Creatinina (mg%)	1,25 \pm 0,25	1,35 \pm 0,56	NS
Patrón radiológico al ingreso			
Respecta ápices y/o bases	0	17(24)	0,03
Inicio tto desde internación (días)	10 \pm 9	8,9 \pm 12,05	NS

**Los datos son expresados como frecuencias absolutas (n), porcentajes (%), o medias \pm desvío estándar

de pruebas cutáneas con paracoccidioidina demostraron una prevalencia comparable de reactividad en ambos sexos, lo cual implica una exposición al hongo similar¹². El paracoccidioides tiene receptores que se unen a los estrógenos. La ligadura al estrógeno impide la transformación del micelio en la fase de levadura, la cual es necesaria para la invasión del tejido¹³. Es probable que este mecanismo explique las diferencias de prevalencia a pesar de similares resultados de prueba cutánea positiva e igual número de niñas prepúberes con el tipo juvenil agudo/subagudo de PCM. Sin embargo, la frecuencia creciente de la PCM en la mujer puede estar relacionada con el incremento de la prevalencia del tabaquismo o la exposición a inóculos mayores por el cambio de participación laboral, lo que hace menos relevante la supuesta protección hormonal^{14, 15}.

Varios estudios previos han mostrado la mayor prevalencia de la PCM en trabajadores rurales o con actividades que manipulan el suelo¹⁶, al punto de ser considerada una enfermedad profesional. En nuestra población, solamente el 51% fueron trabajadores rurales y gran número de casos fueron provenientes del departamento Central, región rica en áreas urbanas, distribución geográfica y laboral diferente de la comunicada en series previas en Paraguay^{9, 11}. Sin embargo, la mayor frecuencia de migraciones internas y los cambios ambientales pueden condicionar cambios geográficos (como han sido comunicados en Brasil) y tasas de trabajadores rurales tan bajas como las de nuestra población, aunque en más del 80% de los casos un interrogatorio exhaustivo descubre algún antecedente transitorio de contacto rural previo¹⁵. Clásicamente, la alta endemicidad de la PCM está relacionada con factores geológicos y climáticos que favorecen el desarrollo del hongo y con una elevada frecuencia de movimiento del suelo, como el que da la agricultura. Son necesarias tasas de lluvia suficientemente altas para mantener el suelo húmedo varios meses al año y favorecer el crecimiento del *P. brasiliensis*¹⁷.

La prevalencia de tabaquismo en nuestra serie (77%) está muy por encima de la media nacional (30% hombres y 14% mujeres) tal como ha sido comunicado en otras series de Brasil^{18, 19}. El riesgo de enfermar de PCM es 14 veces mayor entre los fumadores y 3,6 veces mayor entre las personas con una ingesta de alcohol de más de 50 g/día. El consumo de tabaco por más de 20 años, el consumo

de cigarrillos comerciales (y no hechos a mano) y el consumo de alcohol > 50 g/día son factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad²⁰. No se ha consignado el diagnóstico de etilismo debido a un frecuente sobrediagnóstico de esta entidad en nuestra institución, lo que podría conducir a conclusiones erróneas. Dado que el tabaquismo es un factor predisponente para otras enfermedades infecciosas respiratorias, se ha especulado que los cambios en la microestructura pulmonar pueden ser responsables de esta mayor prevalencia. Como en otras enfermedades respiratorias, la prevalencia de síntomas respiratorios que se deben al tabaquismo puede retrasar la consulta o confundir la interpretación de los hallazgos^{10, 12}. La muy baja proporción de no fumadores en nuestra serie no permite sacar conclusiones sobre el impacto del tabaquismo en la severidad de la enfermedad.

La desnutrición calórico-proteica crónica predispone a las infecciones ya que afecta la diferenciación, expansión y memoria de los linfocitos T, y disminuye los niveles de leptina, complementos, IgA e IgG y la activación de los macrófagos²¹. El promedio de IMC de la población aquí consignada (16.5) debe hacernos considerar a la desnutrición como una de las múltiples variables que determinan el curso de la infección, aunque en el análisis del desenlace no haya habido diferencia estadística entre los grupos comparados.

