

Contribución al Estudio de la PARACOCCIDIOIDOMICOSIS en la República del Ecuador.

Dr. Telmo Fernández

AGRADECIMIENTOS:

Todo trabajo, para que tenga carácter científico, debe contar con el aval Institucional. Mi gratitud para el Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical "Leopoldo Izquieta Pérez" de Guayaquil, a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Guayaquil, al departamento de Medicina Tropical e Instituto de Patología Tropical de la Universidad Federal de Goias - Brasil.

Sin embargo, no puedo dejar de destacar los nombres de aquellos que me ayudaron de manera personal y espontánea.

Así, mi gratitud para el profesor William Barbosa, por su decidida colaboración y eficiente orientación, al profesor Joaquín Caetano de Almeida Neto, coordinador del curso por el constante apoyo y amistad ofrecida.

Especial reconocimiento a los doctores José Rumba G. y Ramón Lazo S., que hicieron posible mi viaje a Brasil; al Dr.

* Profesor de Medicina Tropical, Facultad de Ciencias Médicas.
Tesis presentada para la obtención del Título de Master en Medicina Tropical en la Universidad Federal de GOIAS (Brasil).

Mario Silva G., Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Guayaquil y al Dr. Fortunato Zerega P. como un homenaje póstumo a un gran amigo.

Al Prof. Dr. Alberto Londero, por sus valiosas sugerencias, revisión del texto y envío de bibliografía.

Al Prof. Dr. Ricardo Negroni, por el estímulo y colaboración bibliográfica.

Mención aparte a la Prof. Maria del Rosario Rodríguez Silva por la amistad y paciente traducción del texto, al Prof. Fuad Calil por su constante estímulo y palabras orientadoras, al Prof. Miguel Cali A. por la interpretación radiológica.

Es deber reconocer la dedicación y enseñanza de todos los profesores del curso, para ellos, mi gratitud.

Colaboraron decididamente en la elaboración de esta Tesis todo el personal del departamento de Micología del INHMT - LIP; así como los departamentos de Anatomía Patológica, Bacteriología, Biblioteca, Diagnóstico de la Tuberculosis y Fotografía, para todos ellos, compañeros de trabajo, mis mayores agradecimientos.

A mis compañeros del curso de Masterado: Clovis Silva Carneiro Quinmarques Cassemiro Barros Santos, Lucia Helena Mentrezol Teixeira Goetz y Maria Gloria Merheb Vaz, mi agradecimiento por su estímulo y compañía; en este grupo incluyo a mi gran amigo Flavio de Queiroz Telles Filho.

A la Secretaria Auta Luiza Mendes, por el trabajo de mecanografía, mi agradecimiento.

Finalmente, a mis familiares, amigos y colaboradores, que de una u otra manera apoyaron a la realización de este trabajo.

INTRODUCCION:

La Paracoccidioidomicosis o Blastomicosis sudamericana por la alta incidencia que ocurre en el hombre adulto ya puede ser considerada un problema médico – social en América Latina. Las formas clínicas del adulto, comunmente de carácter crónico y que se presentan con lesiones muy graves y extensas, son también, un problema económico y familiar por su larga y penosa evolución, pues se presentan en varones, padres de familia, entre los 35 y 45 años de edad, agricultores sin trabajo fijo, que reciben salarios en base de tareas contratadas. Casi siempre son el único sustento de su familia y, si existieran, sus reservas económicas, son escasas.

Entre los investigadores que han estudiado la enfermedad en el Ecuador, mencionaré a los Drs. José D. Rodríguez M., Ramón F. Lazo S., Luis A. León. Los dos primeros, que trabajaron en el departamento de Micología del INHMT – LIP, en Guayaquil, colocaron a la Institución como pionera en el estudio de este tema. A pesar de los esfuerzos de los arriba citados y, esporádicamente de otros médicos, puedo afirmar que:

- 1.- La enfermedad es considerada rara en el país
- 2.- El cuerpo médico está poco alertado para su diagnóstico.
- 3.- A pesar de la probable elevada prevalencia, causa poca preocupación de autoridades de salud.

Estas observaciones me han motivado para presentar esta Tesis que a través de la revisión de 133 casos del archivo del departamento de Micología del INHMT – LIP, pretendo hacer, que el cuerpo médico de mi país se interese, y conseguir:

- 1.- Que coopere para la demarcación de las zonas geográficas de mayor endemividad.

- 2.- Que conozca los cuadros clínicos — radiológicos, para que esta enfermedad conste siempre en su diagnóstico diferencial, especialmente en las zonas endémicas.
- 3.- Puedan por lo menos, practicar los métodos de diagnóstico más fáciles.

Si estos objetivos fueran alcanzados, el diagnóstico sería hecho precozmente, y se daría un paso importante para el pronóstico del paciente.

Por la experiencia vivida de manera continua, en dedicación a este problema, tengo constatado que, el único tratamiento disponible en el país es a base de sulfas de alto costo y con prolongada terapia con internación hospitalaria, resultando un tratamiento muy caro.

Las instituciones de servicio público o de beneficencia no pueden soportarlo y el paciente debe continuar su tratamiento ambulatoriamente. Solamente en algunos casos, los enfermos pueden comprar las dosis requeridas, lo que trae como consecuencia las recaídas, que, generalmente, son más serias. De esta manera, se cierra el círculo vicioso cada vez más grave que se prolonga por varios años. Durante este tiempo ocurren problemas económicos y familiares que trastornan moralmente al paciente.

En general, existe buena voluntad de las instituciones hospitalarias, mas esta debería ser complementada con la obtención de la medicación suficiente proporcionada a bajo costo y por tiempo prolongado.

Si se alcanzara algo de lo propuesto "ayudaría en parte a aliviar la triste situación de los pacientes con paracoccidiodomicosis en el Ecuador, consideraré que mi esfuerzo fué útil.

CONCEPTO:

La paracoccidiodomicosis o Enfermedad de Lutz — Splendore — Almeida o Blastomicosis sudamericana, es una micosis sistématica producida por el hongo *Paracoccidioides brasiliensis* (Splendore 1912, Almeida 1930).

El *P. brasiliensis*, vive probablemente en la naturaleza y penetra principalmente por vía inhalatoria, dando lugar a gran número de casos de “paracoccidiodomicosis infección” que ocurren en edad temprana. Algunos de estos individuos pueden, en la edad adulta, presentar “paracoccidiodomicosis enfermedad” 6,50,66,68,69,71,86,108,145,151,179,217.

La paracoccidiodomicosis ocurre en América Latina, desde México hasta el norte de Argentina. Se presenta predominantemente en adultos de 35 a 45 años de sexo masculino y agricultores 31,83,107,119.

Clínicamente se caracteriza por su polimorfismo, evolución crónica y por afectar cualquier órgano de la economía.

Ataca especialmente a los pulmones, mucosa oral, ganglios linfáticos, intestino, hígado, bazo, suprarrenales, huesos y sistema nervioso central, la forma mixta, con lesiones en varios órganos, es la más frecuente presentación de la enfermedad 5,21,36,122,178,202.

En la actualidad, se conceptúa a la paracoccidiodomicosis como una enfermedad espectral, con un polo benigno y uno maligno, en base de la interacción huésped — parásito. 16,21,88,133,145,154,178. Entre estos dos polos se encuentran formas intermedias. Después de la infección por el hongo, el paciente evolucionaría hacia uno de los polos o un estado intermedio. Generalmente ocurre que, permanecen un tiempo variable en el

polo benigno y posteriormente, por disminución de la inmunidad celular por varias causas, pasa al polo maligno. Este curso puede modificarse con medicación efectiva que conduce al enfermo en sentido inverso.

ALGUNOS HECHOS HISTORICOS TRANSCEDENTALES

Adolfo Lutz 114 relató en 1908 los dos primeros casos de paracoccidioidomicosis. Los pacientes clínicamente presentaban lesiones ulcerosas en la boca e infartamiento ganglionar cervical.

Lutz describió el cuadro histopatológico, el hongo en la fase parasitaria, obtuvo cultivos en la fase micelial y consiguió infección experimental en cobayo. Notó Lutz, que este agente era diferente a *Coccidioides immitis* o *Blastomyces dermatitidis*. No dio nombre al agente etiológico de la enfermedad más lo afirmó como cuadro clínico diferente y lo llamó "Blastomycose pseudococcidioidica".

En 1912, después de estudiar 4 casos. Splendore 211 describió al hongo colocándolo en el género *Zymonema* como especie *Z. brasiliensis*.

La denominación de Splendore fue muy discutida. En 1930, Floriano de Almeida 8, después de 3 años de estudios comparativos entre este hongo y el *C. immitis*, creó el género *Paracoccidioides* con la especie *P. brasiliensis*. Este es el nombre que prevalece hasta ahora.

En 1919, Haberfeld 76 relató formas viscerales pulmonares aisladas, otros autores describen la forma séptico - fungémica 163 y grave juvenil 125. Empezaba a verse el polimorfismo de la enfermedad.

Pacientes con paracoccidiodomicosis fueron encontrados fuera del territorio brasilero, en la Argentina 148, Perú 216, Venezuela 157, Paraguay 26, Uruguay 41, demostrándose que la enfermedad se extendía ampliamente en la América del Sur, denominándose la Blastomicosis sudamericana, término actualmente impropio.

En 1916, Moses 181, utilizó por primera vez la reacción de fijación de complemento para su diagnóstico.

En 1940, Ribeiro 181, introdujo, las sulfas en el tratamiento de la enfermedad.

En 1941, Almeida y Lacaz 9, utilizaron la intradermo — reacción, como método de diagnóstico, a partir de un preparado con 19 cepas en fase micelial.

En 1946, Fialho 65 señaló en su tesis la importancia y frecuencia de las localizaciones pulmonares y de la enfermedad como problema de salud pública.

En 1951, González Ochoa 71, llamó la atención a la posibilidad de la vía inhalatoria, como puerta de entrada del *P. brasiliensis*.

En 1955, Fava Netto 58, relató sus estudios con antígeno polisacarídico, en la reacción de fijación de complemento, que terminaría padronizándola en trabajos posteriores 59,60.

En 1958, Lacaz y Sampaio 87, utilizaron por primera vez y con buenos resultados, la Anfotericina B, en el tratamiento de la Blastomicosis sudamericana.

En 1959, Lacaz et. al 86, realizaron intradermo — reacciones en 529 personas aparentemente sanas, encontrando 25 posi-

tivas. Crearon entonces el término "Blastomicosis infección".

Entre 1959 y 1965, se publicaron los trabajos de Machado Filho y Miranda. Estos autores abordaron los más variados capítulos desde el diagnóstico 137, epidemiología 120, localización, síntomas iniciales y vías de penetración y diseminación 122, participación pulmonar 121, afección laríngea 125, evolución y tratamiento 123, 136 y secuelas 124, esclareciendo muchos aspectos y sentando bases para posteriores estudios.

En 1959, Mackinnon J. 116, relató sus trabajos demostrando que vía pulmonar inhalatoria, tiene un papel primordial en la patogenia de esta enfermedad. Sus trabajos posteriormente fueron concluyentes 117, 118.

En 1965, Grose y Tamsitt 74, aislaron el hongo en heces de murciélago *Artibeus lituratus*.

En 1976, Negroni P. 149, describió el aislamiento del hongo en el suelo argentino, como lo hizo Batista en 1962 en Brasil 25 y Albornoz en Venezuela 4 en 1971.

En 1967, Bopp 28, teóricamente relacionó los constituyentes físicos — geográficos y el probable habitat del *P. brasiliensis* en Rio Grande do Sul.

En 1968, Restrepo 172, dio un paso importante en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes al introducir la reacción de Inmunodifusión doble en gel de agar.

En 1971, Mendes y Raphael 134, dieron pruebas sobre la disminución de la inmunidad celular de estos pacientes. Con los antecedentes de Fava Netto 58, Negroni R. 152 y Barbosa 20, pasó a considerarse a la paracoccidioidomicosis enfermedad bipolar.

A partir de 1979, Restrepo 180 y Negroni R. 155, relataron óptimos resultados terapéuticos con Ketoconazole.

Los trabajos de Ajello 1 y Lacaz 84, traen datos más completos respecto a la historia de la paracoccidioidomycosis.

REVISION DE LA BIBLIOGRAFIA ECUATORIANA SOBRE PARACOCCIDIOIDOMICOSIS.

En 1971, Boloña 27, propuso que entre las conclusiones del Congreso Médico ecuatoriano, se escribiese "... se excite a los médicos ecuatorianos al estudio y diferenciación de las afecciones blastomicéticas y leishmaníasicas, para precisar si ellas existen en el territorio de la República...." la propuesta fue aceptada, mas transcurrieron 30 años hasta que el primer caso fuese encontrado.

En 1947, León 101, describió como se hace el diagnóstico de la Blastomycosis sudamericana. Sólo menciona el autor, casos de enfermedad en pacientes ecuatorianos y que no fueron publicados en la época.

Montalván 139, Director del INHMT LPT en Guayaquil, en su informe de labores referente al período 1948 – 1949 manifestó: "... quiero mencionar, por la novedad que ha significado, que en unión con el Dr. Roberto Nevárez V. hicimos del *P. brasiliensis*, agente causal de la Blastomycosis sudamericana...."

Alvarez y Leone 10, dudaron de esta referencia porque Montalván no presentó documentación del caso. Además de eso, juzgaron que el caso fue en realidad una histoplasmosis.

Montaván 140 respondió, que en la ocasión se trataba de una sesión solemne y no científica y relata el caso.

Rodríguez 185, refiere el caso de Montalván como el primer aislamiento del *P. brasiliensis* en el Ecuador.

En 1954, Rodríguez 187, dio a conocer que son cinco los casos de paracoccidioidomicosis comprobados micológicamente en el Ecuador y coloca definitivamente el caso de Montalván entre ellos.

Quedaba establecido que la paracoccidioidomicosis ocurría en el Ecuador; más aún, sin reconocerse su real importancia como enfermedad endémica.

A partir de 1950, la enfermedad ha sido objeto de estudios en 16 reuniones científicas, simposiums, mesas redondas, conferencias, congresos y revisiones generales de micosis 24,15,47,51, 52,63,67,96,99,102,141,182,188,191,195,196.

León y Alvarez en 1957, 104, y Rodríguez en 1958 190, hicieron otras revisiones.

En 1967 se forma en Guayaquil, la comisión para el estudio de las micosis 194. Como presidente fue electo el Dr. José D. Rodríguez M. y como Secretario el Dr. Ramón Lazo S. El primer fruto de esta comisión, fue la realización del Simposium de Micosis profundas 195 y, siendo que la paracoccidioidomicosis era la enfermedad micótica más conocida, su enfoque fue esencialmente particular.

En 1972, en el libro de Howard Buechner 36, el capítulo South American Blastomycosis, fue escrito por los ecuatorianos: Briones, Rodríguez y Lazo.

Un total de 16 monografías sobre paracoccidioidomicosis han sido presentadas en la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Guayaquil, previa a la obtención del título de Médico

Cirujano. Ellas fueron en general relatos de casos considerados interesantes, más revisión bibliográfica 7,57,38,40,48,53,61,75,164,166,168,170,199,201,204,210.

Otras publicaciones señalan características sobre la incidencia 220, epidemiología 12, clínica 12,34,35,46,55,64,78,89,95,100,131,258,189,193, patología 128,142, aspectos inmunológicos 62, y tratamiento 2,3,11,92,97,184.

Merece destacar los trabajos de Lazo en 1962 91, y 1968, 92, sobre el test de precipitación en gel de agar que introdujo en la rutina de diagnóstico.

La bibliografía presentada en este trabajo, tiende a completar las revisiones hechas por Madero 126 y Velásquez 214.

Finalmente, para tener una idea de la evolución de la paracoccidiodomicosis en el Ecuador, se sabe que hasta 1954 sólo habían cinco casos relatados 187. En 1957, el número total llegó a 20; en 1962, 191, ya eran 27.

En 1971, León 103, publica su experiencia y revisión, presentando un total de 30 casos en el Ecuador. Rodríguez 197, discorda con estos datos, pues en su laboratorio del INHMT LIP ya habían encontrado 93, haciendo un total de 120.

En septiembre de 1977, Lazo 94, reportó 99 casos más. Comentó el autor, que un número mayor de pacientes fueron diagnosticados durante 6 años (1972 - 1977) en relación a los 20 años anteriores. Se mencionó que esto ocurrió por mejor orientación clínica y procedimientos de diagnóstico, y no a aumento de la incidencia de la enfermedad.

En este trabajo se actualizan los datos a diciembre de 1981

ETIOLOGIA:

La paracoccidioidomicosis es producida por el hongo *Paracoccidioides brasiliensis* (Splendore, 1912; Almeida, 1930).

SINONIMIA:

- Zymonema brasiliensis*, Splendore, 1912.
- Zymonema histoporocelularis*, Haberfeld, 1919.
- Micoderma brasiliensis*, Brump, 1922
- Monilia brasiliensis*, Almeida, 1929
- Coccidioides brasiliensis*, Almeida, 1929
- Paracoccidioides cerebriformis*, Moore, 1935.
- Proteomyces faveras*, Dodge, 1935.
- Paracoccidioides tenuis*, Moore, 1938.
- Coccidioides histoporocelularis*, Fonseca, 1939.
- Lutzyomyces histoporocelularis*, Fonseca, 1939.
- Blastomyces brasiliensis*, Conant & Howel, 1942.
- Aleurisma brasiliensis*, Neves & Bogliolo, 1951.

El *P. brasiliensis* es un hongo dimórfico. Se presenta como levadura en los tejidos del hombre y en los cultivos a 37° C., y como filamento o micelio cuando es cultivado a temperatura ambiental. Estas dos fases son diferentes en morfología, características bioquímicas y detalles ultraestructurales.

Fase parasitaria o levaduriforme:

Fotos 1, 2, 3

El hongo en observación a fresco de material como pus de ganglios, esputos, fragmentos de tejido de lesiones, biopsias y lavado bronquial, se presentan como células redondas de 20 a

40 u. de diámetro, de pared doble y refringente con o sin yemas. La forma más característica corresponde a una esfera grande, con varios brotes a su alrededor, de menor tamaño, que en conjunto da el aspecto de "rueda de timón". Los brotes varían de 2 a 2 u. de diámetro formas pequeñas que al desprenderse dan diseminación a distancia por vía hemática o linfática 85, 174.

Estas formas son fáciles de ser observadas al examen en fresco y son la base del diagnóstico. En los cortes histológicos coloreados con hematoxilina — eosina no son fáciles de observar, debiéndose utilizar coloraciones especiales como PAS e impregnación argéntica.

En la microscopía electrónica 42,174, se observa pared celular de 0.2 a 0.6 u. de espesor formada por dos capas. La membrana citoplasmática es trilaminar, de 90nm. de espesor con mesosomas y lomasomas. En el citoplasma existen mitocondrias, escaso retículo endoplasmático, abundantes ribosomas dispersos, pero no aparato de Golgi ni dictiosomas. Se encuentran varios núcleos con discretos nucleolos.

La pared celular está compuesta de lípidos, hexosas, quitina y proteínas. La glucosa constituye aproximadamente el 90 o/o de hexosas, formando polisacáridos de tipo alfa glucán 80 203.

