

Aspectos Clínicos-Epidemiológicos de la Paracoccidioidomicosis en Venezuela: Revisión de 268 casos.

Dr. Ignazio Taronna*

Dr. Alessandro Incerto**

Dra. Sofía Mata***

Dr. Romano Masi****

Dra. María Eugenia Reymundez*****

Dr. Antonio Iannelli*****

RESUMEN

Analizamos algunas variables clínico-epidemiológicas de la paracoccidioidomicosis en Venezuela como: sexo, edad, procedencia por estado, ocupación, hábitos psicobiológicos, clínica, diagnóstico y evolución de la enfermedad. Se realizó un estudio retrospectivo y multicéntrico revisando las historias clínicas de 311 casos con diagnósticos de paracoccidioidomicosis, archivada en los hospitales de las zonas endémicas del país, durante el decenio 1979 - 1989. Del total de historias evaluadas, 43 fueron descartadas debido a que no hubo un diagnóstico de certeza de la enfermedad. Se encontró una relación hombre/mujer de 11: 1. El pico de mayor prevalencia fue entre el quinto y sexto decenio de la vida. La forma mixta fue la más frecuente en 147 casos. El largo período de incubación de la enfermedad explica el pico de prevalencia por edad. Se han implicado a los estrógenos como factor de resistencia en las mujeres en desarrollar la enfermedad junto con su menor exposición al hongo. Queda la interrogante de si la enfermedad se adquiere en el campo ya que más de la mitad de los casos tenía ocupaciones citadinas. Es frecuente en adultos y rara en niños, siendo crónica (pulmonar y/o muco-cutánea u otras localizaciones) y aguda/disseminada (fiebre, hepato-esplenomegalia, síndrome adenomegálico), respectivamente.

ABSTRACT

We analyzed several aspects of Paracoccidioidomycosis in Venezuela evaluating diverse clinical-epidemiological variables, such as: sex, age, source by states, occupation, psychobiological habits, clinical diagnostic and illness evolution. A retrospective and multicentered study was performed revising 311 cases of clinical histories with diagnostic of Paracoccidioidomycosis filed in the endemic zones hospitals of the country, during the decade of 1979 - 1989. Of 311 evaluated histories, 43 were discarded due to a lack of diagnostic certainty of the illness. The male/female ratio was 11/1. The major peak prevalence was between the fifth and sixth life decade. The mixed form was the most frequent in 147 cases. The long period of incubation of the disorder

explain the prevalence peak by age. Estrogens has been implicated as a resistance factor in women to contract the illness, together with less exposure to the fungus. An interrogation point is left open as to whether the illness is contracted in the country, since more than half of the cases had city occupation. It is frequent in adults and rare in children, being chronic (pulmonary and mucous-cutaneous or localized elsewhere) and acute-disseminated, respectively.

PALABRAS CLAVE

Paracoccidioidomicosis - Epidemiología de la paracoccidioidomicosis.

*Médico Residente del Hospital Privado Centro Médico de Caracas

**Médico Residente de Cirugía del Hospital Guaremas-Guatire M.S.A.S.

***Instructora por Concurso de la Cátedra de Microbiología, departamento de micología. Instituto de Medicina Tropical. U.C.V.

****Médico Residente de Cirugía. Hospital Municipal Médico Quirúrgico "Dr. Ricardo González".

*****Médico Interno. Hospital "Dr. Domingo Luciani" I.V.S.S.

*****Médico rural. Centro de Salud de Río Chico. M.S.A.S. Instituto de Medicina Tropical "Dr. Félix Pifano". Departamento de Micología. Universidad Central de Venezuela.

INTRODUCCION

La Paracoccidioidomicosis Brasiliensis es una enfermedad granulomatosa progresiva, casi siempre crónica. Afecta a los hombres con mayor frecuencia que a las mujeres en una proporción de 13:1, (15) y se piensa que los estrógenos, al inhibir la conversión de conidias a levaduras del Paracoccidioides brasiliensis, podrían intervenir para hacer más resistente a la mujer (35,40).