La presencia de lesiones mucosas (oro-faríngeas) se constató en apenas un tercio de nuestra serie. En la serie de De Matos y col el compromiso de la mucosa oral fue relatado en 75.8% de los pacientes y la lesión de la orofarinx en 37.9%²². Sin embargo, de los 26 casos en que estos autores encontraron compromiso multifocal, la asociación entre compromiso pulmonar y mucoso se dio en 18.7% de los casos. Hay que destacar este aspecto pues el abordaje diagnóstico enfocado en estos sitios accesibles evita, en un gran número de casos, la realización de procedimientos más invasivos y cruentos con la consecuente demora en diagnóstico y retraso en tratamiento.

Trece de nuestros pacientes (13.9%) padecían simultáneamente tuberculosis (TBC) pulmonar. La asociación entre PCM y TBC ha sido largamente reconocida. Las enfermedades pueden ocurrir simultánea o secuencialmente. Los datos en la literatura indican que la frecuencia de esta combinación oscila entre 5,5 y 19%. El deterioro de la inmunidad celular parece ser el principal detonan-

te de ambas enfermedades²³. Se ha especulado que la producción deficiente de ciertas citocinas, tales como la interleukin (IL)-12, IL-23, y el interferón gamma (IFN- γ), pueden predisponer a la TBC y la PCM²⁴. En la serie de Quagliatto y col, 15.8% de los pacientes referían haber sido tratados por TBC pero sólo 7.9% presentaban al momento del diagnóstico de la PCM un directo de esputo o cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*²⁵. Machado había comunicado en la década del 60, en un estudio de 338 casos de PCM, que 46 (13.65%) tenían un diagnóstico asociado de TBC. Los autores dividieron esos pacientes en 3 grupos: a) 19 casos (10 inactivos o TBC latente y 9 activos sintomáticos al momento del diagnóstico de PCM); b) 17 casos de PCM que posteriormente desarrollaron TBC; y c) 10 casos en que el diagnóstico se realizó simultáneamente. Como claramente advierten estos autores, la similitud de la presentación clínica y radiológica de ambas enfermedades obliga a un alto nivel de sospecha para encontrar las superposiciones y a la necesidad de confirmar el diagnóstico de una segunda enfermedad para evitar tratamientos innecesarios²⁶.

Los casos de silicosis en Paraguay se dan mayoritariamente en los poceros. Aunque se relatan 7 casos de silicosis concomitante en esta serie, se debe debatir que el diagnóstico certero de la neumoconiosis resulta difícil apoyándose en apenas los antecedentes ocupacionales del paciente. La alteración de la función macrofágica inducida por los cristales de sílice y la pobre penetración de las drogas en los nódulos silicóticos requerirían un abordaje terapéutico diferenciado en estos casos²⁷.

Las manifestaciones radiológicas fueron clasificadas en 1966 por Ferreira como predominante nodulares (en su serie, 48.2% de los casos); patrón miliar exclusivo (22.2%); patrón miliar predominante (14.8%); patrón reticular predominante (11.1%) y patrón bronconeumónico (3.7%)²⁸. En nuestro caso, las formas nodulares fueron muy infrecuentes mientras que el patrón de lleno alveolar configurando consolidaciones fue la presentación más habitual (51%). El patrón intersticial, sólo o acompañando otros hallazgos, se vio también en más del 40% de los casos. Utilizando otra clasificación, Martins et al comunicaron también un alto porcentaje de lesiones de consolidación (30%), patrón mixto (21.5%) y lesiones cavitarias (27.2%). La elevada prevalencia de cavidades en