El proceso de brotación se inicia con la acumulación probablemente de glucán o lípidos en el lugar donde se origina el blastoconideo. Este punto se presenta a la microscopía electrónica con densidad más acentuada. Paulatinamente la base de separación de los elementos se cierra por crecimiento centrípeto de la membrana interna, termina la separación y la solución de continuidad desaparece sin dejar secuelas 42.

La fase levaduriforme se obtiene incubando los cultivos a 37 °. C. La temperatura es un factor importante para el crecimiento de esta forma "in vitro". Otros factores, tales como agitación mecánica constante, parecen, no influir.

Fase micelial o filamentosa:

Esta fase se observa en los cultivos desarrollados a temperatura ambiente 22° - 28° C. Se presentan como colonias blancas que Lutz 114, describió semejante a "piel de ratón blanco". Aunque este aspecto se observa comunmente, se pueden aislar colonias de morfología diversa.

La reversión para la fase levaduriforme, demuestra a estas colonias como *P. brasiliensis* 174. Son de crecimiento lento y a los 30 días tienen pocos milímetros de diámetro. El examen microscópico revela filamentos finos de 1 a 2 u. de ancho, septados y clamidosporos intercalares y terminales. En cultivos con medios pobres en carbohidratos, se obtiene abundante esporulación con artrosporos y aleurias 32,165,174.

La microscopía electrónica 42,174, muestra dos capas en la pared celular. La más interna se invagina formando los septos, dejando un pequeño orificio de comunicación central entre ellos. La hifa es multinucleada, poseen abundantes ribosomas, mitocondrias y retículo endoplasmático. No se visualiza aparato de Golgi.

La pared celular de la hifa está constituida por lípidos, proteínas, quitina y hexosas. Los polímeros de la glucosa son de forma beta glucan. 203.

Los mecanismos por los cuales se realizan el dimorfismo, como se efectúa el cambio de fase levaduriforme a micelial no están esclarecidos. Parece tener mucha importancia en la trans-

formación los polímeros alfa y beta glucanos de la glucosa. En general, sólo algunos espacios interseptables se pueden transformar en levaduras; en cambio cualquier levadura puede dar origen a filamento.

DISTRIBUCION GEOGRAFICA Y PREVALENCIA POR PAISES.

La paracoccidioidomycosis es propia de América Latina. La micosis ocurre desde los 23° LN. en México, hasta los 34 LS. en la Argentina. 31,49,73,106,119.

El número total de pacientes es imposible establecer, ya que la enfermedad no es de denuncia obligatoria 16,174. Así los casos publicados permiten una visión panorámica muy alejada de la realidad. En el Cuadro N°. 1 se presentan algunos datos de varios países, tomando el trabajo de Geer 73 de 1977, con ciertas actualizaciones.

Argentina	140
Perú	65
Bolivia	12
El Salvador	310
TOTAL	692

Hasta ahora no se han reportado casos en Nicaragua, El Salvador, Guatemala, Chile y países del Caribe. En el Salvador, Lineros (Simposium 1978, pag. 96) menciona 6 pacientes con infección micococcidial positiva a la paracoccidioidomycosis, en los cuales no consiguió aislar el hongo.

Casos encontrados fuera de América Latina no son autóctonos. En los Estados Unidos de Norteamérica se describen 12 casos y en otros continentes 1610. Todos ellos tenían antecedentes de haber estado en áreas endémicas. Entre estos el caso de Murray 146, de un paciente ecuatoriano, con forma diseminada de la enfermedad, la infección suprainicial de este paciente es descrita por Geer 159.

CUADRO N° 1

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS: NUMERO DE PACIENTES REPORTADOS EN VARIOS PAISES.

PAISES	No. DE CASOS	REFERENCIAS No.
México	13	73
Guatemala	20	73
Honduras	5	73
Costa Rica	3	73
Panamá	1	119
Colombia	600	174
Venezuela	884	5
Guayana Francesa	1	73
Brasil	3936	21,28,83,123,212
Uruguay	48	50
Paraguay	85	73
Argentina	140	73,153
Perú	65	73
Bolivia	12	171,183
Ecuador	310	actual
TOTAL:	6929	

Hasta ahora no se han relatado casos en Nicaragua, El Salvador, Surinam, Chile y países del Caribe. En el Salvador, Linares (Simposium 1972, pag. 96) menciona 6 pacientes con intradermo— reacción positiva a la paracoccidioidina, en los cuáles no consiguió a islar el hongo.

Casos encontrados fuera de la América Latina no son autóctonos. En los Estados Unidos de Norte América se describen 12 casos y en otros continentes 16 106. Todos ellos tenían antecedentes de haber estado en áreas endémicas. Entre estos el caso de Murray 146, de un paciente ecuatoriano, con forma diseminada de la enfermedad, la afección suprarrenal de este paciente es descrita por Osa 159.

Dos casos relatados en Africa como autóctono 90, 115, no son convincentes en su diagnóstico.

PREVALENCIA EN EL ECUADOR:

La mayoría de los casos encontrados en el Ecuador fueron diagnosticados en el Departamento de Micología del INHMT - LIP. Con pocas excepciones, los casos diagnosticados en otras instituciones también constan en el archivo del departamento.

Rodríguez en 1971 197, realizó paciente y minuciosa revisión bibliográfica, lo que eliminó la posibilidad de duplicación de los casos. Aumenta a esta revisión 93 casos diagnosticados por él. (cuadro N°. 2).

CUADRO N°. 2

CASOS ECUATORIANOS DE PARACOCCIDIOIDOMICOSIS EN EL PERIODO 1950 - 1971.

Nº PACIENTES	AUTOR	LUGAR DE DIAGNOSTICO
3	Zerega	Guayaquil
3	Arcos	Quito
9	León	Quito
8	Cordero	Cuenca
4	Cevallos	Portoviejo
93	Rodríguez	Guayaquil

En este trabajo, está consignado, todos los enfermos, datos de edad, procedencia, sexo, número de archivo y cuadro clínico, constituyéndose en base para futuras revisiones.

Lazo 94 continúa con la revisión y adiciona 99 casos del laboratorio del INHMT - LIP, hasta septiembre de 1977, alcanzando un total de 219 casos.

Hasta Agosto de 1981, se diagnosticaron en este mismo laboratorio, 76 casos más, haciendo un total de 295, de éstos, 268 fueron diagnosticados en el departamento de Micología del INHMT - LIP.

Alava en un informe personal 3 comunica 10 casos del hospital de Portoviejo, diagnosticados recientemente y tratados por él. Aumentando un caso infantil de Salvador 201, uno de Dávila 55, uno de Amunarriz 12, uno de Murray 146 y uno de la comunicación personal de Greer 73, hasta diciembre de 1981, llegarían a 310, los enfermos de paracoccidiodomicosis en el Ecuador.

INCIDENCIA DE LA PARACOCCIDIOIDOMICOSIS EN EL ECUADOR.

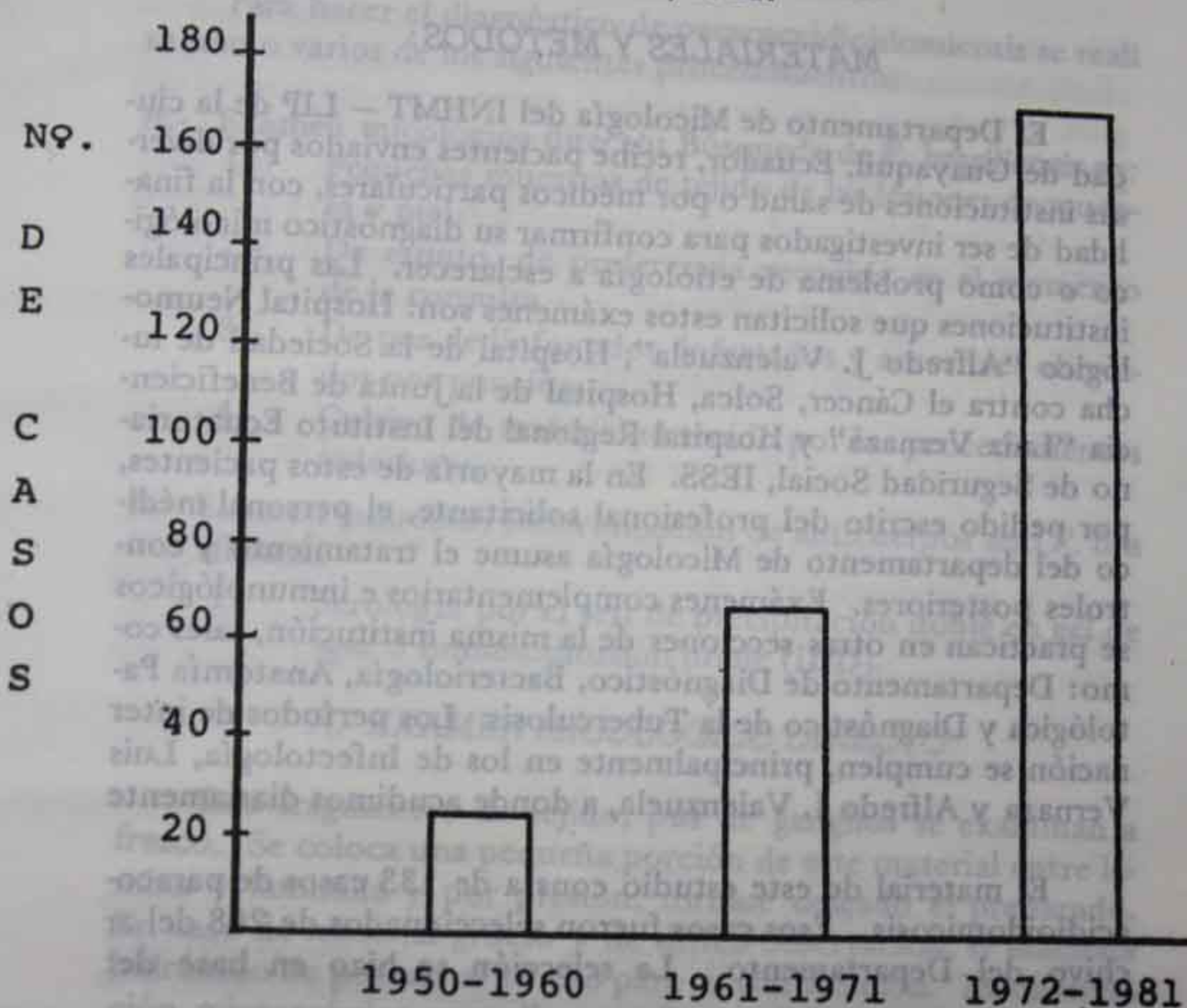
La figura N^o. 1, agrupa por decenios la ocurrencia de los 268 casos diagnosticados en el Departamento de Micología. La cifra media de incremento anual es de 18 casos a partir de 1981, en este departamento.

LUGAR DE DIAGNOSTICO	AUTOR	Nº PACIENTES
Guayaquil	Segura	2
Quito	Arco	3
Quito	León	9
Cuenca	Concha	8
Portoviejo	Cevallos	4
Guayaquil	Rodríguez	93

En este trabajo, está consignado, todos los nombres, datos de edad, procedencia, sexo, número de años y cuadro clínico, consultándose en base para futuras revisiones.

Este trabajo continúa con la revisión y edición de los casos del laboratorio del INHMT - LIP, hasta septiembre de 1977, alcanzando un total de 219 casos.

Figura No. 1.- Paracoccidioidomicosis en el Ecuador. Incidencia. por decenios de 268 casos, 1981.



Los datos presentados sobre incidencia, permiten deducir que el Ecuador ocupa el cuarto lugar en número de pacientes en América Latina. Una incidencia más alta se observa en Brasil, Venezuela y Colombia en este orden 106,174. Estos tres países son mayores en territorio y población. Proporcionalmente, en el Ecuador el problema de la paracoccidioidomicosis, tiene la misma gravedad que en aquellos países.

REVISION DE PACIENTES ECUATORIANOS CON PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

MATERIALES Y METODOS:

El Departamento de Micología del INHMT – LIP de la ciudad de Guayaquil, Ecuador, recibe pacientes enviados por diversas instituciones de salud o por médicos particulares, con la finalidad de ser investigados para confirmar su diagnóstico micológico o como problema de etiología a esclarecer. Las principales instituciones que solicitan estos exámenes son: Hospital Neumológico “Alfredo J. Valenzuela”, Hospital de la Sociedad de lucha contra el Cáncer, Solca, Hospital de la Junta de Beneficencia “Luiz Vernaza” y Hospital Regional del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, IESS. En la mayoría de estos pacientes, por pedido escrito del profesional solicitante, el personal médico del departamento de Micología asume el tratamiento y controles posteriores. Exámenes complementarios e inmunológicos se practican en otras secciones de la misma institución, tales como: Departamento de Diagnóstico, Bacteriología, Anatomía Patológica y Diagnóstico de la Tuberculosis. Los períodos de internación se cumplen, principalmente en los de Infectología, Luis Vernaza y Alfredo J. Valenzuela, a donde acudimos diariamente

El material de este estudio consta de 133 casos de paracoccidiodomicosis. Esos casos fueron seleccionados de 268 del archivo del Departamento. La selección se hizo en base de:

- 1.- Que haya **realizado** personalmente observación directa del paciente, en cualquier momento, sea en el inicio del diagnóstico o en controles posteriores de su evolución.
- 2.- Que la Historia clínica tenga datos completos, principalmente, en los aspectos clínicos y epidemiológicos
- 3.- Que haya sido comprobada micológicamente la enfermedad.

DIAGNOSTICO MICOLOGICO:

Para hacer el diagnóstico de paracoccidioidomicosis se realiza uno o varios de los siguientes procedimientos:

- A.- Examen micológico directo: Búsqueda de *P. brasiliensis* en:
- 1.- Pequeñas muestras de tejido de las lesiones de mucosa y piel.
 - 2.- De esputo, de preferencia recogida en el momento de la consulta.
 - 3.- De pus de linfonodos, infartados y accesibles obtenidos por punción.
 - 4.- Cultivo de material obtenido por los procedimientos anteriores.
- B.- Examen indirecto: Determinación de anticuerpos anti *P. brasiliensis*.
- 1.- Serología por el test de precipitación doble en gel de agar o Inmunodifusión doble (IDD).

A.- EXAMEN MICOLOGICO DIRECTO:

Los fragmentos de tejido, pus de ganglios se examinan a fresco. Se coloca una pequeña porción de este material entre lámina y laminilla y por presión, tórnase delgado el preparado. En caso de material grueso y de difícil observación, se adiciona hidróxido de potasio al 10 o/o para su clarificación. La observación microscópica se realiza con lente 10 X y se confirma con 40 X.

En los casos negativos, se repite el examen por dos o tres veces, con material nuevo tomado en ese momento.

CULTIVOS:

De lesiones ulcerosas y esputo, se siembra en agar Sabouraud, adicionado de antibióticos y cicloheximide. Pus de gán- glios cerrados y biopsias estériles, exentos de contaminación bacteriana pueden sembrarse en medios sin antibióticos o me- dios más ricos como agar sangre o cerebro corazón. Las colo- nias de agar Sabouraud, son colocadas a temperatura ambiente 22° a 28 °. C. los otros cultivos a 37°. C. El período de obser- vación es de 3 a 4 semanas.

B.- EXAMEN INDIRECTO:

Test serológico de Inmunodifusión doble en gel de agar.

Se usa la técnica de Ouchterlony 160, aplicada por Restre- po 172, en el diagnóstico de la paracoccidioidomycosis. La técni- ca fue padronizada en el Ecuador, por Lazo 92. Se han introdu- cido varias modificaciones, tendientes a tornarlas más fácil y eco- nómica.

REACTIVOS:

- 1.- Antígeno padronizado
- 2.- Suero: El paciente debe estar en ayunas un tiempo mínimo de cuatro horas. Se toma la sangre por pun- ción venosa y se deja coagular, se separa el suero y se guarda en refrigeración a 4o. C. y va a ser utilizado en las primeras 48 horas. Si la espera es de mayor tiempo debe guardarse a menos 20°. C.
- 3.- Agar purificado: (agar Noble), disolver un gramo de agar por 100 cc. de solución fisiológica, en baño de María. Después de disuelto completamente el agar, adicionar 1cc de tampón de fosfato Ph 7.4 y azida sódica en concentración final 1:1000, como preserva

dor. Se distribuye en tubos con 5 ó 10 cc, y se guarda en la refrigeradora.

- 4.- Sueros controles positivos: conservados a menos 70° adicionados de merthiolate en una concentración final de 1:1000.

ELABORACION DE ANTIGENO.

- 1.- Inocular en caldo de Sabouraud *P. brasiliensis* en su fase levaduriforme. Se utiliza 4 ó 5 fiolas de 500 cc. de capacidad, que contienen 150 a 200 cc. de caldo. En cada fiola es sembrada una cepa diferente.
- 2.- Someter los cultivos a agitación mecánica a temperatura ambiente, por 30 días. Se utiliza agitador linear 90 oscilaciones por minuto y 10 cm. de desplazamiento.
- 3.- Después de un control microscópico del crecimiento levaduriforme del hongo y en ausencia de contaminación bacteriana, adicionar merthiolate al 1:10000 y dejar actuar por 48 horas.
- 4.- Filtrar por Seitz para separar la masa del hongo.
- 5.- Pervaporar, hasta 1/10 del volumen inicial.
- 6.- Guardar cada antígeno, por separado, debidamente sellado e identificado.

Los antígenos son probados individualmente, frente a sueros positivos para paracoccidiodomicosis y sueros negativos. Se prueba también con sueros positivos para otras micosis, especialmente histoplasmosis.

Los antígenos que dan bandas de precipitación nítidas, son mezcladas y testadas de nuevo. El antígeno final es una mezcla de productos provenientes de varias cepas.

EQUIPAMIENTO:

- 1.- **Moldura de acrílico:** es una lámina de acrílico de 3 cm. de ancho por 4 de largo y 2 mm. de espesor. Contiene 6 orificios periféricos equidistantes de 5 mm. de un orificio central. Cada orificio atraviesa todo el espesor de la lámina, siendo en la parte superior el diámetro de 2mm, disminuyendo gradativamente, hasta llegar a la parte inferior con 1 mm. En esta moldura existe dos soportes laterales de 1 mm. de espesor.
- 2.- **Láminas de vidrio de 4 x 5 cm:** se pueden utilizar láminas mayores (20 x 20), para práctica simultánea de varias unidades.
- 3.- **Tubos capilares:** se utilizan los que se usan para determinar micro - hematócrito.
- 4.- **Fuente luminosa:** consiste en una caja de madera, de 30 cm. de largo y ancho y 20 cm. de altura; pintada de negro el interior y en el fondo instalada una lámpara fluorescente circular. En el centro de la tapa existe un orificio de 10 cm. de diámetro. De esta manera se tiene luz blanca indirecta en fondo negro.

REALIZACION DE LA PRUEBA

- 1.- Colocar sobre la lámina de vidrio una moldura de acrílico, con la cara que tiene los soportes laterales, orientados para el vidrio.
- 2.- Fundir el agar en agua caliente, sin hervir. Con el agar líquido llenar el espacio que está entre la lámina de vidrio y la moldura. El agar difundirá y cerrará los extremos inferiores de los pequeños orificios.
- 3.- Dejar solidificar por 2 horas. Retirar con una aguja el exceso de agar que se encuentra en los hoyos.