La enfermedad es común en los adultos y rara en los niños con su máximo pico de prevalencia entre 40 y 50 años de edad. (19,38) En niños generalmente se manifiesta en forma aguda y disseminada.

Esta micosis está restringida a un solo continente. Se le encuentra distribuida en Centro y Sur-América, en donde el

mayor número de casos reportados fue en Brasil, Venezuela y Colombia, respectivamente. (14, 15, 17, 18,20,23,32,34).

En Venezuela las áreas de mayor incidencia están localizadas en los Estados Aragua, Carabobo, Miranda, Dtto. Federal, Monagas, Táchira, Trujillo, Falcón, Bolívar, Barinas y Lara, sin embargo la enfermedad no presenta una distribución geográfica homogénea en dichos estados.

A pesar de ser conocidos los factores climáticos determinantes de la extensión del área endémica de ésta micosis, aún no ha sido posible la distribución precisa. Esto es debido a que los estudios realizados, en relación a la ecología del *P. brasiliensis* no son concluyentes, sin embargo la delimitación de las áreas endémicas se puede determinar mediante el estudio de sensibilidad intradérmica a la paracoccidioidina.(5).

Aún cuando este hongo ha sido aislado del suelo (1,10,16,27), de comida para perro contaminada con el hongo (12) y del contenido intestinal de murciélago, estos aislamientos han sido esporádicos (15). Por otra parte no se han observado infecciones naturales en animales. Borelli (6) sugiere la posible existencia de un animal heterotermo nativo del área endémica, que serviría como reservorio del hongo y presume que éste tiene un microhábitad externo en el suelo, lo cual no ha sido demostrado. El mismo autor (7) creó el concepto de "reservárea" que se define como: "los lugares donde existen y actúan los factores que condicionan la infección", o sea las áreas donde los individuos se infectan. Estas reserváreas estarían delimitadas por factores ligados al ecosistema tales como: altitud, temperatura, pluviosidad, características del suelo y la vegetación.

No se sabe a ciencia cierta, cual es la puerta de entrada del hongo en el humano. Anteriormente se pensaba que era a través de las mucosas nasales, bucales y/o anorrectales; sin embargo no existen evidencias suficientes que respalden esto. Actualmente se sugiere como puerta de entrada a la inhalación de esporas, lo cual se traduciría en una infección pulmonar primaria seguida o no de diseminación (15,22,24,33). Además de esta vía como puerta de entrada, existen algunas publicaciones sobre penetración del hongo por vía cutánea a expensas de un traumatismo (3).

En Venezuela se desconoce la prevalencia exacta de esta micosis sistémica, ya que no es de denuncia obligatoria y por lo tanto existe un sub-registro, aunado al hecho de que muchos pacientes con Paracoccidioidomicosis son diagnosticados y tratados erróneamente como Tuberculosis pulmonar (15). Tomando en cuenta éstos argumentos, realizamos un estudio retrospectivo y multicéntrico, revisando las historias clínicas con diagnóstico de egreso de Paracoccidioidomicosis de los principales hospitales ubicados en las zonas endémicas del país, con la finalidad de realizar un análisis clínico-epidemiológico de esta enfermedad en Venezuela.

MATERIALES Y METODOS

Se elaboró un cuestionario de recolección de datos, utilizando como fuente de información primaria las historias clínicas con diagnóstico de egreso de Paracoccidioidomicosis, archivadas en los hospitales de las zonas endémicas de Venezuela, revisando el decenio comprendido entre 1979-1989.

Las variables estudiadas fueron: sexo, edad, procedencia por Estados, ocupación, hábitos psicobiológicos, aspectos clínicos, métodos, diagnósticos y evolución de la enfermedad.