esta serie (mayor a otras series de la literatura) puede haber sido secundaria a que no se excluyeron los pacientes con antecedentes de TBC conocida²⁹. En nuestra serie, las lesiones cavitadas fueron también muy frecuentes y no pueden atribuirse a los pacientes con tuberculosis previa. En realidad, series más recientes de tomografía computada en PCM han comunicado también una alta prevalencia de nódulos cavitados (41%) o cavidades francas (17%)^{30,31}. Las lesiones de la paracoccidioidomicosis son mejor visualizadas en la tomografía computarizada de alta resolución. Las lesiones iniciales tienen apariencia de vidrio esmerilado con algunas lesiones acinares y algún espesamiento del intersticio axial, probablemente debido a diseminación linfática, mientras que a medida que la enfermedad se disemina se hallarán lesiones más amplias y variadas que llegan a la extensa distorsión de la arquitectura pulmonar^{13, 14}. El uso de la TAC (de la que no disponemos en forma sistemática y que probablemente no tiene una utilidad clínica determinante) ha permitido describir mejor estos hallazgos más sutiles y tempranos de la PCM como el engrosamiento septal interlobular (88%), nódulos de 1-25 mm de diámetro (83%), engrosamiento intersticial peribroncovascular (78%), opacidades centrilobulares (63%) o bronquiectasias de tracción (83%)³¹. En todas las series (tanto de radiografía convencional como TAC) se demuestra, como en nuestros pacientes, que en más del 90% de los casos la presentación es bilateral y simétrica. El clásico aspecto radiológico de "respeto de ápices y bases" fue constatado sólo en 28% de los casos. Varios de los hallazgos vistos en nuestros pacientes (como las bandas fibrosas o la distorsión estructural) pueden ser simplemente secundarios a cicatrización de áreas previamente enfermas. Es interesante que 9% de nuestros pacientes tenían lesiones quísticas visibles en la radiografía convencional. Este hallazgo ya había sido descrito en series estudiadas con TAC de tórax³². En los 50 casos estudiados por Costa y col, 10% presentaban imágenes quísticas. Las posibles explicaciones argumentadas por los autores incluyen la posible oclusión vascular o seguida de isquemia y necrosis, la dilatación de la vía aérea terminal y la creación de un mecanismo de válvula debido a infiltración y fibrosis peribronquiolar^{2, 3, 20}. Posiblemente, la fibrosis centrilobular verificada en varios estudios de TAC juegue un papel importante en esta manifestación radiológica³³. Alternativamente, la presencia de

granulomas puede llevar a la dilatación distal como en la histiocitosis de Langerhans³⁴.

La mortalidad intrahospitalaria del 11% descrita en nuestra serie es superior a la mortalidad intrahospitalaria asociada a la tuberculosis en nuestra institución (4,8%). Hay escasos datos publicados sobre mortalidad. En una serie de 66 pacientes en Brasil, a pesar de la alta prevalencia de enfermedad multifocal, no se reportó mortalidad. Un estudio epidemiológico mostró que la tasa de mortalidad para PCM en Brasil de 1980 a 1995 fue 1.45 por millón de habitantes. La PCM es así la octava causa de muerte por enfermedades infecciosas crónicas en Brasil sólo superada por el chagas, la tuberculosis, el SIDA, la malaria, la esquistosomiasis, la sífilis y la lepra, siendo muy superior a la de cualquier otra micosis³⁵. Sin embargo, debe mencionarse que el mismo estudio demuestra también una caída de más de 30% de la mortalidad en el período de 15 años, probablemente relacionado con la migración hacia áreas urbanas que acompañó el proceso de industrialización de Brasil durante ese período. Fenómenos de urbanización y migración similares pueden afectar la distribución geográfica típica en otras zonas endémicas, como por ejemplo en Paraguay.

No hemos encontrado descripciones previas de mortalidad intrahospitalaria. La naturaleza de nuestra serie no permite inferir exactamente las causas de muerte. La mayor frecuencia respiratoria al ingreso, la mayor extensión radiológica y la mayor prevalencia de linfopenia permiten especular que un mayor compromiso pulmonar puede ser la causa de muerte. De todas maneras, ambos grupos tuvieron estancias hospitalarias muy prolongadas (> 60 días), lo que remarcó el impacto económico sobre los pacientes y el sistema de salud que tiene la enfermedad si progresa a sus etapas avanzadas.

Un diseño retrospectivo no controlado, como el del presente estudio, no permite definir el impacto del tratamiento empleado sobre la evolución de la enfermedad. Todos los pacientes fueron tratados de acuerdo a los esquemas considerados actualmente el *standard of care*. Sin embargo, un dato preocupante es la pérdida de seguimiento del 88% de los pacientes quienes, después de recibir tratamiento correcto durante su internación hospitalaria y constatar mejoría clínica, fueron dados de alta siendo probablemente este el aspecto más destacable

de la presente investigación. Lamentablemente, a pesar de la existencia de un tratamiento eficaz, la falta de adherencia al mismo y un seguimiento inadecuado pueden significar la progresión de la enfermedad hacia etapas no controlables por el tratamiento farmacológico. Por ello es que se propone una mayor rigidez en la identificación de criterios de severidad y se aboga por un protocolo rígido de seguimiento clínico que deberá necesariamente contar con una transformación social orientada a facilitar la adherencia al tratamiento en todos sus dominios.