- 4.- Con los tubos capilares colocar cinco lambdas de suero y antígeno en los orificios, siguiendo el esquema previamente elaborado. Generalmente se coloca el antígeno en el orificio central y los sueros en los periféricos. Uno de los sueros debe ser control positivo.
- 5.- Mantener en cámara húmeda por 24 horas. Retirar la moldura de acrílico, limpiar el exceso de humedad y colocar en la fuente luminosa para la lectura.

LECTURA:

Los casos positivos forman bandas de precipitación entre el antígeno y el suero. Estas son blancas, opacas, de diferente intensidad y espesor. Se pueden encontrar 2 bandas paralelas. Deben dar reacción de identidad con el suero control positivo.

INTERPRETACION DE RESULTADOS

Los resultados son interpretados con los siguientes términos:

- Positivo fuerte:** bandas nítida, gruesas o dos bandas. Generalmente visibles sin fuente luminosa.
- Positivo:** bandas nítidas, de menor intensidad que las anteriores, todavía visibles con facilidad.
- Positivo débil:** Bandas finas, tenues, visibles con fuente luminosa.
- Positivo muy débil:** Bandas muy tenues. En ocasiones este tipo de reacción se manifiesta apenas por un desvío de la trayectoria de las bandas de precipitación del control positivo próximo. Para casos como estos, es aconsejable utilizar sueros positivos, no muy fuertes, que evidencien este comportamiento. En casos sospechosos se debe colorear la lámina.
- Negativo:** Ausencia total de bandas.

DOCUMENTACION DE PACIENTES POSITIVOS:

Se realiza la historia clínica para el archivo del departamento de Micología. Se consiguen los datos de los pacientes positivos para paracoccidioidomycosis, referente a:

Sexo:

Edad: En años completos a la fecha del diagnóstico.

Ocupación: (profesión) Se enfatiza en el tipo de trabajo que haya ejercido durante su vida. Se hace una referencia cuidadosa en aquellos que desempeñan labores agrícolas.

Procedencia: Se anota el lugar de nacimiento, donde vive actualmente y la localidad más importante próxima. Se insiste con respecto a cambios de domicilio y visitas a áreas consideradas endémicas de paracoccidioidomycosis.

Tiempo de inicio de la enfermedad (TID): Es una referencia del paciente sobre el tiempo de aparición de signos y síntomas.

Motivo de consulta: Es la causa o causas que llevaron al paciente en busca de ayuda médica.

Otros síntomas: Es la manifestación espontánea del paciente de los síntomas que acompañan al motivo de consulta.

Localización de las lesiones: Se anotan los sitios que presentan las lesiones y que se aisló el *P. brasiliensis*. Las lesiones pulmonares son demostradas por radiografías del tórax y el hallazgo del hongo en el esputo.

RESULTADOS:**DIAGNOSTICO MICOLOGICO INICIAL:**

Se realiza exámenes en fresco de todos los 133 pacientes seleccionados. En 130 se encontró el *P. brasiliensis* en pocos minutos en:

DEPARTAMENTO DE GUAYAQUIL

fragmento de mucosa oral en 64 pacientes
fragmento de mucosa oral y esputo en 13 pacientes
fragmento de lesión en mucosa oral, esputo y pus de
ganglios en 10 enfermos.
fragmento de lesión de piel en 3 pacientes;
en esputo 33 pacientes,
pus de ganglio en 6,
lavado bronquial enviado al departamento, en 1 pacien-
te.

Posteriormente, se aisló el *P. brasiliensis*, en otros sitios del organismo, en varios enfermos. Un estudio especial del esputo fue realizado, siendo positivo en 123 pacientes.

En todos los 133 pacientes el test de doble difusión en gel de agar IDD, fue positivo. En 3 pacientes la IDD antecedió al diagnóstico directo. De estos 3 pacientes, posteriormente en 2 de ellos se aisló el hongo, y en el otro se observó apenas un elemento sugestivo del *P. brasiliensis* en una minúscula biopsia de cuerda vocal. Este enfermo, evolucionó muy bien al tratamiento específico.

En resumen, el examen directo fue positivo en 132 pacientes (99,28 o/o) y el examen indirecto IDD, en todos los 133 pacientes (100 o/o).

Según el sexo, 132 eran del sexo masculino y 1 mujer. La relación hombre/ mujer, de las personas atendidas en el departamento de Micología para el diagnóstico de micosis sistémica, es de 2:1. Con esta corrección la proporción por sexo es de 66:1.

La distribución por edad de los 133 pacientes está en el cuadro N^o. 3. La edad mínima fue 22 años y la máxima 75.

CUADRO N^o. 3DISTRIBUCION POR GRUPOS ETARIOS DE 133
PACIENTES CON PARACOCCIDIOIDOMICOSIS EN EL
ECUADOR

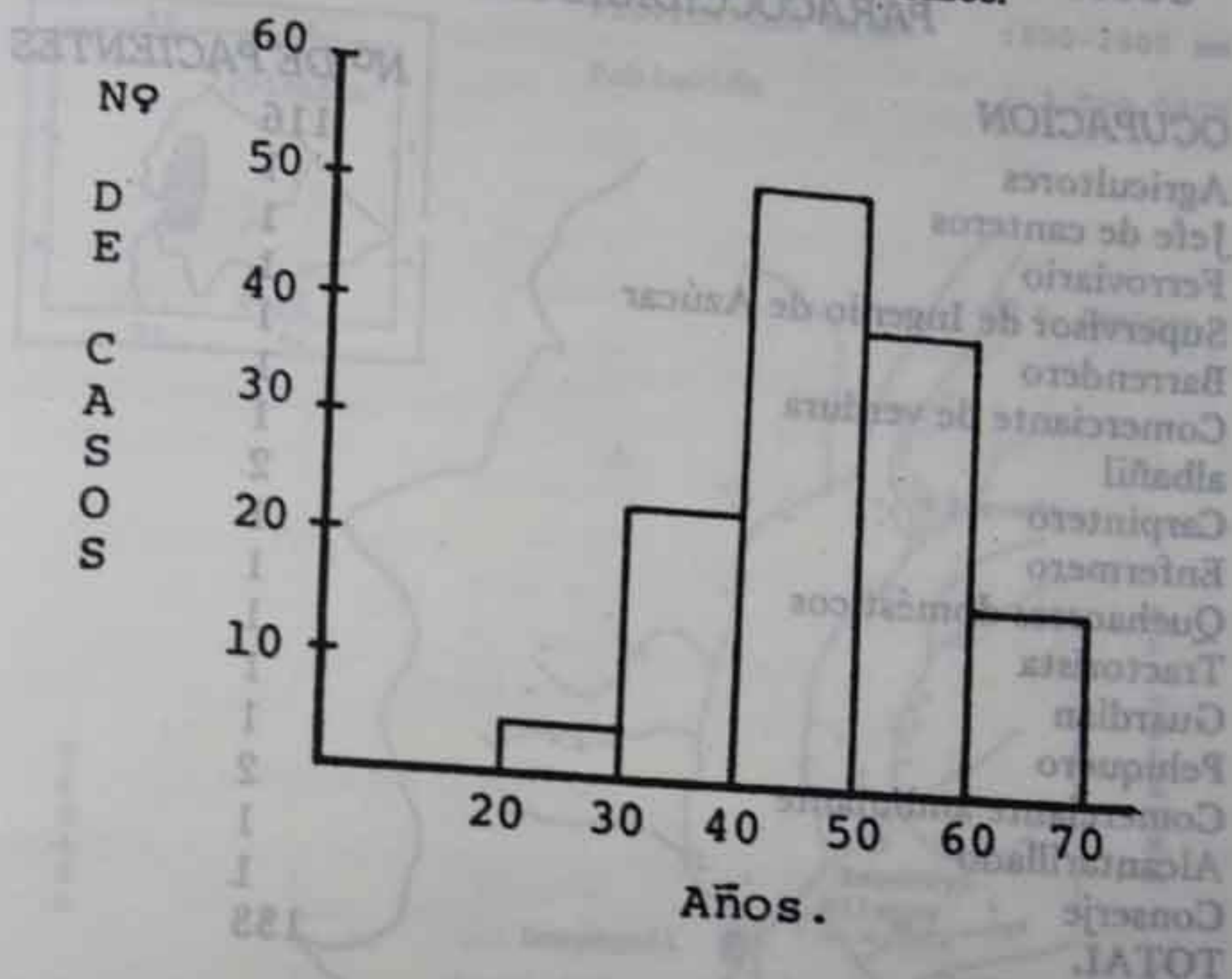
GRUPOS ETARIOS	N ^o DE PACIENTES
0 a 10 años	0
10 a 20 años	0
20 a 30 años	4
30 a 40 años	23
40 a 50 años	51
50 a 60 años	39
60 a 70 años	13
más de 70	3
TOTAL	133

La ausencia de pacientes en los primeros grupos etarios, se explica por la baja demanda de niños al servicio de micología.

En orden de frecuencia se distribuyen los grupos etarios en la figura N^o. 2.

Según el sexo, 132 eran del sexo masculino y 1 mujer. La relación hombre/mujer de las personas atendidas en el departamento de Micología para el diagnóstico de micosis sistémica, es de 2:1. Con esta excepción la proporción por sexo es de 2:1.

FIGURA N°. 2
Paracoccidioidomycosis en el Ecuador
Incidencia por grupos etarios en 133 casos.



La ocupación de los 133 pacientes, se presenta en el cuadro N°. 4: 116 son agricultores. El interrogatorio posterior a los demás pacientes mostró que todos habían ejercido en alguna época de su vida, este tipo de actividad.

CUADRO N^o. 4

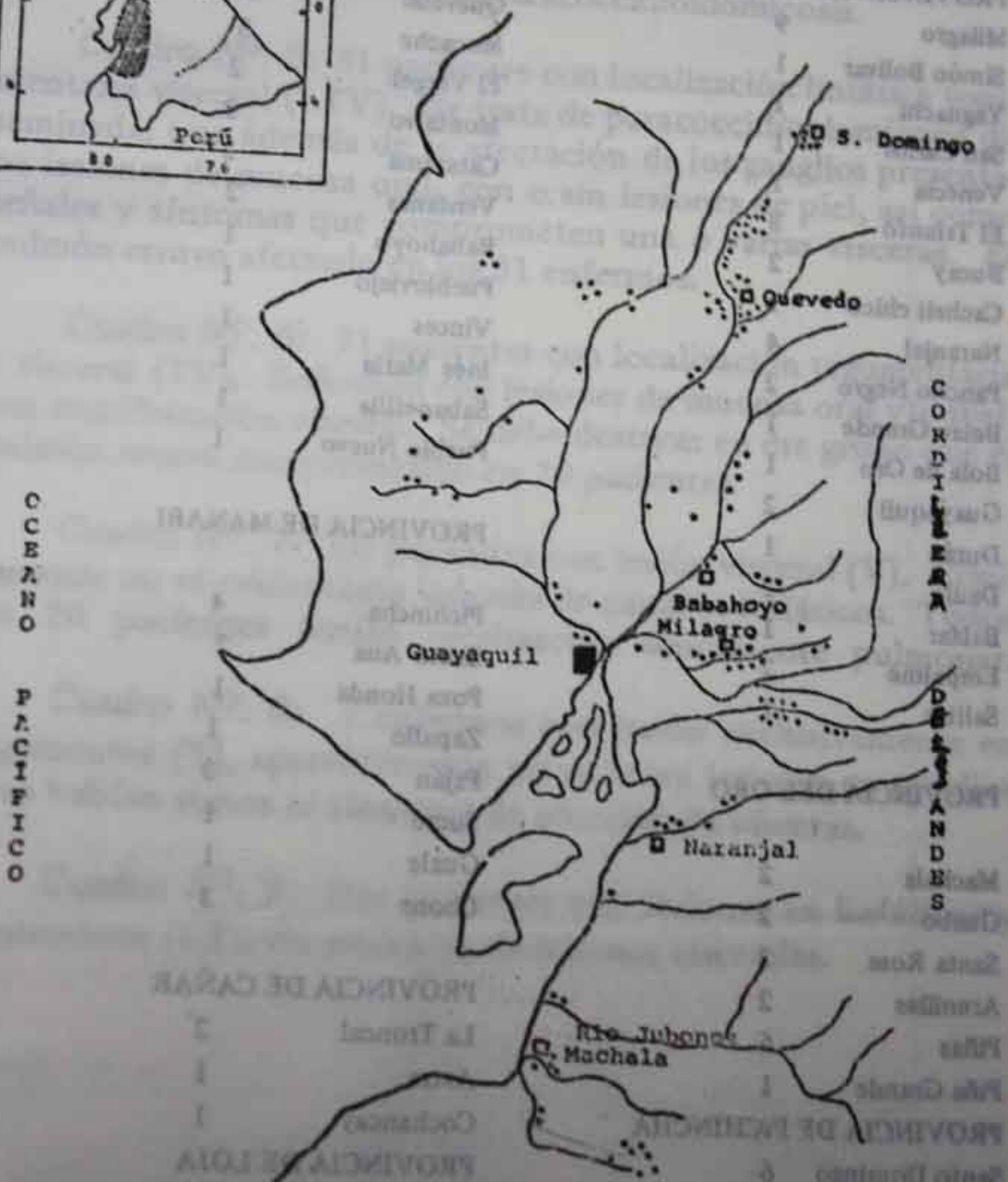
OCUPACION DE 133 PACIENTES ECUATORIANOS CON PARACOCCIDIOIDOMICOSIS.

OCUPACION	N ^o DE PACIENTES
Agricultores	116
Jefe de canteros	1
Ferrovionario	1
Supervisor de Ingenio de Azúcar	1
Barrendero	1
Comerciante de verdura	1
albañil	1
Carpintero	2
Enfermero	1
Quehaceres domésticos	1
Tractorista	1
Guardián	1
Peluquero	1
Comerciante ambulante	2
Alcantarillado	1
Conserje	1
TOTAL	133

Las características del área de procedencia de 127 pacientes de paracoccidioidomicosis son: área total: 60.000 Km²., altitud sobre el nivel del mar 300 a 1.200 m., temperatura oscilando al año entre 20 y 28 ° C. y pluviosidad anual entre 800 a 2.800mm. Esta área tiene aproximadamente, 3.800.000 habitantes. Está regada por grandes rios, con vegetación muy variada, de tipo tropical. La localización geográfica de esta área se observa en el mapa siguiente y la lista de los lugares a continuación.

PROCEDENCIA DE 127 PACIENTES DE PARACOCCIDIOIDOMICOSIS •
 ECUADOR

Area total 60.000Km²
 Altitud nivel del mar; 200-1200 m
 Temperaturas anuales: 20° - 28°C
 Pluviosidad anual : 800-2800 mm
 Población ; 3.800.000H



* 6 pacientes no fueron de esta area

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS EN EL ECUADOR

LOCALIDADES DE PROCEDENCIA RELACIONADAS
CON EL N°. DE PACIENTES.

LOCALIDADES	No. DE PACIENTES	LOCALIDADES	No. DE PAC.
PROVINCIA DEL GUAYAS		PROVINCIA DE LOS RIOS	
Milagro	9	Quevedo	27
Simón Bolívar	1	Mocache	3
Yaguachi	1	El Vergel	2
San Carlos	1	Montalvo	3
Venecia	1	Catarama	2
El Triunfo	8	Ventanas	2
Bucay	2	Babahoyo	1
Cacheli chico	1	Puebloviejo	1
Naranjal	4	Vinces	1
Pancho Negro	2	Inés María	1
Balao Grande	1	Sabanetilla	1
Bola de Oro	1	Pueblo Nuevo	1
Guayaquil	2		
Durán	1	PROVINCIA DE MANABI	
Daule	2	Pichincha	4
Balzar	1	Santa Ana	2
Empalme	2	Poza Honda	1
Salitre	1	Zapallo	1
		Paján	3
PROVINCIA DEL ORO		Sucre	1
Machala	2	Guale	1
Guabo	2	Chone	3
Santa Rosa	2		
Arenillas	2	PROVINCIA DE CAÑAR	
Piñas	6	La Troncal	2
Piña Grande	1	Aztra	1
PROVINCIA DE PICHINCHA		Cochancay	1
Santo Domingo	6	PROVINCIA DE LOJA	
Quito	1	Loja	3
PROVINCIA DE ESMERALDAS		PROVINCIA DE NAPO	
Daule	1	Nuevo Rocafuerte	1

Los datos clínicos y epidemiológicos, de los 133 pacientes, se presentan en los cuadros 5,6,7,8,9 y 10 como anexo al final. La distribución de las lesiones en el organismo de los enfermos, permitió un agrupamiento de los mismos en base a un criterio exclusivamente topográfico. La presentación de los datos de esta manera permitirá no sólo al clínico general, como también al médico recién formado y otros especialistas, una visión más clara y objetiva de la paracoccidioidomycosis.

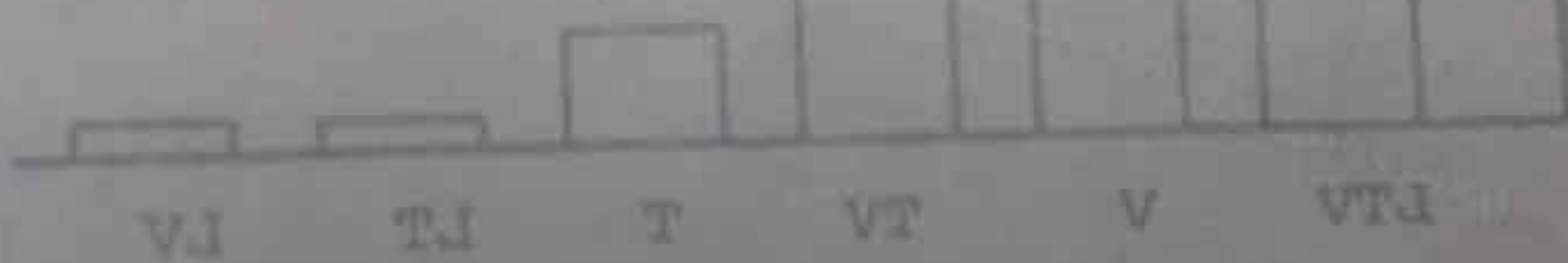
Cuadro N°. 5: 31 pacientes con localización linfática tegumentaria visceral (LTV). Se trata de paracoccidioidomycosis diseminada, que además de la afectación de los ganglios presentaba lesiones de mucosa oral, con o sin lesiones de piel, así como señales y síntomas que comprometen una o varias vísceras. El pulmón estuvo afectado en los 31 enfermos.

Cuadro N°. 6: 71 pacientes con localización tegumentaria y visceral (TV). Enfermos con lesiones de mucosa oral y/o piel, con manifestación visceral. Se debe destacar en ese grupo que el pulmón estuvo comprometido en 70 pacientes.

Cuadro N°. 7: 20 pacientes con lesión visceral (V). Clínicamente no se evidenciaba lesiones de ganglios linfáticos. Todos los 20 pacientes tenían localización únicamente pulmonar.

Cuadro N°. 8: 7 enfermos con lesión exclusivamente en tegumentos (T), aparentemente no existían lesiones en ganglios y no habían signos ni síntomas de afección de vísceras.

Cuadro N°. 9: Dos pacientes con lesiones en linfáticos y tegumentos (LT), sin evidencia de lesiones viscerales.