Los criterios de inclusión fueron: 1) Todo paciente con diagnóstico etiológico de Paracoccidioidomicosis sea por biopsia de las lesiones y/o examen directo de esputo o secreciones. 2) Aquellos pacientes con clínica sugestiva de la enfermedad y/o pruebas serológicas específicas positivas, que a pesar de no haberse aislado el hongo, evolucionaron satisfactoriamente al tratamiento específico.

Los resultados obtenidos fueron analizados mediante porcentaje y proporciones, siendo presentados en gráficos y tablas.

RESULTADOS

De 311 historias evaluadas, 43 fueron descartadas debido a que no hubo un diagnóstico de la enfermedad y la evolución al tratamiento específico fue difícil de precisar.

De 268 pacientes, 264 (91,8%) pertenecían al sexo masculino y 22 (8,2%) al femenino, en una proporción de 11 a 10. La prevalencia fue baja en pacientes con menos de 19 años (3%) y máxima entre los 40 y 59 años (51,9%). 57 casos (21,3%) eran mayores de 60 años.

Los Estados venezolanos de donde más frecuentemente provenían los casos analizados fueron: Miranda, Aragua, Monagas, Distrito Federal y Lara, respectivamente.

Estas zonas tienen una altitud sobre el nivel del mar entre 500 - 1.500 mts., con una pluviosidad media anual de 800 - 1.300 mm., una Temperatura media anual de 22 a 24 grados C y un pH ácido del suelo.

En cuanto a la ocupación, 118 pacientes (44%) eran agricultores y 140 (52,2%) tenían otras ocupaciones.

Evaluamos los hábitos psicobiológicos pensando en relacionar el mascar chimó u otras hojas y tallos, a nivel de agricultores, como probable fuente de infección por contacto con el hongo, pero esto fue mal interrogado en las historias revisadas. Más de la mitad de la muestra tenían hábitos tabáquicos y alcoholismo acentuados.

La forma mixta de la enfermedad, que incluye manifestaciones muco-cutáneas y/o pulmonares con o sin otras localizaciones asociadas, fue la más frecuente en 147 casos (55%). En 10 casos con afectación única del sistema retículoendotelial, hubo 5 con edades menores de 7 años, los cuales tenían síndrome adenomegálico, fiebre, pérdida de peso, masa abdo-

minal y hepato-esplenomegalia. Según la literatura, ésta es la forma clínica de presentación más frecuente en infantes (21).

En 24 pacientes encontramos lesiones poco frecuentes: sistema nervioso central, glándulas suprarrenales (demostrado por insuficiencia suprarrenal clínica y/o necropsia), hueso, articulaciones, globo ocular, cuello uterino, testículos y recto. En 15 casos (5.6%) se encontró la tuberculosis pulmonar como enfermedad concomitante.

Las lesiones de piel y/o mucosas aumentan su frecuencia con la edad, mientras que con las del sistema retículo-endotelial ocurre todo lo contrario, observándose una afectación del 100% de los casos en menores de 25 años. Las lesiones pulmonares se distribuyen similar a la curva de las mucocutáneas.

De 253 biopsias de las lesiones y/o exámenes directos de secreciones, 159 casos (63%) fueron positivos y 29 (12%) negativos. El resto no se encontró en las historias. El diagnóstico serológico se hizo por diferentes métodos (fijación de complemento, inmunodifusión en gel e inmunoelectroforesis), siendo útil en aquellos casos donde no se pudo aislar el hongo para iniciar un tratamiento precoz.

219 casos (81.7%) evolucionaron satisfactoriamente al tratamiento específico, mientras que solamente 11 pacientes fallecieron (4.1%). En el resto no pudo precisarse la evolución.

DISCUSION

Datos obtenidos por un buen número de autores, indican que la enfermedad afecta a los hombres con mayor frecuencia que a las mujeres, en una proporción de 13 a 1(15). Esta observación se confirmó en el presente trabajo.