En conclusión, la PCM tiene síntomas de presentación inespecíficos que requieren una alta sospecha en zonas endémicas, especialmente si está asociada a manifestaciones cutáneo-mucosas y ganglionares. La PCM tiene un alto impacto en términos de morbilidad, mortalidad y costos para el sistema de salud si progresa a sus estadios avanzados, por lo cual, en grupos y ocupaciones de riesgo, debe tenerse en cuenta como una alternativa diagnóstica para permitir un diagnóstico más precoz. Una mayor consideración de la PCM como problema de salud público (en términos de notificación y esfuerzos de políticas públicas para asegurar tratamiento completo) permitiría disminuir las consecuencias discapacitantes de esta enfermedad.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Agradecimiento: Hacemos constar la valiosa contribución de la Dra. Silvia Quadrelli para los comentarios del trabajo.

Bibliografía

1. Mendes RP, de Campos Soares A, Defáveri J, Serrão M. En: Pneumologia- Atualizacao e reciclagem / editores: Godoy AML, da Silva ES, Terra Filho M. (Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia).- 3a edición.-São Paulo: Editora Atheneu: Cap 22, 1999, pp 175-204.
2. Mendes RP y de Franco M. En: Pneumologia- Atualizacao e reciclagem/editores: Cukier A., Nakatani J., Morrone N. (Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia).- 2a edición.-São Paulo: Editora Atheneu: 1999, Cap 41, pp 271-284.
3. Taborda AB, Arechavala A. Paracoccidioidomycosis. In Fungal Diseases of the Lung. Third Edition edited by GA Sarosi and SF Davies, Lippincott Williams & Wilkins:2000, Cap 6, pp 79-89.
4. Franco M, Montenegro MR, Mendes RP, Marques AS, Dillon NL, Mota NGS. Paracoccidioidomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 1987; 20: 129-132.