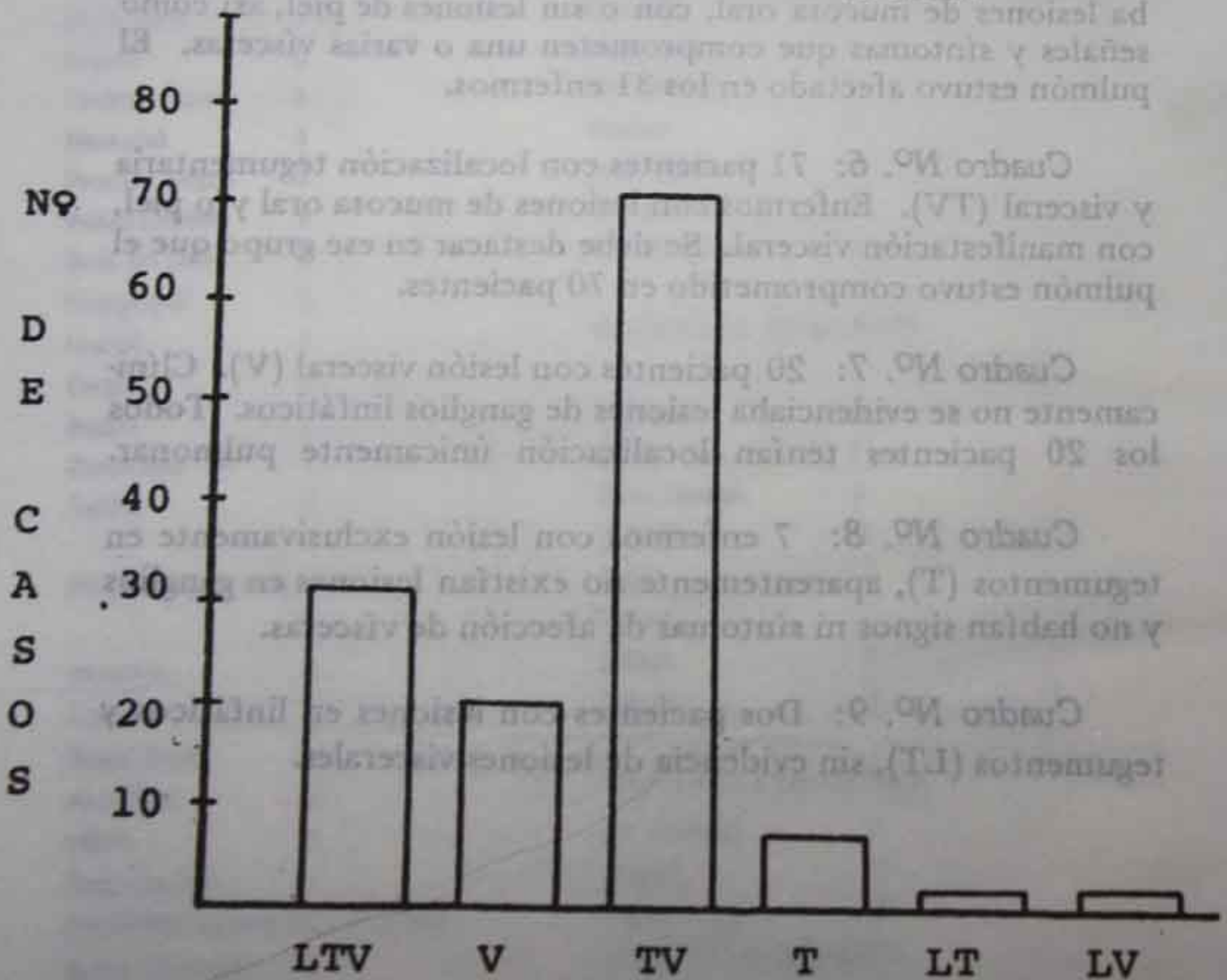


Cuadro N°. 10: 2 pacientes con localización linfática y visceral (LV), los dos tenían comprometido el pulmón, sin lesiones en el tegumento.

Estos grupos lesionales, en orden de frecuencia son presentados en la figura 3.

FIGURA N°. 3

**PARACOCCIDIOIDOMICOSIS EN EL ECUADOR.
DISTRIBUCION DE FRECUENCIA LOS GRUPOS
LESIONALES EN 133 PACIENTES. 1981.**



El Cuadro N^o. 11: presenta el número de enfermos con relación al órgano o tejido afectado y con el número total de pacientes en cada grupo lesional.

CUADRO N^o. 11

LOCALIZACION CLINICA DE LAS LESIONES EN 133 PACIENTES DEL ECUADOR.

Relacion entre el número de pacientes con el tejido u órgano afectado (numerador) y el número total de pacientes de cada grupo lesional (Denominador).

TEJIDO U ORGANO AFECTADO	LTV		GRUPO LESIONAL				LV	TOTAL
	LTV	TV	V	T	LT			
Pulmón	31/31	70/71	20/20	-	-	2/2	123/133	
Mucosa oral	29/31	66/71	-	7/7	2/2	-	105/133	
Piel	5/31	18/71	-	1/7	1/2	-	25/133	
Gánglios	31/31	-	-	-	2/2	2/2	33/133	
Laringe	-	6/71	-	-	-	-	6/133	
Epiglotis	-	1/71	-	-	-	-	1/133	
Perianal	-	1/71	-	-	-	-	1/133	
Bazo	2/31	-	-	-	-	1/2	3/133	
Hígado	2/31	-	-	-	-	-	2/133	
Intestino	-	1/71	-	-	-	-	1/133	
Cerebro*	1/31	-	-	-	-	-	1/133	

* Paciente con pérdida de conciencia y hemiplejia izquierda. Ligera mejoría con Anfotericina B, fue retirado del Hospital, sin hacerse el diagnóstico etiológico de la lesión cerebral.

El tiempo de inicio de la enfermedad, indican cuantos meses pasaron desde el inicio de los signos y síntomas, hasta el momento que se hizo el diagnóstico. El resumen de estos datos se encuentra en el cuadro 12.

CUADRO N^o. 12

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS EN EL ECUADOR

TIEMPO DE INICIO DE LA ENFERMEDAD (meses)	N ^o . DE PACIENTES
Menos de 3	16
3 a 6	28
6 a 12	31
12 a 18	7
18 a 24	12
más de 24	10
TOTAL	104
NO CONSIGNADOS	29
TOTAL DE PACIENTES	133

Tiempo mínimo dos meses, máximo 96.

En 75 de los 104 pacientes que se obtuvieron datos, el diagnóstico fue hecho en el primer año de la enfermedad.

El análisis individualizado por grupos lesionales, constató apenas una ligera precocidad de la procura médica, entre los 3 y 6 meses de los pacientes con localización LTV y V (pulmonar). La mayoría que tenían la forma TV lo hicieron entre los 6 y 12 meses.

El motivo de consulta: se presenta en el cuadro 13, relacionando el número de pacientes con signos y síntomas con el número total de cada grupo lesional.

CUADRO Nº. 13

MOTIVO DE CONSULTA EN 133 PACIENTES. RELACION ENTRE EL NUMERO DE PACIENTES QUE PRESENTABAN (NUMERADOR) Y EL NUMERO TOTAL DE PACIENTES EN CADA GRUPO LESIONAL (DENOMINADOR)

SIGNOS Y/O SINTOMAS	LTV	TV	V	T	LT	TV	TOTAL
Ulcera de boca	13/31	52/71	-	6/7	2/2	-	74/133
Ulcera de boca y adenopatía	2/31	-	-	-	-	-	2/133
Ulcera de boca. Síntomas respiratorios	2/31	2/71	-	-	-	-	4/133
Ulcera de boca y piel	-	1/71	-	1/71	-	-	2/133
Ulcera de boca y disfonía	-	1/71	-	-	-	-	1/133
Ulcera perianal	-	1/71	-	-	-	-	1/133
Ulcera de piel	2/31	1/71	-	-	-	-	3/133
Síntomas respiratorios	4/31	9/71	20/20	-	-	-	33/133
Síntomas resp. esofágico	1/31	-	-	-	-	-	1/133
Absceso ganglionar	3/31	-	-	-	-	-	2/133
Mal estado general	2/31	-	-	-	-	-	2/133
Disfonía	-	2/71	-	-	-	-	2/133
Disfagia	-	1/71	-	-	-	-	1/133
Masa tumoral abdominal	-	-	-	-	-	1/2	1/133
Síntomas gastrointestinales.	-	1/71	-	-	-	-	1/133
Síntomas neurológicos	1/31	-	-	-	-	-	1/133

Los datos de otros síntomas, no relatados como motivo de consulta, están resumidos en el cuadro N^o. 14, relacionando entre el número de pacientes que los presentaba y el número total de pacientes en cada grupo lesional.

CUADRO N^o. 14

OTROS SINTOMAS, NO REFERIDOS COMO MOTIVO DE CONSULTA. RELACION ENTRE EL NUMERO DE PACIENTES QUE PRESENTABAN (NUMERADOR) Y EL NUMERO TOTAL DE PACIENTES DE CADA GRUPO LESIONAL (DENOMINADOR).

SINTOMAS	LTV	TV	V	T	LT	LV	TOTAL
Díspnea	15/31	20/71	15/20	-	-	-	50/133
Tos	11/31	20/71	11/20	-	-	-	42/133
Hemoptisis	10/31	8/71	13/20	-	-	-	31/133
Expectoración	5/31	8/71	7/20	-	-	-	20/133
Mal estado general	3/31	6/71	2/20	-	-	-	11/133
Disfonía	-	1/71	-	-	-	-	1/133
Dolor Torácico	-	1/71	-	-	-	1/2	2/133
Disfagia	1/31	-	-	-	-	-	1/133
Odisfagia	1/31	-	-	-	-	-	1/133
Fiebre	1/31	1/71	-	-	-	-	2/133
Distensión abdominal	-	1/71	-	-	-	1/2	2/133
Vómito	-	1/71	-	-	-	1/2	2/133
Constipación	-	-	-	-	-	1/2	1/133
Síntomas neurológicos	1/31	-	-	-	-	-	1/133
Ningún síntoma	10/31	32/71	-	7/7	2/2	1/2	53/133

Los datos de motivo de consulta, tiempo de inicio de la enfermedad, localización de las lesiones y otros síntomas permiten las siguientes consideraciones:

- 1.- Ochenta y tres pacientes (62,4 o/o) consultaron por ulceraciones de la boca. Sin embargo fueron constatados 105 casos de este tipo de lesión (78,9 o/o).
- 2.- Ochenta pacientes (60.2 o/o) su enfermedad era apenas demostrable por las lesiones visibles y la sintomatología de ese momento. Cincuenta y tres restantes (39.8 o/o) no relataron sintomatología acompañante.
- 3.- Treinta y tres pacientes (24.8 o/o) consultaron por sintomatología respiratoria, mientras que 123 (92,4 o/o) presentaron lesiones a nivel pulmonar, radiológica y micológica comprobadas. Así en 85 (75.2 o/o) pacientes el compromiso pulmonar no se expresaba sintomatológicamente.
- 4.- De los 20 pacientes con lesiones evidenciables sólo en el pulmón, 13 presentaron hemoptisis (65 o/o). Esta señal, evidente y alarmante, hizo que este grupo lesional buscara atención médica más precoz. Mas, por otro lado, esta forma de inicio de la enfermedad más se presta a confusión con la Tuberculosis. Es importante destacar que apenas 3 enfermos estaban en mal estado general, dato de mucha utilidad para el diagnóstico diferencial con tuberculosis pulmonar.
- 5.- Las lesiones a nivel de ganglios y ulceraciones fueron motivo de consulta en 7 casos (5.2 o/o). Siempre estuvieron asociadas a otras localizaciones.

ASOCIACION DE LA PARACOCCIDIOIDOMICOSIS A OTRAS PATOLOGIAS.

Los pacientes con paracoccidioidomycosis están generalmente afectados por otras patologías que contribuyen a agravar el proceso.

Están usualmente poliparasitados, con bajo nivel de nutrición, condición socio — económica baja y alcohólica crónicos 198. Estas condiciones se reúnen en alto porcentaje en los 133 pacientes estudiados en este trabajo. Los 133 pacientes, 10 presentaban patologías graves asociadas.

Proceso tuberculoso pulmonar activo	7 pacientes
Proceso tuberculoso pulmonar inactivo	1 paciente
Carcinoma epidermoide en esófago	1 paciente
Asociación múltiple: histoplasmosis, tuberculosis pulmonar, infección por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y cáncer epidermoide de boca	1 paciente

Uno de los pacientes con tuberculosis pulmonar activa y el otro con asociación múltiple están relatados como caso I y J.

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS. PRESENTACION DE VARIOS CASOS ILUSTRATIVOS *

A.- Paracoccidioidomycosis de inicio pulmonar asintomático. Hallazgo radiológico accidental no valorizado. Diagnóstico tardío al generalizarse el proceso.

El paciente J.J. (25389), se presenta en un Centro de Salud en marzo 27 de 1977 para obtener una radiografía para certificado de salud. Sorpresivamente, el examen radiológico mostró imágenes de infiltrado difuso, heterogéneo, de aspecto algodono so localizadas principalmente en ambas bases pulmonares. Fue

catalogado como *tuberculoso* y tratado para esta enfermedad durante 10 meses a pesar de reiterados exámenes negativos para *Mycobacterium*.

El 13 de diciembre de 1977, presentó amplias lesiones de mucosa oral, abscesos ganglionares submaxilares y sintomatología respiratoria marcada, especialmente disnea y expectoración. Una nueva radiografía indicó que el proceso pulmonar estaba muy avanzado. El diagnóstico de paracoccidiodomicosis fue confirmado al encontrar el hongo en un pequeño fragmento de mucosa oral; en una muestra de esputo, solicitado en ese momento y en el pus obtenido del ganglio submaxilar. Posteriormente, la inmunodifusión doble en gel de agar fue fuertemente positiva.

* los pacientes presentados están señalados en las tablas 5,6,7 y 8.

COMENTARIOS:

El paciente J.J. pudo haber sido diagnosticado mucho tiempo atrás, cuando la paracoccidiodomicosis estaba todavía localizada en su pulmón y no después de diez meses, cuando la enfermedad estaba diseminada. Se puede considerar que dos factores concurren para que esto suceda:

- 1.- Falta de información médica sobre la enfermedad para incluirla en el diagnóstico diferencial de las neumopatías. Merece destacar la imagen radiológica "sugestiva" no "patognómica", de paracoccidiodomicosis, en este caso.
- 2.- El estudio seriado de esputo siempre orientado en búsqueda del diminuto bacilo de Koch, por desconocer que es más fácil encontrar, sin técnicas complicadas el gigante *P. brasiliensis*.

**B.- PARACOCCIDIOIDOMICOSIS DE LOCALIZACION
TEGUMENTARIA Y VISCERAL. PROCESO DE
EVOLUCION LENTA.**

El paciente B.O. (26.173), presentó desde hace 24 meses, lesión ulcerosa de mucosa oral, que incluía encía superior y carrillo izquierdo. La lesión tenía aspecto granulomatoso, moriforme, poco dolorosa, avanzaba en superficie pero no en profundidad.

No se evidenciaba lesión de ganglios ni el enfermo relataba sintomatología atribuible a algún órgano o aparato. El estado general era bueno. La radiografía del tórax reveló algunas imágenes nodulares y aumento de la trama pulmonar en la base derecha y reforzamiento de los hilios.

COMENTARIOS:

En este caso la paracoccidioidomicosis se diseminó precozmente produciendo lesiones en mucosa oral, cuando todavía eran escasas las lesiones pulmonares. En 24 meses, tiempo durante el cual el enfermo buscó ayuda médica, no se hizo el diagnóstico. La evolución lenta es un hecho evidente.

**C.- PARACOCCIDIOIDOMICOSIS DE LOCALIZACION
TEGUMENTARIA VISCERAL. PROCESO DE EVOLUCION
RAPIDA.**

El paciente R.H. (22310) presentó ulceraciones iniciales en el arco superciliar derecho, diseminándose en tres meses a varias regiones de la piel. Al momento de consulta presentaba lesiones en la frente, en los dos arcos superciliares, base y alas de nariz, labio superior, atrás de las orejas, dedo medio de la mano derecha, región hipotenar de la mano izquierda y cuarto dedo del pie izquierdo. El aspecto de todas ellas era úlcero - verrucosa,

de diversos tamaños y poco dolorosas. No se observó lesiones en mucosa, ni hubo sintomatología atribuible a alguna víscera. No existían ganglios palpables. La radiografía del tórax mostró discretas imágenes nodulares, reforzamiento bilateral de los hilos e infiltrado subclavicular derecho. Exámenes repetidos para BAAR resultaron negativos.

COMENTARIOS:

Es evidente que el paciente tuvo diseminación rápida, de tipo hemática de *P. brasiliensis*. El sistema ganglionar, debía estar afectado aunque sin producir todavía manifestaciones clínicas.

D.- PARACOCCIDIOIDOMICOSIS DE LOCALIZACION TEGUMENTARIA VISCERAL. CON AMPLIAS LESIONES EN EL PULMON Y EN LA MUCOSA ORAL. IMAGEN RADIOLOGICA TORACICA "SUGESTIVA".

El paciente P.Z. (29096), presentó amplias lesiones en mucosas oral que alcanzaban encía y labio superior. El aspecto de las lesiones era granulomatoso moriforme, con gran pérdida de sustancia en el borde izquierdo de la lengua. Refería, disnea de mediano esfuerzo, que se acentuó progresivamente. El cuadro se acompañaba de tos y expectoración mucopurulenta, sin hemoptisis. No se encontró infartamiento ganglionar. La radiografía del tórax evidenció amplio comprometimiento pulmonar, con infiltrados que ocupaban ambos campos pulmonares, más orientados para los vértices, caverna subclavicular izquierda y escasas imágenes nodulares a nivel de los hilos. Exámenes repetidos para BAAR dieron resultados negativos.

COMENTARIOS:

La imagen radiológica del tórax de este paciente se ubica como "típica" de tuberculosis, sin embargo lo que se encontró fué *P. brasiliensis*. Por lo tanto se puede afirmar:

- 1.) Imágenes radiológicas torácicas "patognomónicas" o "típicas", de una determinada patología no existente. Se puede hablar, en términos generales, de imágenes "sugestivas".
- 2.) Es obligatorio examinar el esputo bacteriológica y micológicamente, procedimiento que daría el diagnóstico de paracoccidioomicosis, aislada o asociada a la tuberculosis.

E.- PARACOCCIDIOIDOMICOSIS LINFÁTICA TEGUMENTARIA Y VISCERAL. POLO MALIGNO DE LA ENFERMEDAD.

El agricultor V.O. (30198) de 42 años, presentó la enfermedad de tres meses de evolución. El examen físico reveló regular estado general, con lesiones ulcerosas en mucosa oral (encías, paladar, blando y duro, úvula y carrillos), varias lesiones en la piel (brazos y tronco) y gran adenopatía cervical abscedada. La imagen radiológica del tórax mostró amplios infiltrados de aspecto heterogéneo, algodonoso que ocupaba ambos campos pulmonares, orientadas para las dos bases, respetando los vértices.

El *P. brasiliensis* fue encontrado en fragmentos de lesión de piel y mucosa, en el pus de ganglios cervicales y en el esputo, siempre en cantidades apreciables.