Suponiendo que el micro-hábitat del hongo se encuentra en el suelo, ésta diferencia en cuanto al sexo podría explicarse por el mayor contacto que tienen los hombres con la tierra al realizar sus labores agrícolas en el medio rural, en donde la enfermedad parece ser más frecuente (17). Sin embargo, esto no parece ser tan valedero, ya que las mujeres también desempeñan labores agrícolas en el medio rural.

Restrepo demostró en un estudio de sensibilidad intradérmica a la paracoccidioidina en una población colombiana, que no hay diferencia significativa en la incidencia de reacciones positivas según el sexo, por lo que entra en juego varios factores (36).

Estudios "in vitro" han demostrado que los estrógenos inhiben la transformación de micelio y conidia a levadura del *P. brasiliensis* (35,40) y esto probablemente tenga que ver con cierta resistencia en contraer la enfermedad en las mujeres. Esta inhibición pudiera "in vivo" reducir la propagación del inóculo inhalado inicial, aumentando la capacidad del huésped a prevenir la progresión de la infección y/o desarrollar una respuesta inmune adecuada (35).

La enfermedad es común en los adultos y rara en los niños. Hay reportes que indican que la frecuencia por grupos etarios es baja en menores de 10 años y alta entre los 40 y 50 años de edad, en países endémicos (15). Nosotros obtuvimos la mayor prevalencia (52%) entre los 40 y 59 años de edad y solamente encontramos 5 casos en menores de 10 años.

Esta peculiar distribución podría explicarse por: 1) la naturaleza reconocidamente crónica de la enfermedad así como su prolongado periodo de latencia; 2) la menor exposición de los niños al hongo y 3) las pruebas de sensibilidad cutánea a la paracoccidioidina tienden a ser positivas con la edad.

Según la procedencia por Estados endémicos en Venezuela, en promedio, las características fisiográficas y climatológicas se corresponden con las consideradas favorables para la adquisición de la enfermedad (36).

Originalmente se creyó que la enfermedad estaba restringida a los trabajadores del campo, sin embargo Giraldo y Restrepo (13,15) señalaban la presencia de esta micosis en habitantes del área urbana con ocupaciones ciudadanas, tales como: comerciantes, estudiantes, albañiles, mecánicos, trabajadores de industrias, administradores, obreros, etc. Reafirmando esto se obtuvo que en un 52% de los casos evaluados tenían ocupaciones ciudadanas. Nos fue difícil precisar, por falta de información de las historias clínicas revisadas, si éstas personas desempeñaron en algún momento de sus vidas labores agrícolas. La falta de conocimiento sobre el hábitat natural del hongo impide dar una respuesta categórica sobre el tema y queda la interrogante de si realmente la enfermedad se adquiere solamente en el campo.

En cuanto a los hábitos psicobiológicos, sugerimos interrogar el mascar chimó u otras hojas de tallos en aquellos casos sospechosos o que tengan la enfermedad, con la idea de relacionar lesiones oro-faríngeas y el posible contacto directo del hongo con éstas mucosas. Esto surge debido a que se han reportado 4 casos infectados por contacto directo cutáneo con el hongo (3).

En éste estudio, clínicamente la forma mixta de la enfermedad fue la más frecuente (55%). Actualmente, la tendencia de muchos autores acerca de la petogenia de la enfermedad es defender la vía inhalatoria como puerta de entrada del hongo en el humano, lo cual se traduciría en una lesión pulmonar primaria seguida o no de diseminación. A pesar de haber encontrado 51 casos (19%) únicamente con lesiones mucocutáneas sin afectación pulmonar (ni clínica ni radiológica), Restrepo et al (37) demostraron afectación pulmonar asintomática o sub-clínica en pacientes infanto-juveniles, aislando el hongo en secreciones bronquiales y esputo. Además Angulo y Ortega (4) observaron afectación pulmonar en el 100% de pacientes autopsiados por esta entidad y se han

visto pacientes que desarrollan paracoccidioidomicosis pulmonar al recibir tratamiento inmunosupresivo. Estos argumentos que evidencian una lesión pulmonar primaria ponen en duda la existencia de una localización muco-cutánea pura. Recientemente, varias publicaciones han informado acerca de pacientes con regresión espontánea de lesiones pulmonares (22).