5. Franco M, Peracoli MTS, Soares AMVC, Montenegro MR, Mendes RP, Meira DA. Host-parasite relationship in paracoccidioidomycosis. *Current Topics in Medical Mycology* 1993; 5: 115-49.
6. Chirife A. La paracoccidioidomycosis en el Paraguay. *Anales de la Facultad de Medicina (UNA)* 1944; 4(19): 13-65.
7. Gabazza E, Espinola S. Paracoccidioidomycosis y Ketoconazol. Monografía. II Catedra de Clínica Médica, 1986.
8. Ortiz R. Revisión de la paracoccidioidomycosis. *Cátedra de Semiología Médica. Anales de la Facultad de Ciencias Medicas (UNA)*, 1997, Vol 2 Nos 1-2.
9. Colman A. Paracoccidioidomycosis. Monografía de la Catedra de Neumología del Hospital de Clínicas (UNA), 2001.
10. Estigarribia L. Radiografía convencional de tórax en la Paracoccidioidomycosis. Monografía de la Cátedra de Neumología del Hospital de Clínicas (UNA), 2002.
11. Mingo E. Paracoccidioidomycosis en el Paraguay. Resúmenes del congreso de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), 2002.
12. Cavallo M, Díaz A, Jiménez M, Jiménez R, Katirae B, Rojas O. Estudio epidemiológico de la paracoccidioidomycosis en la comunidad de Guapa, municipio Andrés Bello, Estado Lara, Venezuela, octubre 2001-febrero 2002. *Rev Soc Ven Microbiol* 2002; 22: 158-163.
13. Shankar J, Restrepo A, Clemons KV, Stevens DA. Hormones and the resistance of women to paracoccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24(2): 296-313.
14. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [database online]. Pesquisa Nacional de Amostra em Domicílios. Rio de Janeiro 2005; 26:1-125.
15. Freitas R, Prado R, Prado F et al. Pulmonary paracoccidioidomycosis: radiology and clinical-epidemiological evaluation. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2010; 43(6), 651-656.
16. Blotta MH, Mamoni RL, Oliveira SJ et al. Endemic regions of paracoccidioidomycosis in Brazil: a clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61(3): 390-4.
17. Barrozo LV, Mendes RP, Marques SA, Benard G, Silva ME, Bagagli E. Climate and acute/subacute paracoccidioidomycosis in a hyper-endemic area in Brazil. *Int J Epidemiol* 2009; 38(6): 1642-9.
18. Blanco A, Caixeta R. Paraguay: Informe sobre control de Tabaco. En: OPS 2011 http://www.paho.org/par/index2.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=359&Itemid=239.
19. Freitas, Bellissimo-Rodrigues F, Machado AA, Martinez R. Paracoccidioidomycosis epidemiological features of a 1,000-cases series from a hyperendemic area on the southeast of Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 2011;85(3): 546-50.
20. Dos Santos WA, da Silva BM, Passos ED, Zandonade E, Falqueto A. Associação entre tabagismo e paracoccidioidomycose: um estudo de caso-controle no Estado do Espírito Santo, Brasil. *Cad Saude Publica* 2003;19(1): 245-53.
21. Schaible U, Kaufmann S. Malnutrition and Infection: Complex Mechanisms and Global Impacts. *PLOS-medicine* 2007; 4 (5): 806-812.
22. De Matos Wilma Batista de et al. Paracoccidioidomycosis in the state of Maranhão, Brazil: geographical and clinical aspects. *Rev Soc Bras Med Trop Uberaba* 2012;45 (3): 385-389.
23. Dannenberg AM. Pathophysiology: Basic aspects In: Schlossberg D. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1999, pp. 17-47.
24. Moraes-Vasconcelos D, Grumach AS, Yamaguti A, et al. Paracoccidioides brasiliensis disseminated disease in a patient with inherited deficiency in the beta1 subunit of the interleukin (IL)-12/IL-23 receptor. *Clin Infec Dis* 2005; 41(4): 31-7.
25. Quagliato Júnior R, Grangeia Tde A, Massucio RA, De Capitani EM, Rezende Sde M, Balthazar AB. Association between paracoccidioidomycosis and tuberculosis: reality and misdiagnosis. *J Bras Pneumol* 2007; 33(3): 295-300.
26. Machado Filho J, Miranda JL. Considerações relativas à blastomycose sul-americana - Da participação pulmonar entre 338 casos consecutivos. *Hospital* 1960;(58): 23-42.
27. Iossifova Y, Bailey R, Wood J, Kreiss K. Concurrent Silicosis and Pulmonary Mycosis at Death *Emerging Infectious Diseases* 2010; 16(2): 318-320.
28. Ferreira LC. O comprometimento pulmonar na blastomycose sul-americana. *Arq Bras Tuberc Doenç Torax* 1966; 25: 41-60.
29. Martins S, Gerhardt Filho G, Monteiro DJ. Aspectos clínicos e radiológicos da paracoccidioidomycose. *JBM* 1984; 46: 71-79.
30. Souza AS Jr, Gasparetto EL, Davaus T, Escuissato DL, Marchiori E. High-resolution CT findings of 77 patients with untreated pulmonary paracoccidioidomycosis. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187(5): 1248-52.
31. Funari M, Kavakama J, Shikanai-Yasuda MA, et al. Chronic pulmonary paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis): high-resolution CT findings in 41 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173(1): 59-64.
32. Costa, Andre Nathan et al. Lung cysts in chronic paracoccidioidomycosis. *J bras pneumol [online]* 2013; 39(3): 368-372.
33. Tuder RM, el Ibrahim R, Godoy CE, De Brito T. Pathology of the human pulmonary paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia* 1985;92(3): 179-88.
34. Seaman DM, Meyer CA, Gilman MD, McCormack FX. Diffuse cystic lung disease at high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196(6): 1305-11.
35. Brazão-Silva MT, Andrade MF, Franco T, et al. Paracoccidioidomycosis: a series of 66 patients with oral lesions from an endemic area. *Mycoses* 2011;54(4): e189-95.