COMENTARIOS:

Los datos de: diseminación rápida de la enfermedad, comprometimiento ganglionar, abundancia de parásitos en las lesiones, aún sin los datos inmunológicos e histopatológicos, permiten situar a este paciente en el polo maligno de la clasificación bipolar de la paracoccidioomicosis.

**F.- PARACOCCIDIOIDOMICOSIS DE LOCALIZACION
TEGUMENTARIA. POLO BENIGNO DE LA ENFERMEDAD**

El paciente E.R. (22248), presentó ulceraciones en el paladar hace 72 meses. El aspecto de la misma era crateriforme, de 1,5 cm., de diámetro, poco dolorosa, fondo limpio y poca profundidad. Durante estos 6 años no fué hecho el diagnóstico etiológico y la úlcera no cambió de aspecto. Después de este tiempo en una herida de extracción del molar izquierdo superior comenzó a evolucionar otra ulceración. Esta era de aspecto granulomatoso, moriforme, dolorosa y avansaba in situ rápidamente; la imagen radiológica del tórax fue normal.

COMENTARIOS:

El paciente E.R., podría ser considerado como uno de los pocos casos de inoculación traumática del *P. brasiliensis*. Después del traumatismo el hongo permaneció in situ durante casi 6 años. Los ganglios hipertrofiados para completar el complejo primario desaparecieron.

**G.- PARACOCCIDIOIDOMICOSIS LOCALIZADA EN EL
PULMON. IMAGEN RADIOLOGICA "SUGESTIVA"**

El enfermo O.O. (28376) con buen estado general, sin lesiones en los tegumentos, buscó atención médica por presentar hemoptisis. La imagen radiológica mostraba infiltrados heterogéneos, tipo algodonoso, orientados para las bases y respetando los vértices. Los infiltrados bilaterales se extendían para las bases como alas de mariposas. El cuadro radiológico sugiere paracoccidioidomycosis. El diagnóstico fue hecho al examinar el esputo.

H.- PARACOCCIDIOIDOMICOSIS LOCALIZADA EN EL PULMON, IMAGEN RADIOLOGICA "NO SUGESTIVA".

El paciente C.C. (29828), con estado general conservado, buscó atención médica por presentar disnea ligera, tos y expectoración mucopurulenta. No se observan lesiones en la mucosa o piel ni infartamiento ganglionar. La radiografía torácica mostró infiltrados heterogéneos en campos medios, respetando las bases y los vértices, con cavitaciones pequeñas. El esputo fue simultáneamente enviado para investigación de BAAR y *P. brasiliensis*. El diagnóstico fue hecho inmediatamente.

COMENTARIOS:

En estos dos casos son demostrativos los elementos más valiosos para el diagnóstico de paracoccidioidomicosis de localización exclusiva pulmonar: 1) sospecha clínica, 2) examen completo de esputo, bacteriológico y micológico.

Se debe insistir que, no obstante clínicamente la enfermedad esté localizada en el pulmón, esto no excluye la posibilidad de diseminación a otros órganos o al sistema linfático.

I- PARACOCCIDIOIDOMICOSIS DISEMINADA, ASOCIADA A TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA.

El paciente F.C. (30065), en mal estado general, con ortopnea y postración, tenía amplias ulceraciones en mucosa oral, en varios lugares de la piel y adenopatías generalizadas, drenando pus amarillento. La radiografía del tórax evidenció lesiones infiltrativas y cavitarias que tomaban ambos campos pulmonares de vértice a base.

El *P. brasiliensis* fue encontrado fácilmente en varios lugares del organismo. Era particularmente abundante en el pus de ganglios. En el esputo simultáneamente se aisló abundante BAAR. El paciente falleció pocos días después del internamiento.

COMENTARIOS:

La asociación de paracoccidioidomicosis y tuberculosis no es rara, se debe investigar, en todo paciente con la enfermedad micótica, la tuberculosis.

ASOCIACION MULTIPLE:

El paciente J.R. (35204) de 65 años de edad, carpintero, relató que hace 6 años tuvo tuberculosis pulmonar tratada, pero sin control de cura.

Después de algún tiempo volvió a tener hemoptisis, regresando a un Centro de Salud. El examen bacteriológico de esputo reveló la presencia de *Mycobacterium* y se instauró el tratamiento ambulatorio correspondiente. Al no observarse mejoría satisfactoria, el enfermo fué internado en el hospital Alfredo J. Valenzuela. La radiografía torácica, en este momento, mostró cavidades e infiltrados a nivel de vértice pulmonar derecho. Continuó con el tratamiento antituberculoso.

En el hospital fué examinado una ulceración en el paladar, que según el paciente había aparecido hace varios meses, más no lo incomodaba. La úlcera de 1.5cm. de diámetro, creció y se tornó dolorosa y fácilmente sangrante. Fue solicitado examen micológico de la ulceración y el esputo, formas típicas de *P. brasiliensis* fueron encontradas. En las láminas teñidas, provenientes de la ulceración se observaron formas pequeñas ovaladas, algunas intercelulares que fueron dadas como formas minutas de *P. brasiliensis*. Una nueva radiografía del tórax demostró que

las lesiones pulmonares habían progresado con infiltrados heterogéneos como manchas que avanzan para las bases, más intenso en el lado derecho. Se adicionó al tratamiento antituberculoso, el trimetropin — sulfa 320 y 1600mg. por día respectivamente.

Después de 72 horas, los cultivos bacteriológicos del esputo mostraban la presencia de colonias de *Pseudomonas aeruginosa*. Se decidió no administrar ninguna droga, pues no se comprobó que la *P. aeruginosa* esté produciendo patología. Por eso la conducta fué acompañar cuidadosamente el comportamiento de la bacteria.

Después de 20 días, al revisar los cultivos micológicos tanto de la úlcera cuanto el esputo, se observó, además de las colonias de *P. brasiliensis*, ya esperadas, otras, que al examen microscópico revelaron como *Histoplasma capsulatum*. El examen serológico por el test de IDD, demostró anticuerpos contra los dos hongos.

El enfermo continuó con el esquema de tratamiento anterior. Había mejoría en el aspecto radiológico pulmonar, con disminución marcada de los infiltrados de las bases. No en tanto la lesión ulcerosa del paladar continuaba agravándose, hecho contrario lo que ocurría con otros pacientes en los cuales las úlceras curan más rápidamente que las lesiones pulmonares. Se practicó una biopsia y grande fue la sorpresa, al verificar en los cortes histológicos el cuadro de *carcinoma epidermoide*.

El enfermo fué transferido para el hospital especializado donde empezó a recibir radioterapia, continuando con el tratamiento mencionado. Después de dos controles micológicos, regresó a su casa. En noviembre de 1981, apareció en mal estado de salud, las lesiones cancerosas progresaron, más el proceso infeccioso estaban bajo control, aunque presentes. Después de esta fecha no se supo nada más de él.

COMENTARIOS:

El paciente J.R. merece comentarios extensos. Apenas se tentará explicar la fisiopatología que pudo haber ocurrido, en el transcurso de su vida.

El paciente había adquirido tuberculosis, paracoccidioidomycosis, hiatoplasmosis, entidades patológicas endémicas en el Ecuador. Estas primo-infecciones fueron controladas por el sistema inmunológico. La tuberculosis presentaba hace 7 años, había permanecido bajo control con tratamiento. Cuando se presentó el carcinoma con la depresión inmunológica que siempre acompaña este tipo de enfermedad, hubo una reactivación endógena con diseminación de las tres entidades.

DISCUSION:

La paracoccidioidomycosis en América Latina y en Ecuador por su frecuente ocurrencia, constituye un problema de salud pública 19, 31,65,73,118: por eso debe ser de conocimiento obligatorio para el médico ecuatoriano.

De acuerdo con los datos obtenidos en 133 pacientes presentamos consideraciones sobre la manera de hacer el diagnóstico, epidemiología en el país, clínica de la enfermedad y algunas sugerencias para ampliar su conocimiento, especialmente a nivel de los médicos rurales.

DIAGNOSTICO MICOLOGICO:

El hallazgo del *P. brasiliensis* en las lesiones tisulares es fundamental en el diagnóstico de las micosis. El encuentro del parásito, es fácil y rápido en las lesiones de las mucosas, piel, en el esputo y pus de ganglios 83,112,137,151,165,174,198,207.

En 130 de los 133 enfermos el diagnóstico fué hecho en el primer momento de consulta, por el examen en fresco. Este simple método de laboratorio admite dos pequeñas posibilidades de error. La primera: observación de formas no típicas de *P. brasiliensis* y la segunda, las formas minutas del hongo no visibles al examen a fresco. La experiencia demuestra que, junto a estas dos formas, están las otras, características, que aseguran el diagnóstico 83,174.

El diagnóstico de laboratorio de las lesiones con paracoccidioidomicosis pulmonar es retrasado porque en el examen del esputo, habitualmente se busca solamente bacilos ácido alcohol resistentes. Este error puede ser corregido inmediatamente y fácilmente: el primer paso sería a nivel de laboratorio de diagnóstico gubernamentales, enseñando al personal encargado de buscar el BAAR, la morfología del *P. brasiliensis* y que su búsqueda es más fácil. En los casos que se emprendió este trabajo los resultados siempre fueron fructíferos 208,209,213.

Los cultivos tienen importancia más limitada, para el hallazgo del hongo, debido a su lento crecimiento. La gran contaminación de bacterias y levaduras del esputo y lesiones abiertas, impiden el desarrollo del *P. brasiliensis* 108,137,165,174,207. El menor material para cultivo es el pus obtenido por tinción de ganglios cerrados, libres de contaminación bacteriana. De cualquier manera, por la facilidad de ejecución, los cultivos deben ser incluidos en la rutina de aislar el hongo.

Como procedimiento auxiliar diagnóstico es de enorme importancia el test de inmunodifusión doble en el gel de agar 5,11,172,207,218. La simplicidad de ejecución y fácil interpretación hacen de esta reacción el método serológico ideal para ser realizado en pequeños laboratorios, siempre que dispongan del antígeno. Con la modificaciones introducidas, se necesitan cinco lamdas de suero y antígeno, cantidades que permiten ahorrar

este último. El antígeno puede continuar elaborándose en el INHMT - LIP, que a su vez se convertiría en Centro Nacional de Referencia.

El test de IDD es muy útil en pacientes que no expectoran o con lesiones de difícil acceso. Sus resultados constituyen la base de un diagnóstico presuntivo. Todo paciente con IDD positiva, aún con título bajo (positiva débil), debe ser investigado exhaustivamente, tentado descartar enfermedad activa.

Todos los 133 enfermos tuvieron resultados positivos a la IDD. En 3 de los 133 fué el primer indicio de la enfermedad, en dos de ellos se aisló el *P. brasiliensis* con facilidad. En el tercer paciente no se logró aislar, a pesar de repetidas muestras de esputo y clínicamente sólo presentaba disfonía, e infiltrados muy escasos a nivel de los hilios pulmonares, sin manifestaciones respiratorias. Una minúscula biopsia de cuerda bucal, coloreada con hematoxilina - eosina, mostró un elemento sugestivo de *P. brasiliensis*. Afirmandose en la serología positiva y el paciente fué tratado específicamente, respondió muy bien, con aclaramiento de la voz y desaparecimiento de las imágenes radiológicas. Después de 6 años de seguimiento ambulatorio, continúa asintomático y con serología negativa.

Otros aspectos importantes de la IDD serán discutidos posteriormente, a propósito de inmunidad humoral de la paracoccidiodioidomycosis.

SEXO: El franco predominio de casos de paracoccidiodioidomycosis en el sexo masculino es verificado en todas las casuísticas 32,50,69,73,120,151,174. La proporción mujer / hombre es muy variable en las diferentes publicaciones. Lóndero 106 da una relación media de 14,7: 1 en 2.017 casos de varios autores.

Este estudio verificó una proporción de 132:1, más haciendo la corrección, en función de frecuencia en que las mujeres

buscan al departamento de Micología es de 66:1. Este dato no deja de llamar la atención y debe ser estudiado.

El porque la paracoccidioidomycosis se presenta en menor número en el sexo femenino en edad adulta, es una interrogativa. La forma clínica juvenil, en menores de 14 años, ocurre en igual proporción en los dos sexos 44,49,88,107,120. Las encuestas epidemiológicas en zonas endémicas demuestran, que las mujeres viven en los mismos lugares o muy cerca del lugar de trabajo del hombre, por lo tanto estarían reinfectándose en igual frecuencia.

Las explicaciones tentando esclarecer estos hechos, no han sido satisfactorias. Factores hormonales están siendo apuntados 144. El alcoholismo crónico, como inmunodepresor, puede también ser incluido.

OCUPACION: El hecho que los 133 enfermos trabajen como agricultores, es más un dato a favor de que la enfermedad es propia del trabajador rural 31,36,50,73,94,106,120,151,179. El *P. brasiliensis* ha sido aislado en muestras de suelo 4,25,149; no obstante el "micronicho" donde vive todavía no está determinado. No resta duda que el hombre, en sus tareas habituales y actividades de la vida diaria, llega a la casa de *P. brasiliensis* y se infecta con él.

PREVALENCIA E INCIDENCIA:

La paracoccidioidomycosis es una endemia circunscrita a América Latina 31,73,106,119,174. Los casos ocurridos fuera, no son autóctonos 18,79,146,159. De 1948 a 1971 el número de casos era de 120, 197 lo cual da una media de 5 casos por año. En el período 1971 a 1981 son 310 casos conocidos.

El estudio presentado demuestra que el Ecuador está en cuarto lugar en número de pacientes de paracoccidiodomicosis, en América Latina, que proporcionalmente es tan grave cuanto a Brasil, Venezuela o Colombia.

Este aumento de la incidencia en el Ecuador, se debe al mejoramiento de las técnicas de diagnóstico y principalmente a los esfuerzos de los Drs. José D. Rodríguez y Ramón Lazo S., buscando casos en los hospitales, participando en congresos, conferencias y mesas redondas para despertar el interés de los médicos. El entrenamiento de personal profesional y paraprofesional a través de diversos cursos colaboró en este resultado.

A pesar de los estudios realizados y los datos presentados, todavía no se puede conocer la real magnitud del problema de la paracoccidiodomicosis. Por eso, una nueva etapa de trabajo debe ser emprendida. Esta debería pretender hacer un diagnóstico precoz, a nivel rural, en el propio lugar de vida y trabajo del paciente, buscando talvez un diagnóstico más favorable.

Esta nueva etapa puede ser iniciada por el entrenamiento al médico joven, recién graduado, que debe hacer un período de medicina rural obligatoria. Para ellos, en especial, está dirigida esta tesis. Se debe enseñarles principalmente, la importancia de esta enfermedad como problema de salud pública y las graves consecuencias físicas y económicas que trae para el individuo y su familia. Mostrarles los diferentes cuadros clínicos — radiológicos y las técnicas más sencillas para el diagnóstico.

Con el correr del tiempo, tendremos un mejor conocimiento de las áreas endémicas de las micosis y sus prevalencias regionales.

DISTRIBUCION GEOGRAFICA:

La micosis no está distribuida uniformemente y su incidencia varía de acuerdo con la región. Diversas encuestas epidemiológicas con paracoccidiodomicosis han demostrado que el índice de infección en la población varía grandemente, más que está en relación directa con condiciones geográfico - climáticas tropicales y subtropicales 28,32,119,176,177.

En el mapa están localizados 127 casos de paracoccidiodomicosis en el Ecuador, según su procedencia. Se nota que las zonas endémicas se localizan a lo largo de los grandes ríos, en la región tropical. Un tipo similar de distribución fue demostrado por Restrepo 179 en Colombia y Conti Diaz 50 en el Uruguay, en las cuencas de los ríos Magdalena y Negro, respectivamente.

Noventa y seis pacientes de los 133 procedían de la Cuenca del Río Guayas. Esta cuenca ya fue verificada como zona endémica en publicaciones anteriores 94,197; esta es la mayor de la Costa en el Océano Pacífico, en la América Latina. La región comprende las tierras regadas por el caudaloso Guayas, que resulta de la unión de los ríos Daule y Babahoyo y otros afluentes medianos y pequeños. El área comprende 40.000 km². de tierras muy fértiles. Anteriormente era una región selvática subtropical, con abundantes matas y grandes árboles. Actualmente por la amplia colonización, está ocupada por extensas áreas cultivadas (arroz, café, cacao, banano, algodón, caña de azúcar y variedad de frutas) y en otras dedicadas a la cría de ganado. En esta región los requerimientos de mano de obra agrícola es siempre apreciable, por eso existe un gran movimiento migratorio de todos los lugares de la Patria. Las características físicas son: 300 s 1.200m. de altitud sobre el nivel del mar; con pluviosidad media anual de 800 a 2.800mm. y temperaturas anuales entre 22 a 32 ° C.

Por su importancia epidemiológica, merece destacarse dos pequeños focos endémicos situados al sur de la región Litoral ecuatoriana. Una de ellas es la Cuenca del Rio Naranjal, una faja de apenas 80 a 100 km. de ancho, con 3.000 a 4.000 km². En ella se reúnen todas las características físicas mencionadas en la Cuenca del Rio Guayas. Posee buenas vías de comunicación y tienen una población agrícola estable. La segunda región, situada un poco más al sur, la Cuenca del rio Jubones, un poco mayor que la anterior, con características similares. En este sector la agricultura es menos variada, predomina las grandes plantaciones de banano, con irrigación permanente, técnicamente controladas. La pequeña extensión de estas regiones las tornan fáciles de ser investigadas con buenas perspectivas para el estudio de la epidemiología de la paracoccidiodomicosis.

Otro sector que debe ser analizado, es la Cuenca del Rio Santiago en la Provincia de Esmeraldas, donde todavía no se reporta ningún caso de paracoccidiodomicosis. Es una región tropical, húmeda, con vegetación exuberante y escasa población, características similares que se presentaban antes de ser colonizadas las zonas anteriormente mencionadas. Supuestamente, cuando estas tierras sean incorporadas en la producción humana, con una mayor población y cambio de tipo de vegetación pudiera suceder como a ocurrido en las otras regiones.

En la Amazonía ecuatoriana, donde fue relatado un caso comprobadamente autóctono, se puede hacer iguales consideraciones, sólo que esa área es mucho mayor y de difícil acceso.

Estas dos últimas regiones presentan condiciones que posiblemente podría ayudar a esclarecer la difícil epidemiología de la paracoccidiodomicosis y la ecología del *P. brasiliensis*. ¿Por faltan enfermos de esta zona? ¿Será la escasa población humana?

¿O, porqué el *P. brasiliensis* no puede ampliar su habitat en zonas selváticas? ¿O, el hongo se adapta mejor a zonas cultivadas por el hombre?, ¿es necesaria la presencia de huéspedes procedentes de regiones indemes de la micosis? Esta serie de interrogantes se podría responder con un estudio epidemiológico bien orientado de estas regiones, antes y después de ser colonizadas.

RESERVAREA:

Este término fue creado por Borelli 30, para designar las áreas de distribución de un parásito en estado infectante; lugares donde se adquiere la infección. No implica necesariamente, la existencia de casos en el territorio, sino la presencia del reservorio.