El haber encontrado 61 casos sólo con lesiones pulmonares, apoya a la vía inhalatoria como puerta de entrada del hongo en el huésped.

Minguetti y Madalozzo reportaron un caso de paracoccidioidomicosis cerebral diagnosticado por TAC, demostrando el *P. brasiliensis* en las lesiones muco-cutáneas ulceradas (28). Hasta el año 1962 solamente se habían reportado 28 casos con compromiso del sistema nervioso central, y varios casos aislados han sido diagnosticados en la últimas dos décadas.

En esta revisión se encontraron 9 casos, los cuales fueron diagnosticados por estudios serológicos positivos en el líquido céfalo-raquídeo y hallazgo microscópico del *P. brasiliensis* en las lesiones ulcerativas.

Estudios de autopsia reportan afectación de las glándulas suprarrenales en un 85-90% de los casos. El hongo produce lesiones granulomatosas con o sin micro-abscesos de naturaleza supurativas o caseosa, pudiendo comprometer a una o ambas glándulas (usualmente comienza de forma asimétrica). Esto puede diagnosticarse con ultrasonografía y/o TAC, cuya combinación aumenta la sensibilidad en un 85% (41).

Estos autores demostraron la falta de correlación entre la respuesta de las glándulas a la estimulación con ACTH (medición de cortisol en suero u orina) y los cambios morfológicos en las adrenales, revelados por TAC y ultrasonido. El bajo número de casos encontrados con afectación de las glándulas suprarrenales podría explicarse por no haberse practicado estos métodos diagnósticos a todos los pacientes de la casuística.

Otras localizaciones raras de la enfermedad tales como: articular/óseo, globo ocular, cuello uterino, testículo y tracto gastrointestinal que encontramos, han sido reportados por otros autores (8,9,26,29,39).

El 100% de los casos menores de 25 años tenían afectación del sistema retículo-endotelial y en muy bajo porcentaje se veía afectado el pulmón. Giraldo et al.(13) obtuvieron resultados similares, exceptuando las manifestaciones pulmonares que se presentaron en todos los grupos etarios. Esta diferencia podría explicarse por la existencia de infección pulmonar subclínica no diagnosticada en edades tempranas (37).

El diagnóstico etiológico de la enfermedad debe hacerse en lo posible, sin embargo en los casos con afectación pulmonar u otras localizaciones poco frecuentes sin afectación cutánea, el hallazgo del agente causal se hace difícil. En estos casos es de gran ayuda el diagnóstico serológico para iniciar un trata-

miento precoz y evaluar la respuesta terapéutica.