El *P. brasiliensis*, en base a los datos de procedencia de los pacientes, encuestas epidemiológicas y aislamiento del hongo, tendrá como reservárea regiones tropicales y subtropicales, con vegetación permanente, temperaturas anuales entre 14 y 30° C. índice pluviométrico anual de 800 a 2.000 mm. de altitud sobre el nivel del mar de 150 a 1.500 m. 32,73,100,176,177.

El "micronicho" del *P. brasiliensis* se debe situar en lugares protegidos de cambios bruscos de temperatura. Por eso la cobertura forestal, anteparo térmico natural, es el primer factor limitante en la distribución del hongo en la naturaleza. La temperatura descende a medida que aumenta la altitud del terreno sobre el nivel del mar, el hongo no puede vivir encima de los 1.800 m. de altitud, siendo este el segundo factor limitante importante 177.

En el Ecuador se encuentran todas estas condiciones, en la región Litoral o Costa, situada entre el Océano Pacífico y la Cordillera de los Andes. Estas dos barreras naturales son intranspo-

nibles para el *P. brasiliensis* y se puede limitar la reservárea a las mencionadas Cuencas de los ríos Guayas, Naranjal y Jubones.

Se debe resaltar la importancia que podría tener sobre el habitat del hongo, el hecho de ser el terreno de vegetación silvestre o cultivada, basado en las consideraciones que se hicieron de la Cuenca del Río Santiago.

FUENTES DE INFECCION:

En la reservárea el hongo viviría sobre sustratos que todavía no están determinados. Lacaz 85 demostró su desarrollo en diversos materiales vegetales y estiércol de vaca. Borelli 32 comprobó el crecimiento sobre excremento de caballo, vaca, ofidios y *Prochimis guayanensis*, con gran producción de aleurias.

El *P. brasiliensis* crece bien en cáscara de banano, dejando indemne el interior y, aún es capaz de pasar la fase levaduriforme a micelial en este sustrato. Restrepo 174 mantiene el hongo en medios de tierra estéril, con Ph entre 5 y 7 y temperatura entre 15 a 35 °C. Greer 72 demostró que los murciélagos *Artibeus lituratus* no tienen importancia como reservorios naturales del hongo. Se ha demostrado infección en algunos animales domésticos (caballos, bovinos, ovinos, cachorros) mas no enfermedad.

De los datos disponibles se concluyen, que el "micronicho", "microhabitat", o "casa" del *P. brasiliensis* dentro de la reservárea, debe estar al abrigo del sol, lluvia y viento, con humedad asegurada, rico en nutrientes, especialmente proteicas, con temperatura entre 15 y 28° C. y sin microorganismos competitivos 32. En este lugar el hongo viviría indefinidamente, produciendo esporos infectantes.

PUERTA DE ENTRADA

El *P. brasiliensis* a partir de su habitat natural, penetra al hombre, principalmente por vía inhalatoria. Ocasionalmente, también podría hacerlo por vía traumática 66,69,71,106,117, 132,154,174,216.

La vía de penetración inhalatoria es la más común, conforme sugieren: la demostración de producción de esporos en la fase micelial del hongo, estudios experimentales; los casos de paracoccidioidomycosis infección, los casos de formas pulmonares involutivas; casos de enfermedad pulmonar en pacientes viviendo fuera de las áreas endémicas hace mucho tiempo y el gran porcentaje de casos con comprometimiento pulmonar.

La fase micelial del hongo, bajo ciertas condiciones es capaz de producir abundantes esporos 174. Estos son menores de 2 micras, esféricas y, por lo tanto tienen todas las características para poder ser transportados por el aire y llegar hasta los alveolos pulmonares 85 217. Estas serían las formas infectantes.

Mackinnon 116 117 demostró experimentalmente en ratones, que la inoculación intranasal siempre produce lesiones a nivel pulmonar de tipo bronquiolitis aguda. A partir de estas lesiones observó diseminación linfática y hemática. El apareamiento de lesiones a nivel de mucosa oral y piel, según el autor, estaría condicionada por la temperatura ambiente. Yarzabal 217 y Negroni 156 corroboran en esta última observación.

Las encuestas epidemiológicas, con intradermo—reacción a la paracoccidioidina, demuestran gran número de casos positivos sin enfermedad, paracoccidioidomycosis infección 6,49,68,151, 179. Este estado infeccioso fue individualizado por Lacaz en 1959. 86.

Esta infección es adquirida en las primeras décadas de la vida, en igual frecuencia para el hombre y mujeres, habitantes rurales 6,174.

Lesiones involutivas pulmonares han sido descritas por varios autores 112,132,169. Estos son casos de primo - infección sintomática pulmonar, con manifestaciones radiológicas y que evolucionaron benignamente. Se debe suponer que este cuadro clínico ocurre en gran porcentaje en los habitantes de regiones endémicas, especialmente en las primeras décadas de la vida. Angulo - Ortega 13 llamó la atención sobre la importancia de las calcificaciones pulmonares, como evidencia morfológica de las infecciones subclínicas.

Múltiples son los casos que desarrollaron enfermedad pulmonar después de haber abandonado las áreas endémicas por mucho tiempo. Llama la atención los casos con 60,79,40,151, y 30 18 años de intervalo. Murray 146, en los Estados Unidos de Norte América, describe paracoccidiodomicosis diseminada, con comprometimiento pulmonar, en paciente ecuatoriano, que había salido del país hace 17 años.

El pulmón es el órgano más frecuentemente afectado 65, 66,69,73,108,121,174,217. Los datos se sitúan entre 82 y 84 o/o 154. En esta casuística fué del 92,4 o/o (123 de 133 pacientes).

La vía de penetración traumática, en la mucosa oral o en la piel, puede ser el origen de la infección de ciertos casos 66,106, 178. La inoculación se produciría por heridas en la mucosa oral con palillos o restos vegetales utilizados para la limpieza de los dientes o la región perianal al hacerse la limpieza local con hojas de plantas o la piel con heridas directas por astillas. Los casos presentados por inoculación traumática reúnen las condiciones de complejo primario, con la lesión inicial y la adenopatía satélite sin que esta última sea manifiesta en algunas ocasiones 45,

66,151,154,167. En la mayoría de lesiones mucosas no hay evidencias de complejo primario, ni las lesiones muestran tendencia a regresión espontánea, de ahí se acepta que son manifestaciones de diseminación 154,217. El caso de pacientes E.R., por la prolongada evolución (6 años), lo benigno del proceso durante este tiempo, tendencia a curación espontánea, puede ser el único paciente, de esta casuística, que fue inoculado por vía traumática en la mucosa oral.

EVOLUCION DE PRIMOINFECCION POR EL *P. BRASILIENSIS*.

En el pulmón el *P. brasiliensis* provoca la formación de complejo primario, que comprende un polo parenquimatoso y un polo ganglionar 66,118,132. El primero es la lesión inicial, donde ocurre la multiplicación del hongo. El microorganismo es drenado a los linfáticos mediastinales, en los cuales producirá lesión, formando el polo ganglionar. Severo et. al. 205 demostraron la existencia de este complejo primario pulmonar. A partir de estos ganglios linfáticos, el hongo va por el conducto torácico para la vena cava superior, volviendo para el pulmón por vía hemática, pasa para el corazón izquierdo y se disemina por vía arterial a todo el organismo. Todas las lesiones decurrentes de esta primoinfección son controladas por el sistema inmunológico con dos posibilidades 66: 1) Muerte del hongo y la persona queda curada, con intradermo - reacción positiva a la para coccidioidina; 2.) El hongo permanece vivo y controlado dentro de una formación fibrosa 13,66,73,86,132,154,178,217. Esta lesión latente hace con que el individuo presente además de la IDR positiva, ciertos tenores de anticuerpos.

En niños y adultos jóvenes, portadores de sistema inmunológico no competente, el hongo se multiplica produciendo lesiones que evolucionan rápidamente en diferentes órganos. Esto

explicaría la poca extensión del compromiso pulmonar en los casos de paracoccidioidomicosis infantil o infantil grave 66,69, 88,145,154,178,217.

Barbosa 21,22 propone, que el drenaje del *P. brasiliensis* por los linfáticos inguinales, a partir de lesiones en extremidades inferiores, produce lesiones de ganglios mesentéricos e intestino, por lo cual el pulmón quedaría indemne y sólo se infectaría secundaria y esporádicamente en la forma intestinal.

ORIGEN DE PARACOCCIDIOIDOMICOSIS -ENFERMEDAD.

Las lesiones iniciales latentes, que permanecen después de la primo - infección se reactivan dando origen al cuadro clínico del adulto. Los datos clínicos y epidemiológicos muestran que el lugar de reactivación más frecuente es el pulmón 66,69,105, 145,151,174,217. Focos latentes en órganos aislados pueden, eventualmente ser el origen de reactivación, lo que explicaría las formas clínicas aisladas viscerales. Esto puede ocurrir después de mucho tiempo, como demuestran los casos que desarrollaron enfermedad, después de haber abandonado el área endémica por varios años.

Reinfección endógena es causa obvia de origen de la enfermedad, más todavía no ha sido comprobada.

INMUNIDAD CELULAR:

Este proceso de reactivación está en relación directa con el estado inmunitario celular del enfermo. Ocurre una depresión inmunitaria celular que "libertaría" el hongo de la zona donde estaba bajo control. Esta depresión ocurre sin causa demostrable o como consecuencia de enfermedad o terapia inmunosupresoras 130,154,206,217. Con el paciente J.R., se demuestra

como un carcinoma permitió la reactivación de paracoccidioidomycosis, igual que tuberculosis e histoplasmosis que tienen patogenia parecida.

Mendes estableció 134 y ha sido confirmado 5,16,17,60, 133,135,138,145 inmunodepresión celular en pacientes con paracoccidioidomycosis. El gráfico abajo, interpreta los resultados sobre la pérdida de capacidad de reaccionar a diversos antígenos

I. celular

conservada

Primaria:
DNCB, BCG,
Paracoccid.

Secundaria:
PPD. Candidina
varidasa etc.

Blastogénesis
Linfocitos T.

Rechazo aloinjerto de piel
ANERGIA

PERDIDA DE LA REACTIVIDAD EN PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

En la parte superior se sitúa el estado de inmunidad celular conservada. La primera capacidad de respuesta que se pierde es para los antígenos que por primera vez entran en contacto. Esto se mide por la sensibilidad al Dinitroclorobenceno y BCG. El segundo grado de depresión se caracteriza por la no respuesta a antígenos de memoria, o de respuesta secundaria. Se demuestra este estadio con intradermo - reacciones con antígenos a los cuales se supone que el paciente debe haberse expuesto en su vida. Los más importantes son: PPD, Candidina, Tricofitina, vari-

dasa y un inmunógeno no específico phytohemaglutinina. En esta fase, está perdida la respuesta al antígeno homólogo paraco-ccidioidina. En la tercera etapa se pierde la capacidad de blastogénesis a los linfocitos T *in vitro*, frente a innumógenos inespecíficos como la Phytohemaglutinina y Concanavalina A. Finalmente, el cuarto estadio, todas las pruebas anteriores están negativas y el paciente no es capaz de rechazar ni un aloinjerto de piel.

INMUNIDAD HUMORAL:

La función de defensa de los elementos del sistema inmunitario humoral, no está esclarecida. El sistema responde con anticuerpos a la infección por el *P. brasiliensis*, que a la luz de los conocimientos actuales, no se han revelado con acción protectora 175.

La producción cuantitativa de anticuerpos es buena. Casi siempre existe una relación directa entre la gravedad de la enfermedad y el título de anticuerpos, encontrándose los títulos más altos en casos más severos 5,17,59,82,92,111,152,175,207,218. La tasa de anticuerpos desciende con la mejoría del cuadro, especialmente terapéutica, llegando casi a desaparecer en los individuos considerados curados. De ahí el concepto de "cura serológica", individualizada por Fava Netto 58, que ocurre más tarde que la "cura clínica", y que asegura que el hongo está bajo control o desaparecido. Las recaídas se acompañan de rápida elevación de anticuerpos 5,43,54,60.

Los anticuerpos son básicamente del tipo IgC,. Además de eso, existe gran producción de IgC inespecífica, que puede llegar de 3 a 4 gr. o/o con tenor de proteínas totales de 10 o más gr o/o, como un verdadera gamuapatía 21. Estos altos tenores de IgG, descienden a medida que mejora el cuadro clínico, normalizándose cuando el proceso está controlado, sirviendo esto como parámetro inespecífico de evolución de la enfermedad.

Los niveles de IgM e IgA, se elevan poco y vuelven a los límites normales en corto tiempo 54. Yarzabal 219 demostró concentraciones séricas elevadas de IgE, en los casos más graves, mas su papel biológico todavía no ha sido esclarecido.

Para la detección de anticuerpos anti *P. brasiliensis* se utiliza principalmente las técnicas de fijación de complemento, inmunofluorecencia e inmunodifusión. Estas tres técnicas son prácticamente paralelas en sus resultados existiendo correlación entre ellas 81,82,152,173, 207. La reacción de fijación de complemento es considerada como prueba patrón, para fines de comparación. Sin embargo, por la simplicidad de su ejecución e interpretación de resultados, la técnica de inmunodifusión doble en gel de agar es la recomendada para pequeños laboratorios 111,114. El alto grado de especificidad y sensibilidad, de las tres técnicas, permite sugerir un diagnóstico correcto en alto porcentaje de casos y acompañar con precisión la evolución terapéutica.

CLASIFICACION BIPOLAR DE LA PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

En base a los datos inmunológicos, correlacionando con la gravedad de las lesiones, se ubica la paracoccidioidomycosis dentro de las enfermedades de caracter espectral 5,16,20,151,174, con los dos polos extremos: polo benigno y polo maligno, entre ellos hay estadios intermedios, según la gravedad de las lesiones. Varios autores 88,133,145,154 han caracterizado estas formas polares. Según Barbosa 21 estas son:

**CARACTERIZACION DE LAS FORMAS POLARES DE
PARACOCCIDIOIDOMICOSIS (BARBOSA 1982) 21:**

CARACTERISTICAS	POLO BENIGNO	POLO MALIGNO
Formas clínicas	Localización crónica.	Diseminada, forma infanto—juvenil
Estado general	conservado	afectada
Intradermo - reacción a paracoccidiodina	positiva	negativa
Pruebas de Inmunidad celular	positivas	negativas
Inmunidad humoral (anticuerpos)	escasos	abundantes
Gammaglobulinemia	normal	elevada
Cantidades de hongos en las lesiones	escasa	abundante
Histopatología	granulomas con células gigantes e infiltrados monocitario.	abscesos, exudación predominio de polimorfonucleares, macrófagos

El polo benigno se sitúa en la parte superior del gráfico esquematizado anteriormente y el polo maligno el inferior. Generalmente ocurre que un paciente comienza su enfermedad en los grados superiores y desciende rápido o lentamente hasta llegar a la parte inferior. El proceso puede detenerse con diagnóstico precoz y terapia apropiada.

El paciente E.R. caso F, es un ejemplo de los enfermos próximos al polo benigno y el enfermo V.O., caso E, del polo maligno. Los otros pacientes presentados se sitúan en estadios intermedios.

VÍAS DE DISEMINACIÓN DEL *P. BRASILIENSIS*.

El *P. brasiliensis*, a partir del foco inicial, produce lesiones más amplias por continuidad o por diseminación linfática o hemática. La diseminación linfática ocurre primero y por esta vía el hongo llega a la corriente sanguínea y va a cualquier órgano de la economía 66,154,217.

Frecuentemente aparecen lesiones en la mucosa oral, pulmones, piel, intestino, huesos, hígado y suprarrenales y en los casos generalizados pueden ser afectados casi todos los órganos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Las manifestaciones clínicas de paracoccidiodomicosis son muy variadas, dependen del número y órganos afectados, gravedad de las lesiones, que a su vez se relaciona con el estado inmunitario. Son importantes otros factores como nutrición, alcoholismo crónico y presencia de otras enfermedades.

Los datos de motivo de consulta, tiempo de inicio de enfermedad, localización de las lesiones y otros síntomas, de los 133 enfermos, permiten las siguientes consideraciones:

- 1.- Ochenta y tres (62,4 o/o) pacientes consultaron por úlceras de la boca. Más fueron constatados 105 casos con este tipo de lesión. (78,9 o/o).
- 2.- Ochenta pacientes (60,2 o/o) pensaron que su enfermedad era la apenas demostrable por las lesiones visibles o la sintomatología de ese momento. Cincuenta y tres restantes (39,8 o/o) no relataron sintomatología acompañante.
- 3.- Treinta y tres pacientes (24,8 o/o) consultaron por sintomatología respiratoria. Mientras que 123 (92,4 o/o) presentaron lesiones a nivel pulmonar, radiológica y micológicamente comprobadas. Así en 85 (75,2 o/o) pacientes su compromiso pulmonar no se expresaba sintomatológicamente.

- 4.- De los 20 pacientes con lesiones evidenciables sólo en el pulmón, 13 presentaban hemoptisis (65.00/o) Esta señal, evidente y alarmante, hizo que este grupo lesional buscara atención médica más precozmente, mas, por otro lado, es esta forma de inicio de la enfermedad más se presta a confusión diagnóstica con tuberculosis. Es importante destacar que apenas 3 enfermos estaban en mal estado general, dato de mucha utilidad en el diagnóstico diferencial con la tuberculosis pulmonar.
- 5.- Las lesiones a nivel de ganglios y ulceraciones fueron motivo de consulta en 7 casos (5,2 o/o). En otros casos estuvieron como asociadas a diversas localizaciones.

LESIONES PULMONARES:

Las lesiones pulmonares se presentaron en 123 casos de esta casuística (92,40/o). El comprometimiento pulmonar fue evidenciado por radiografía del tórax y el hallazgo del *P. brasiliensis* en el esputo. En los 10 pacientes que no demostraron lesiones pulmonares, probablemente con un estudio más profundo, especialmente radiológico, se encontrarían manifestaciones incipientes de algunas de ellas.

Las lesiones del pulmón fueron de diversa intensidad y extensión. Algunos pacientes presentaban apenas lesiones, como en los casos B.O. y R.H. (casos B y C). En estos casos se observó en Rayos X, escasas imágenes nodulares, infiltrados tenues y reforzamiento de la trama hilar. Otros pacientes como J.J., P.Z. y V.O. (casos A,D,E) mostraban amplias lesiones que abarcaban más del 50 o/o del parénquima.

La sintomatología respiratoria fué escasa 24,50,69,109, 112,122,178 sorprendía muchas veces, la extensión de las lesiones pulmonares y los pocos síntomas presentes. Cincuenta y tres de los 123 enfermos relataban disnea de poca y mediana in-

tensidad y 31 pacientes presentaban hemoptisis. El enfermo J.J. (caso A) es representativo de esta observación, pues el hallazgo de su lesión fue circunstancial, a pesar de ser extensa, según la radiografía.

En los 20 pacientes con localización exclusivamente pulmonar, hubo hemoptisis en 13 de ellos, señal que apresuró la busca a un médico. La disnea estuvo presente en 15 de ellos. Tos, expectoración y dolor torácico fueron relatados en varias ocasiones. Todos estos síntomas en la mayoría de las veces eran considerados como poco importantes.

El mal estado general se presentó en dos pacientes, dato significativo para el diagnóstico diferencial de esta entidad con la tuberculosis.

Admitimos que muchos de los pacientes con enfermedad diseminada comenzaron con lesión pulmonar, como en el enfermo J.J. (caso A) que el diagnóstico se retrasó por el desconocimiento de parte del médico y por estudio incompleto del esputo

Las imágenes radiológicas del tórax fueron muy variables. Los pacientes presentados demostraban esta variación. No existe un patrón radiológico "patognomónico" de paracoccidioidomicosis (caso G, paciente C.C.). En ciertos casos se puede hablar de imágenes "sugestivas" (caso G). Son aquellas de infiltrados heterogéneos, en los campos medios e inferiores, bilaterales, aspecto algodonoso orientado para las bases, que a partir de los hilios se abre como alas de mariposas 36,77,105,112,121,127, 162,178,198.

LESIONES DE MUCOSA ORAL:

Se presentaron en 105 casos (78,9 o/o) de los 133 pacientes. En 83 (62,4o/o) fue el motivo de consulta, creyendo que su enfermedad se inició con el aparecimiento de ulceraciones. En muchos casos se relató que el proceso se había iniciado después de extracción de una pieza dentaria, herida que no cicatrizó y que progresó, a pesar de diversos tratamientos, como en el paciente E.R. (caso F).

Las lesiones de la boca se localizaron en las encías, carrillos, paladar blando, suelo de la boca, úvula, pilares de las amígdalas. En ocasiones invadían prácticamente toda la mucosa oral, pared posterior de la rinofarínge y piel de labios y nariz.

El aspecto de las lesiones era granulomatoso, moriforme, fácilmente sangrante y dolorosa. La profundidad era variable desde superficiales hasta lesiones con pérdida de sustancia 36,50,88 108,119,122,178,202.

En el paciente E.R., la úlcera con 6 años de evolución, tenía aspecto crateriforme, bordes regulares, elevados, fondo limpio, no granulomatoso, poco doloroso y no sangrante. Este aspecto con señales de benignidad, era diferente de la otra úlcera del mismo paciente, de aparecimiento reciente, con características similares a las descritas como propias de paracoccidiodomycosis. Esto sugiere que la úlcera inicial fue la lesión primaria de inoculación.

LESION DE PIEL:

Se presentaron en 25 pacientes. Siempre fueron manifestaciones de diseminación y se localizaron en diferentes partes del cuerpo. El aspecto era diverso, se observó mas comunmente lesiones de tipo granulomatoso, de bordes irregulares, con varios ta-

maños y poco dolorosas. Se encontró también de tipo microabscesos, cóstrosas o como las del paciente R.H. (caso H), úlcero verrucosas 39,122,202.

Las lesiones más graves y frecuentes fueron las de labios y nariz, por la amplia destrucción que producían. Contratamente en fase tardía, la cicatrización es con secuelas deformantes graves 150.

LESIONES DE GANGLIOS LINFATICOS:

Treinta y cuatro pacientes presentaron lesiones — en los ganglios. Se ha constatado que el *P. brasiliensis* posee gran predilección por este tejido 151,154,161. Creemos entonces que este dato no corresponde a la realidad, pues las lesiones reportadas se refiere apenas a ganglios superficiales y visibles.

El aspecto de los ganglios afectados es variable. Aparecen como pequeños infartamientos duros y móviles hasta grandes ganglios abscedados, con apreciable cantidad de pus. No es nada raro obtener 6 a 10cc. de pus de un ganglio como del paciente V.0. (caso E). Pocas veces ocurre fistulización espontánea.

LESIONES EN OTROS ORGANOS:

En esta casuística fueron pocas las manifestaciones clínicas y los hallazgos de lesiones en intestino, hígado, bazo, huesos y otros órganos. Este hecho ocurre talvés por falta de busca sistemática de lesiones en estos órganos. Poco se piensa en esta enfermedad en el diagnóstico diferencial, en las áreas de gastroenterología y traumatología.

Especial énfasis se debe dar a la búsqueda de lesiones intestinales, por su probable alta frecuencia asintomática. Su presentación es particularmente grave en personas antes de 30 años de edad, con curso rápido y alta tasa de mortalidad 20, 22,100,129.

ASOCIACION DE PARACOCCIDIOIDOMICOSIS CON TUBERCULOSIS:

La asociación de estas dos entidades es frecuente 36,65, 105,123,162,174. Según Del Negro 56 la frecuencia de esta asociación en su experiencia es de 10 a 12 o/o. Cita cifras extremas de varios autores entre 5,4 y 21,4 o/o.

Imposible saber cual ocurre primero, pues las dos son capaces de producir inmunodepresión y tornar activo al proceso secundario. Lo importante es considerar siempre esta posibilidad de asociación y, en todo caso de paracoccidioidomycosis, investigar cuidadosamente tuberculosis.

Estos pacientes tienen muchos problemas especialmente de tipo terapéutico, por la depresión del sistema inmunitario.

En todos los enfermos de esta casuística la posibilidad de asociación estuvo siempre presente. Se encontró ocho casos de tuberculosis pulmonar (6.0 o/o), 7 activos y 1 inactivo (Paciente F.C. Caso 1).

ASOCIACION DE PARACOCCIDIOIDOMICOSIS CON OTROS PROCESOS:

En la literatura revisada por Del Negro 56, existe reportes de casos de *P. brasiliensis* en asociación con esporotricosis, cromomycosis, enfermedad de Hodgkin, leishmaniasis, hanseniasis, schistosomiasis, carcinomas varios, moniliasis, histoplasmosis, tripanosomiasis americana, sífilis, criptococosis.

El paciente J.R. (caso J) demuestra las reactivaciones endógenas de procesos infecciosos que ocurren en una persona inmunodeprimida. La asociación de paracoccidioidomycosis, histo



plasmosis, tuberculosis, infección por Pseudomonas y carcinoma epidermoide es poco frecuente. Se cree que este es uno de los pocos relatos de cinco enfermedades en un mismo paciente, diagnosticadas en vida.

TRATAMIENTO:

Los aspectos terapéuticos no es tema de discusión en esta tesis, mas dada su importancia merecen citarse ciertas consideraciones. Poco es lo que se puede ofrecer a estos pacientes en el Ecuador. La Anfotericina B, de uso limitado por alta toxicidad, no se encuentra facilmente en el país y, cuando eventualmente existe, el alto costo la hace inalcanzable para los enfermos de pocos recursos.

El tratamiento disponible es a base de sulfas. Barbosa 23 recomienda la asociación trimetropin sulfa como terapia de primera linea. Los resultados por lo general son buenos. El alto costo y el tiempo prolongado de su administración induce al abandono de la terapéutica y, en ocasiones, la resistencia del hongo a la sulfa, causa serias recaídas. Pocos son los enfermos que pueden seguir un régimen de 2 años, como el mínimo aconsejable. Sería deseable que instituciones hospitalarias provean el medicamento en cantidades y tiempo suficiente.

El Ketocozazol es la droga que ofrece resultados promisorios. Los resultados de Restrepo 180, Negroni 153,155, Del Negro 57 y Lazo et. al 97 demuestran su eficacia, facilidad de administración oral, baja toxicidad en períodos prolongados y rápida acción. Recientemente liberada al comercio, el precio de ketoconazol será un factor limitante muy importante. *

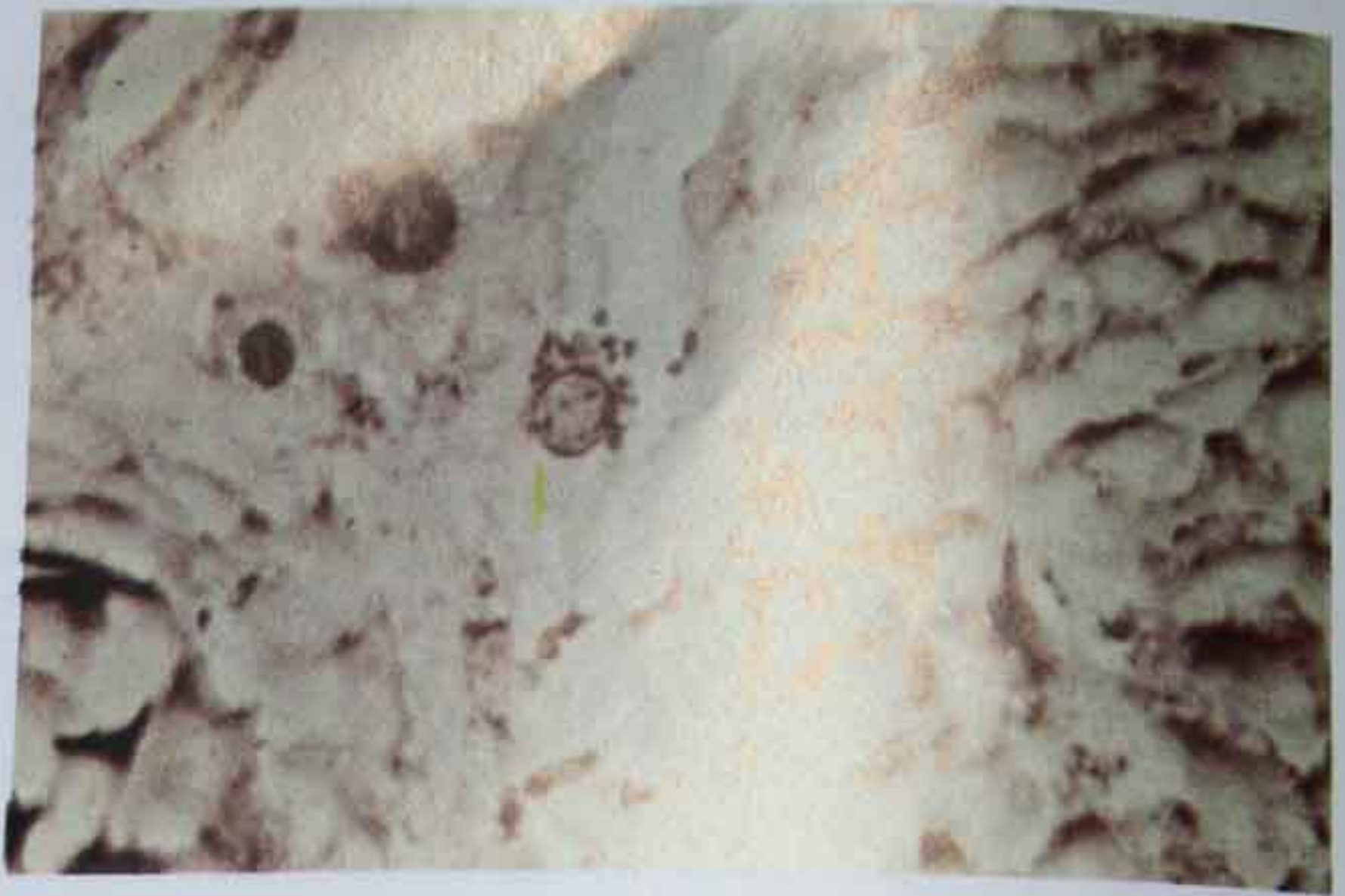
*Por razones de espacio se ha omitido la extensa bibliografía que acompañaba a este artículo.