Actualmente, la paracoccidioidomicosis es una micosis sistémica de buen pronóstico cuando se instaura un régimen terapéutico adecuado y un seguimiento del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alborno, M. Isolation of *P. brasiliensis* from rural soil in Venezuela. *Sabouradia*, 9:248-250. 1971.
2. Alborno, M. & Alborno R. Estudio de la sensibilidad específica en residentes de un área endémica a la Paracoccidioidomicosis en Venezuela. *Mycopathologia*. 45:65-69. 1972
3. Alborno, M. & Fuenmayor F. Paracoccidioidomicosis cutánea. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 25 (2): 82-82. 1983.
4. Angulo-Ortega, A. & Pollak, L. Paracoccidioidomycosis In: Baker', R. D.; ed. *The pathological anatomy of the mycoses. Human Infections with fungi, actinomycetes and algae*. Berlin, springer Verlag. p. 507-560 1970.
5. Angulo-Ortega, A. Calcification in paracoccidioidomycosis: Are they the morphological manifestations of sub-clinical infections. In: *Paracoccidioidomycosis. Proc. First. Panamer. Symp. PAHO, Washington. (Scientific Pub Num 254)*. p. 129-133. 1972.
6. Borelli, D. Hipótesis sobre la ecología de la Paracoccidioidomicosis. *Rev. Dermatol. Venez.* 3:130-132. 1963.
7. Borelli, D. Concepto de reservárea. La reducida reservárea de la Paracoccidioidomicosis. *Rev. Dermatol. Venez.* 4:71-77, 1964.
8. Campos, E.P.; Torchio, L.N., Lima, P.R.L.; Gómez, F.C.B.; Feracin, A.C.M.; Shellini, R.C. & Bacchi, C.E. Paracoccidioidomycosis genital femenina, descripción de un caso clínico. *Rev. Inst. med. Trop. Sao Paulo*. 28(1): 56-60. 1986.
9. Cechella, M.S.; Melo, S.I.; Londero, A.T.; Berreto, S.M. & Geirge, A.M. Paracoccidioidomycosis genital masculina. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 24(4): 240-245. 1982.
10. Chaves-Vatista, A.; Shome, S.K. & Santos, F.M. Pathogenicity of *P. brasiliensis* isolated from soil. *Pub. Inst. Micol. Recife*, 3:373-377, 1962.
11. Farinas, L.M.; Hospedales, A.; Torres, E. & Villarreal, J. Estudio de la sensibilidad cutánea a la paracoccidioidina e histoplasmina en la población estudiantil de Caripe y sus alrededores. *Rev. Dermatol. Venezol.* 11:329-334. 1972.
12. Ferreira, M.S.; Freitas L.H., Lacaz, C.; del Negro, M.; de Melo, N.T.; García, N.M.; de Asis, C.M.; Salebian, A. & Heinesvaccari. Isolation and characterization of a paracoccidioides brasiliensis strain from a dogfood probably contaminated with soil in Uberlandia. Brazil. *Journal of Medical and Veterinary Mycology*. 28:253-256. 1990.
13. Giraldo, R.M.D. & Restrepo, A., Pathogenesis of Paracoccidioidomycosis: A model based on the study of 46

patients. *Mycopathologia* 58 (2): 63-70, 1.976.

14. Greer, D.L. & Estrada, D. Dermal sensitivity to paracoccidioidina and histoplasmin in family members of patients with paracoccidioidomycosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 23:87-91, 1.974.

15. Greer, D.L. & Restrepo, A. la epidemiología de la Paracoccidioidomycosis. *Boletín de la Oficina Panamericana Sanitaria.* 82(5): 429-443. 1.977.

16. Grose, E. & Tamsitt, J.R.P. *Brasiliensis* recovered from the intestinal tract of three bats. (*A. lituratus*) in Colombia. *Sabouradia.* 4:124-127. 1.965.

17. Lacaz, C.S. Aspectos clínicos e epidemiológicos das micoses profundas na América do Sul. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 1:150-155, 1.959.

18. Lacaz, C.S. - Compendio de Micología médica. Sao Paulo. Edit. Univ. Sao Paulo, p. 110-135, 1.967.

19. Lacaz, C.S.; Porto E. & Martins, J.E.C. , Paracoccidioidomycosis On: *Micología médica*, séptima edición. Seravia, Sao Paulo. p:189-213, 1.984.

20. Londero, A.T. Aspectos de la blastomycosis sud-americana en Rio Grande do Sul, Brasil, *Tórax* 17:56-60, 1.968.

21. Londero, A.T. Paracoccidioidomycosis in childhood. *Mycopathologia* 82:49-55. 1.983.

22. López, R.C. & Restrepo, A.M. Spontaneous regression of pulmonary paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia* 83:187-189. 1.963.

23. Machado Filho, J. & Miranda, J.L. Consideraciones relativas a blastomycosis sudamericana; evolución, resultados terapéuticos y molestias asociadas en 394 casos. *Hospital Río* 60:375-381. 1.961.

24. Mackinnon, J. Blastomycosis Sud-americana experimental evolutiva por vía pulmonar. *Anales de la Facultad de Medicina.* Montevideo Tomo 44, Núm 3-4. 1.959.

25. Mackinnon, J. E. Geographical Distribution and prevalence of paracoccidioidomycosis. *Proc. Symp: Paracoccidioidomycosis, PAHO Núm. 254.* p. 83-92. 1.972.

26. Martínez, R. & Rossi, M.A. Paracoccidioidomycosis duodenal con sangramento digestivo. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 26(3):160-164. 1.984.

27. Mendelovi, M. & Salferder, K. Intento de aislamiento del *P. brasiliensis* del suelo. *Mycopathologia. Mycol. Appl.* 52:65-70, 1.974.

28. Minguetti, G.M.D. PhD & Madalozzo, L.E. Paracoccidioidial granulomatosis of the brain. *"Arch. Neurol.* 40:100-102, 1.983.

29. Morales, S.M.R.; Poncio, M.R.; Lastorica, J.C.; Barraviera, B., Márquez, S.A. & Kamegasawa A. Paracoccidioidomycosis: Study of six cases with ocular involvement. *Mycopathologia* 102:87-96, 1.988.

30. Muchmore, H.G., Mckown, A.B. & Mork, J.A. Effect of steroid hormones on the growth of *P. brasiliensis*. *Proc.*

Symp. Paracoccidioidomycosis, Paho, Núm. 254. p. 132-141. 1.972.

31. Negrón, P. Estudios sobre la ecología del *P. brasiliensis* en la Argentina. *Tórax.* 17:20-26, 1.968.

32. Pollak, L. & Angulo-Ortega, A. las micosis broncopulmonares en Venezuela., *Tórax.* 16:135-139. 1.967.

33. Restrepo, A. Algunas consideraciones ecológicas sobre Paracoccidioidomycosis en Colombia. *Antioquia médica.* 18 (6): 63-69, 1.968.

34. Restrepo, A. & Robledo, M. Paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis); a study of thirty-nine cases observed in Medellín, Colombia, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 19:68-73, 1.970.

35. Restrepo, A., Salazar, M. E.; Cano, L.; Stover, E.; Feldman, D. & Stevens, D, Estrogens Inhibit mycelium-to-yeast transformation in the fungus paracoccidioides brasiliensis. Implications for resistance of females to Paracoccidioidomycosis. *Infection and Immunity.* 46(2): 346-353. 1.984.

36. Restrepo, A.M. -The ecology of Paracoccidioides brasiliensis: a puzzle still unsolved. *Sabouradia: Journal of Medical and Veterinary Mycology,* 23:323-334. 1.985.

37. Restrepo, A.M.: Trujillo & Gómez, I. Inapparent lung involvement in patients with the sub-acute juvenil type of Paracoccidioidomycosis. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 31(1):18-22. 1.989.

38. Rodríguez, C. & Piñate F. M.-La paracoccidioidomycosis brasiliensis en Venezuela. Estudio de 120 casos. Observaciones clínicas. *Gac. Médica.* 74:101-139, 1.966.

39. Rosario Filho, N.A.; Telles Filho f.Q.; Costa, O. Marinoni L.P. Paracoccidioidomycosis in children with different skeletal involvement. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 27(6):337-340. 1.985.

40. Salazar, M., Restrepo, A. & Stevens, D. Inhibition by estrogens of conidium-to-yeast conversion in the fungus Paracoccidioides brasiliensis. *Infection and Immunity.* 56(3):711-713. 1.988.

41. Tendrich, M.; De Luca, V., Tourinho, E.K.; Wanke, B.; Cuba, J.; Buescu, A.; Vaisman, M.; Pereira, A.A.; El Andere, W. & Waschenberg, B.L. Computed Tomography and ultrasonography of the adrenals gland in Paracoccidioidomycosis. Comparison With cortisol and aldosterone responses to ACTH stimulation. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 44(1):83-92. 1.991.