1



2



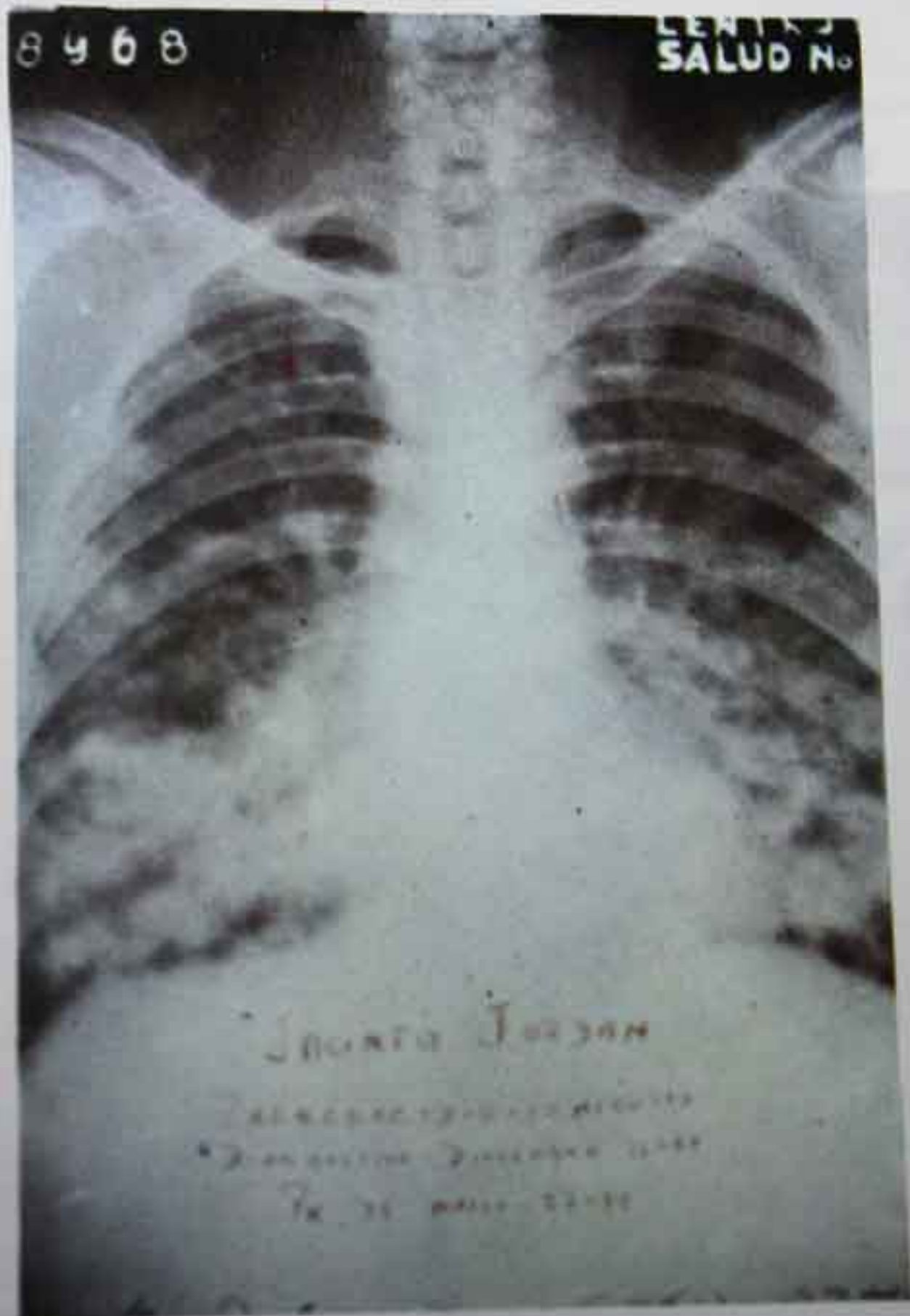
3



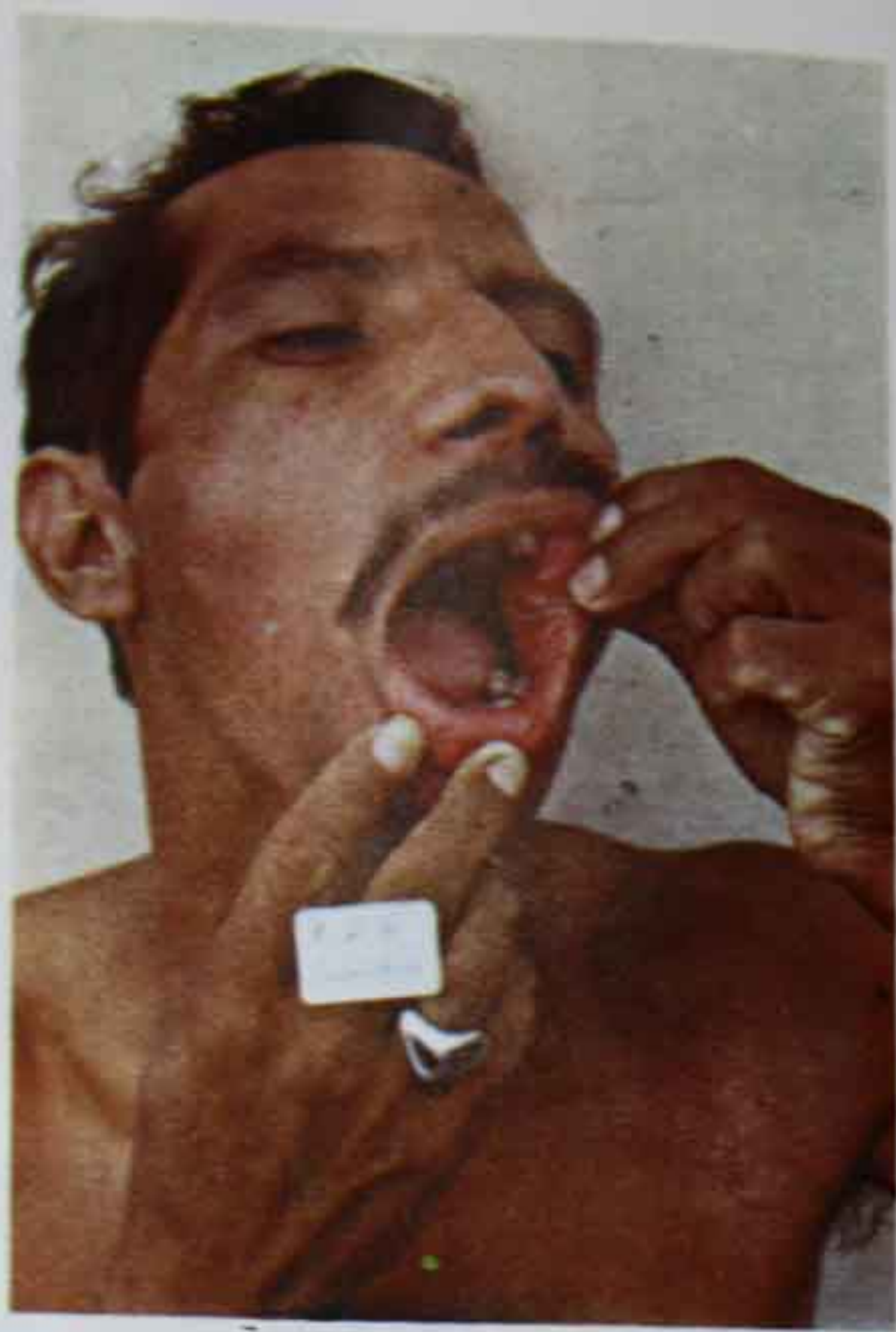
4



5



6



7



9

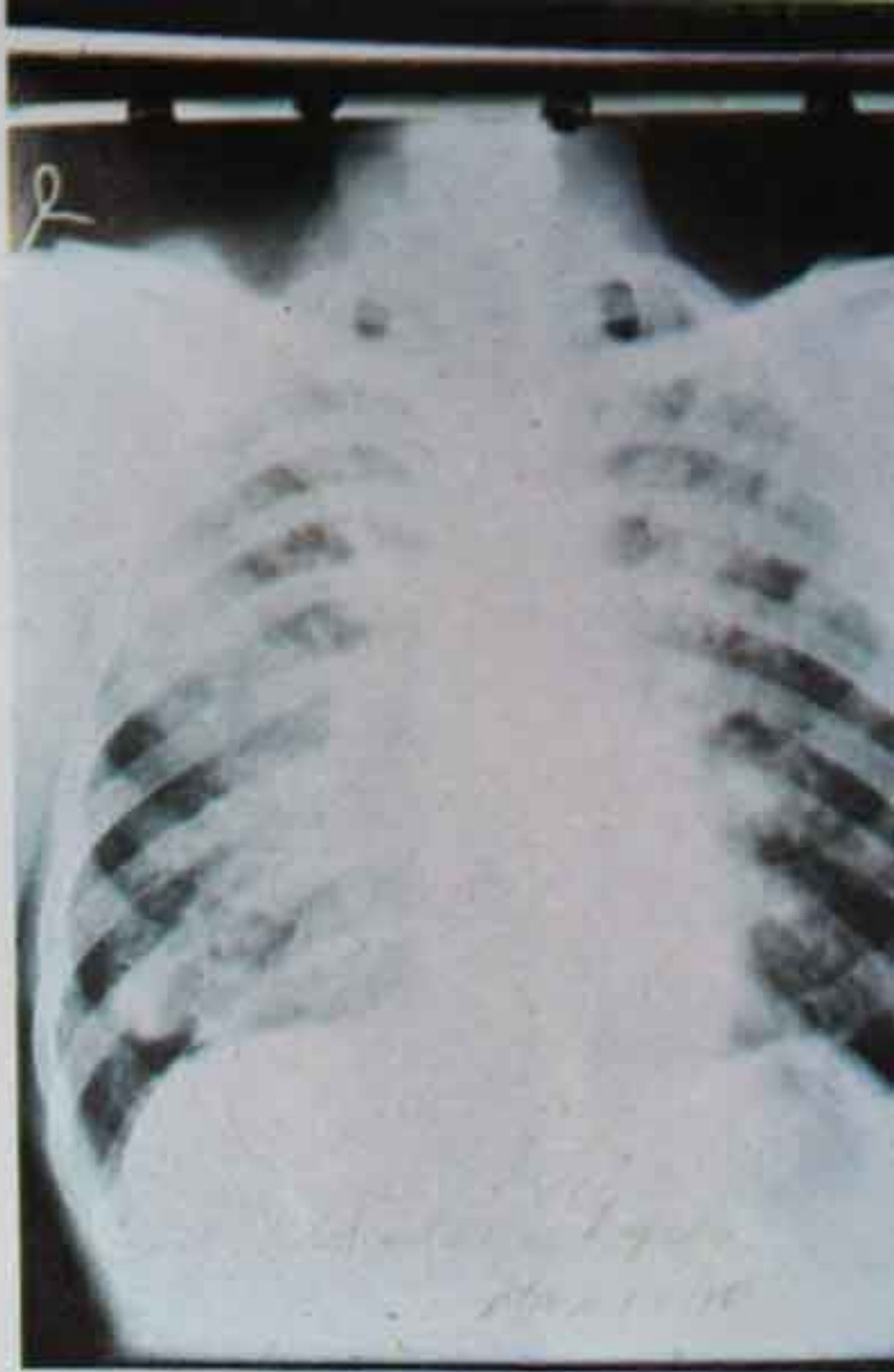




11



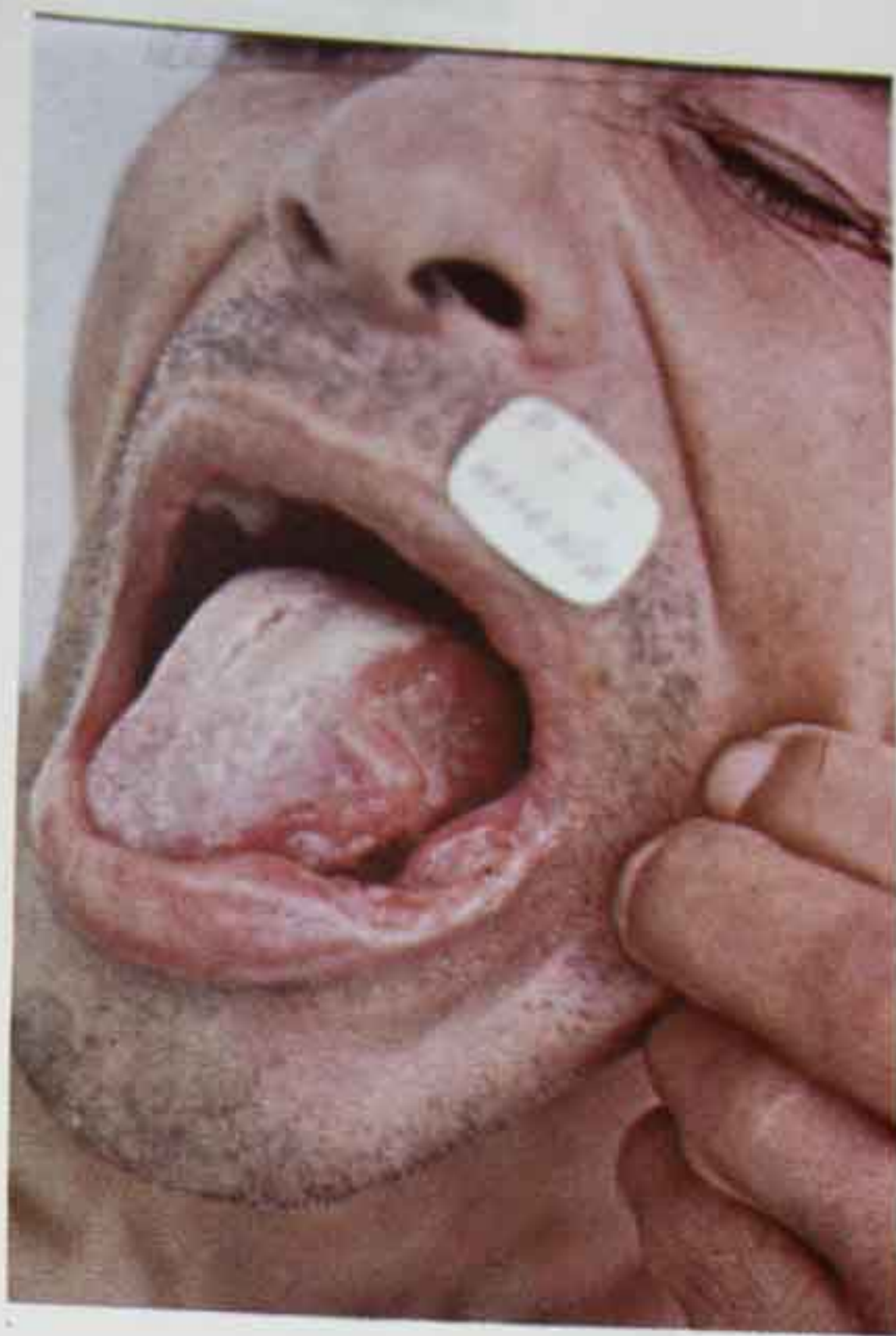
12



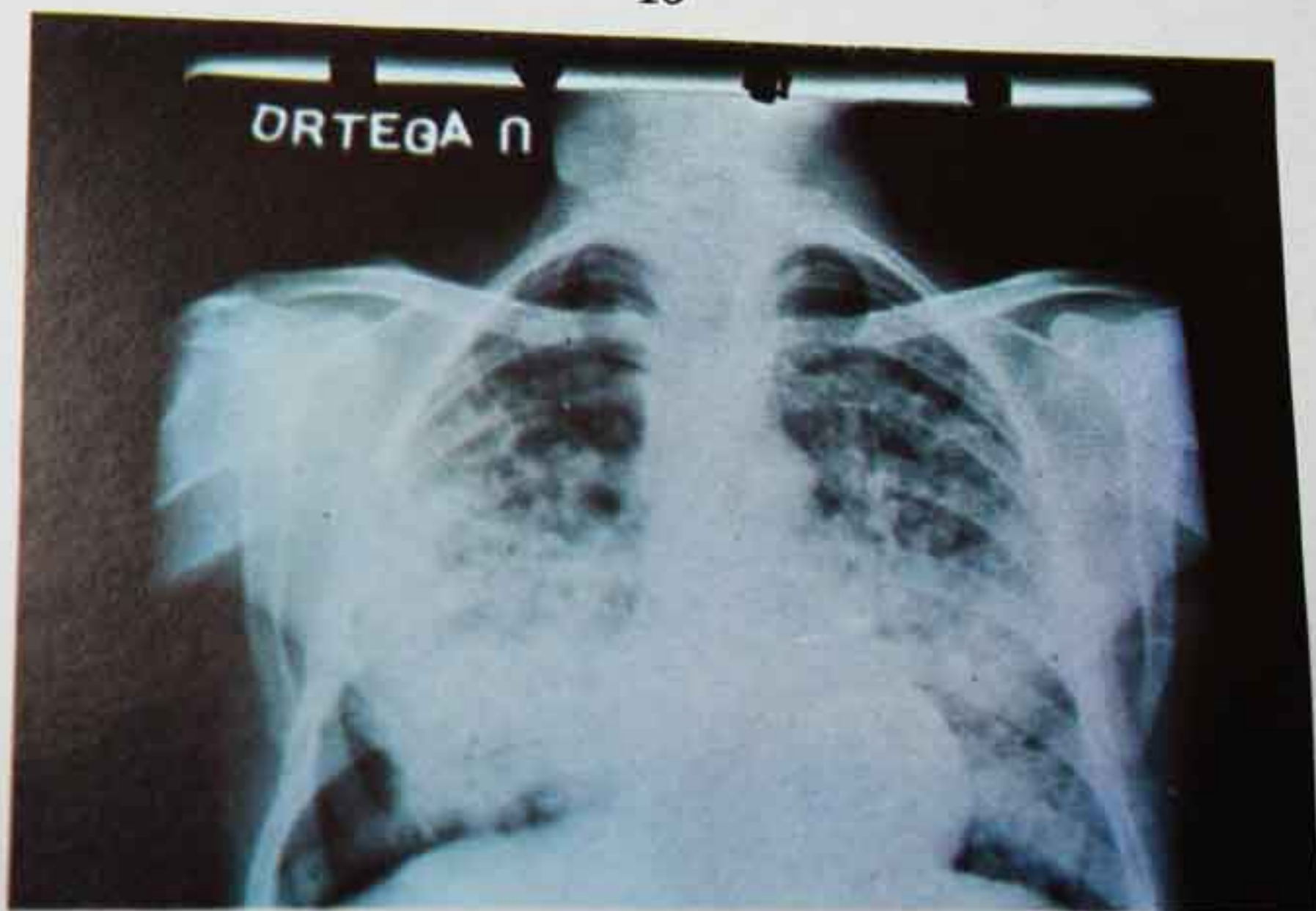
13



14



15



16



17



18



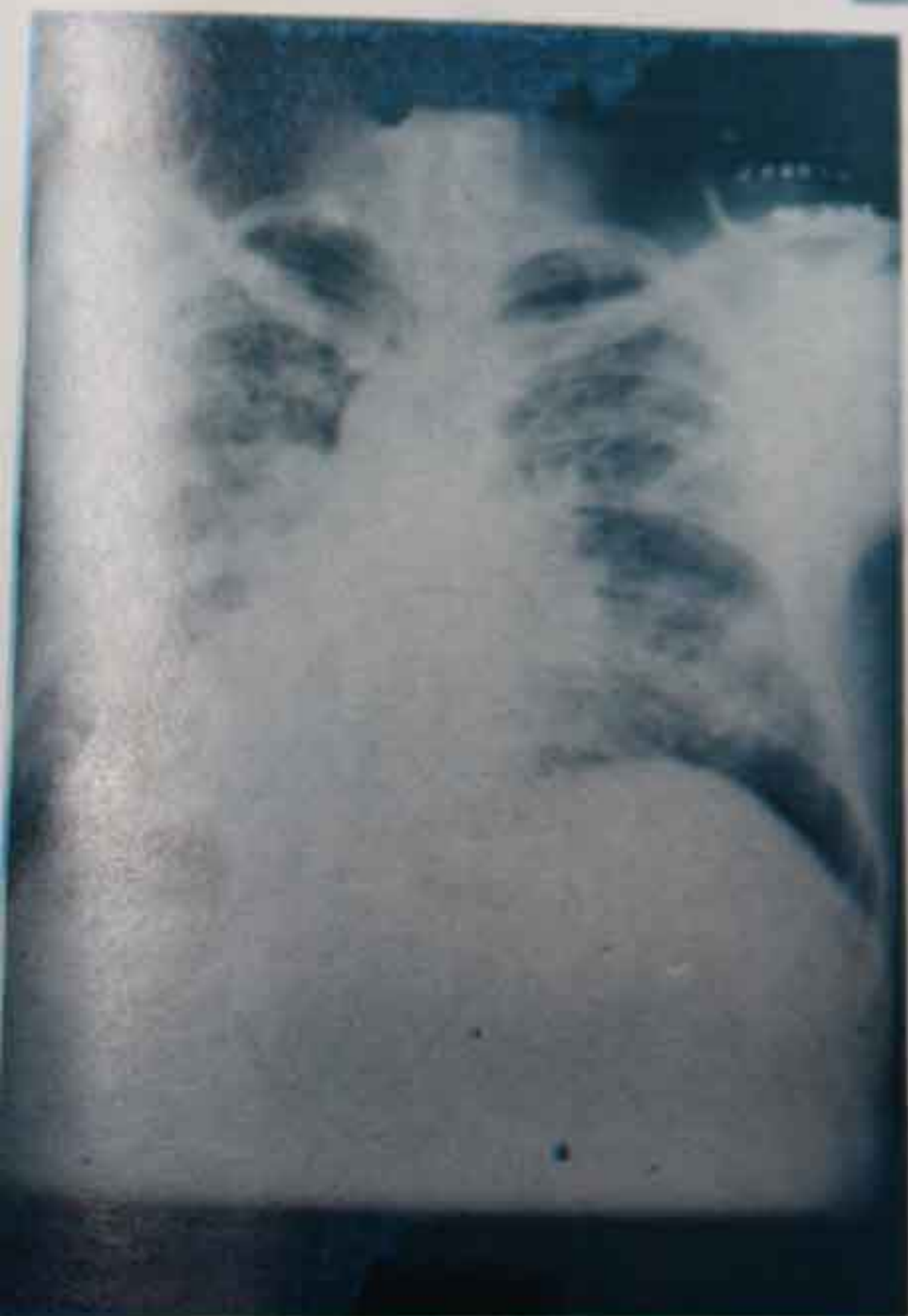
19



20



21



22



23



24



25



26



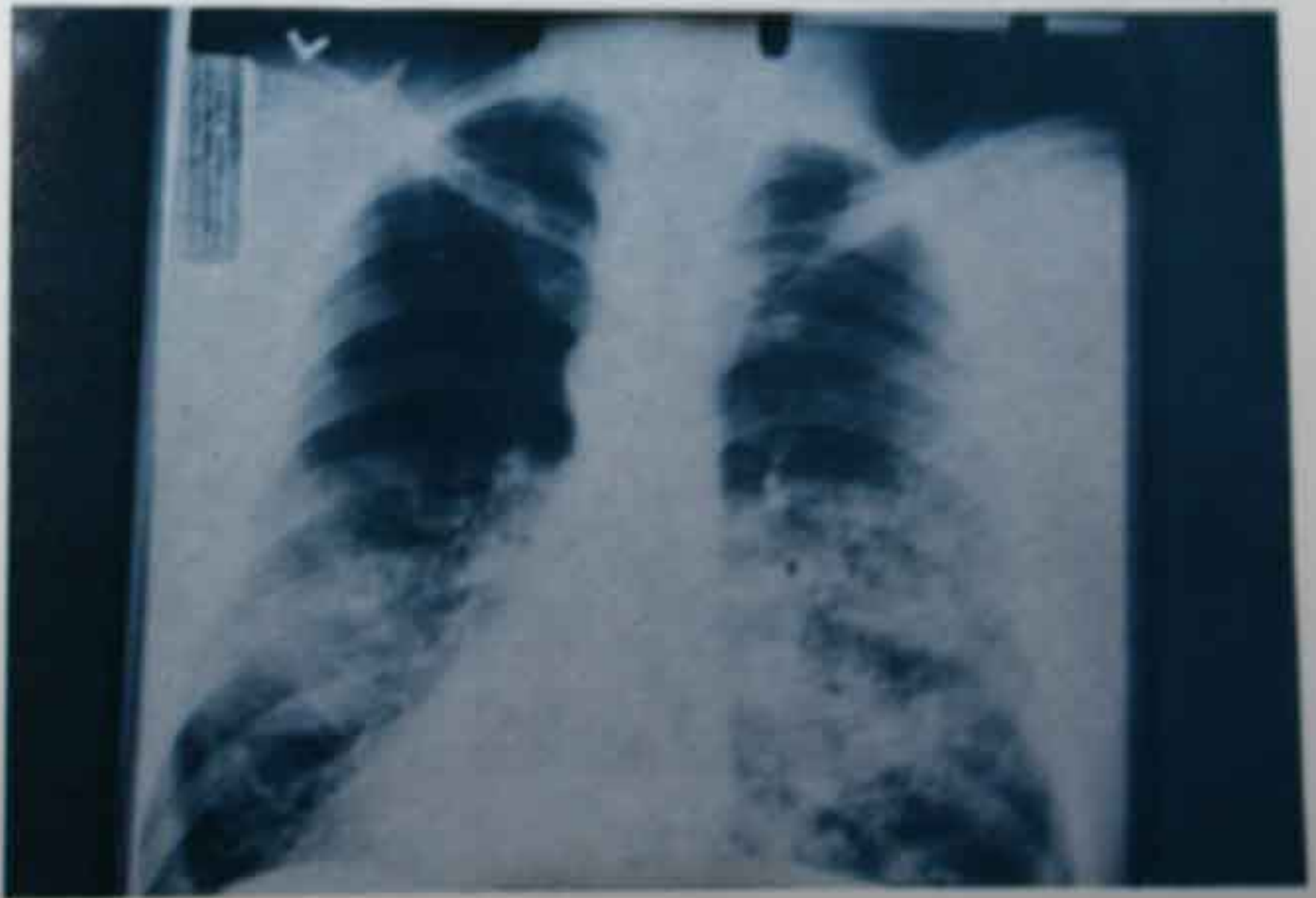
27



28



29



30



31



32



Contribución de la Auditoría Operacional al Sector Empresarial Público y Privado

Por José Gutiérrez de la Cruz

La presente revista de la Auditoría Interna, al estar dirigida hacia la Gerencia y alta Dirección, se concentra en proporcionar el grado de independencia de los auditores operacionales. José T. Cruz.

Una experiencia, otros conocimientos que permiten el mejoramiento continuo.

El mundo empresarial de hoy, está caracterizado por un período de incertidumbre y cambio tanto experimentado en la industria. El cambio y movimiento, se encuentran por doquier, algo que tiene su origen en las empresas que buscan disminuir costos, mejorar servicios, mejor administración y mayor productividad en los negocios. Para lograr sus objetivos las empresas modernas han desarrollado grupos profesionales de asesores (staff) provenientes de las distintas disciplinas científicas. Estos grupos asesores, por medio de algunas técnicas, han permitido a la alta Dirección comprender totalmente los factores que afectan sus negocios y por lo tanto a mejorar la toma de decisiones empresariales. Uno de estos grupos de asesores profesionales, lo constituye la Auditoría Interna.

ADMINISTRACION