

Paracoccidioidomicosis en la Provincia de Formosa, Argentina

A. G. TICHELLIO¹, M. MANGIATERRA^{2*}, G. GIUSIANO²

¹Hospital Central Formosa, Formosa; ²Departamento de Micología, Instituto de Medicina Regional, Universidad Nacional del Nordeste. Av. Las Heras 727 (3500) Resistencia, Chaco, Argentina.

*Correspondencia. E-mail: magmangi@yahoo.com

RESUMEN

Durante 2 años, en un estudio de corte trasversal, se estudiaron los pacientes con síntomas compatibles con paracoccidioidomicosis (PCM) que concurrieron al Hospital Central de Formosa. Se seleccionaron 335 enfermos, de los cuales 264 eran varones y 71 mujeres, con edades comprendidas entre los 25 y los 79 años. Se hizo diagnóstico de PCM en 24 pacientes, obteniéndose una prevalencia de 7,16%. Hubo un solo caso femenino. La mayoría (83%) de los pacientes había consumido tabaco por un tiempo mayor a 10 años, el 96% pertenecía al área rural y el 63% de ellos refería una ingesta elevada de alcohol. Se detectaron también un caso de PCM infanto-juvenil y uno de neuroparacoccidioidomicosis. El 100% de las muestras de lesiones muco-cutáneas de pacientes con PCM estudiadas fue positivo. El estudio serológico por inmunodifusión en gel de agar (IDGA) permitió el diagnóstico en 22/249 pacientes estudiados. La PCM es endémica en la provincia de Formosa donde coexiste con otras afecciones con manifestaciones semejantes, por lo que se debe realizar siempre el diagnóstico diferencial.

Palabras clave: paracoccidioidomicosis, epidemiología, Formosa, Argentina

ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis in Formosa province (Argentina). Patients with paracoccidioidomycosis (PCM) compatible symptoms who attended Hospital Central de Formosa, were studied during 2 years. Three hundred and thirty five patients were selected, 264 male and 71 female, ages were between 25 and 79 years old. Twenty four patients were diagnosed, the prevalence observed was 7.16%. There was only one female positive case. Most patients (83%) had smoked for more than 10 years, 96% came from a rural area and 63% was alcoholic. Also a case of neuro-paracoccidioidomycosis and a juvenile-type PCM case were detected. Specimens of mucocutaneous lesions were 100% positives. Immunodiffusion (IDGA) allowed the diagnostic in 22/249 patients. PCM and others infectious diseases with similar clinical manifestations coexist in Formosa province, for this reason differential diagnostic must be done.

Key words: Paracoccidioidomycosis, epidemiology, Formosa, Argentina

INTRODUCCIÓN

La paracoccidioidomicosis (PCM) es una micosis sistémica causada por el hongo dimorfo, dependiente de la temperatura, *Paracoccidioides brasiliensis* (19). La enfermedad está geográficamente restringida a América Latina ya que no se han detectado casos autóctonos en otras partes del mundo (15, 19, 23). En Argentina existen dos áreas endémicas, una en el nordeste y otra en el noroeste del país (13, 15, 22). La infección es adquirida por inhalación de los propágulos presentes en la naturaleza; éstos se transforman en levaduras en los pulmones y se diseminan por vía hematológica o linfática (11, 15, 23). La PCM tiene distintas formas de presentación, la clasificación clínico-inmunológica incluye: la PCM infección, que puede ser sintomática o asintomática y la PCM enfermedad con sus 3 variantes: aguda o subaguda tipo

juvenil, crónica tipo adulto y la presentación en el huésped inmunocomprometido. Esta clasificación considera también un período de latencia post terapéutico (14). La forma crónica, que se presenta habitualmente después de prolongados períodos de latencia, se caracteriza por el desarrollo de lesiones granulomatosas en los pulmones, la piel, las mucosas y otros tejidos (15, 23).

La mayor incidencia de la PCM se observa entre los 25 y 60 años de edad, con predominio en el sexo masculino. Los más afectados son los trabajadores rurales en los que el etilismo, el tabaquismo y la desnutrición favorecen la aparición de la enfermedad diseminada (17, 19).

El diagnóstico de esta enfermedad se basa en el examen micológico directo y el cultivo de las muestras. Las pruebas serológicas también aportan resultados específicos y confiables. Cuando no hay materiales que permitan la observación y el aislamiento del hongo, estas prue-

bas constituyen el único indicio del correcto diagnóstico (1, 3, 15, 17, 20, 22).

Por sus características biogeográficas, la provincia de Formosa está incluida en el área endémica nordeste de la República Argentina pero, al no ser la PCM una enfermedad de denuncia obligatoria, los datos epidemiológicos son exiguos, no hay publicaciones sobre encuestas de infección realizadas por pruebas cutáneas y las relacionadas a la incidencia de la enfermedad se basan en casos detectados fuera de la provincia (2, 13).

La finalidad del presente trabajo fue conocer las características epidemiológicas y clínicas de la PCM en la provincia de Formosa.

MATERIALES Y MÉTODOS

La provincia de Formosa, con una superficie de 72.066 km² de praderas, bosques, ríos y grandes esteros, se encuentra entre los paralelos 22° 30' y 26° 52' de latitud sur y los meridianos 57° 30' y 62° 21' de longitud oeste. Se halla delimitada por tres grandes ríos: el Pilcomayo, el Paraguay y el Bermejo, que la separan de la República del Paraguay al norte y al este y de la Provincia del Chaco al sur. Al oeste, el límite con la Provincia de Salta está marcado por la línea Barilari (meridiano 62° 20' 17'') (21).

La temperatura media anual desciende de norte a sur, con valores que varían entre 24 °C y 22 °C; en época estival la tem-

peratura puede llegar a los 45 °C y los inviernos no están exentos de días con temperatura bajo cero, con heladas (21).

En el territorio formoseño se pueden distinguir 3 regiones bien diferenciadas por el monto de las precipitaciones, el tipo de vegetación y de suelo: al este se encuentra la zona húmeda, la semi-árida es una amplia faja central y al oeste se halla la zona árida (21) (Figura 1).

Según el censo del año 2001, la población de la provincia es de 493.153 habitantes. El 11% está constituido por las etnias Toba, Pilagá, Mataco y Wichí que están concentradas en la región oeste. Según el estudio de "Pobreza en la Argentina", el 33,69 % de los hogares formoseños sufre de necesidades básicas insatisfechas (NBI), y este porcentaje llega hasta 43,06 % en algunos municipios. El 27% de la población total de la provincia vive en condiciones de NBI, hacinamiento y el nivel de desocupación es alto (12).

Entre febrero de 2000 y marzo de 2002 se realizó un estudio prospectivo de corte transversal en el Hospital Central de Formosa, situado en la ciudad capital. El mismo cuenta con 135 camas y funciona como cabecera para la derivación de pacientes desde los hospitales del interior de la provincia y los Centros de Salud capitalinos. Se incluyeron los pacientes con síntomas compatibles con PCM: lesiones cutáneas, lesiones mucocutáneas, tos con o sin expectoración, infiltrado pulmonar, adenopatías, odinofagia, pérdida de peso y disfonía. Se excluyeron las embarazadas, los ancianos mayores de 80 años y los pacientes con diagnóstico previo de PCM.

En el laboratorio se recabaron los datos personales; los otros, tales como antecedentes clínicos, diagnóstico presuntivo, enfermedades anteriores, informes de estudios por imágenes y hematócrito, fueron obtenidos de las historias clínicas.

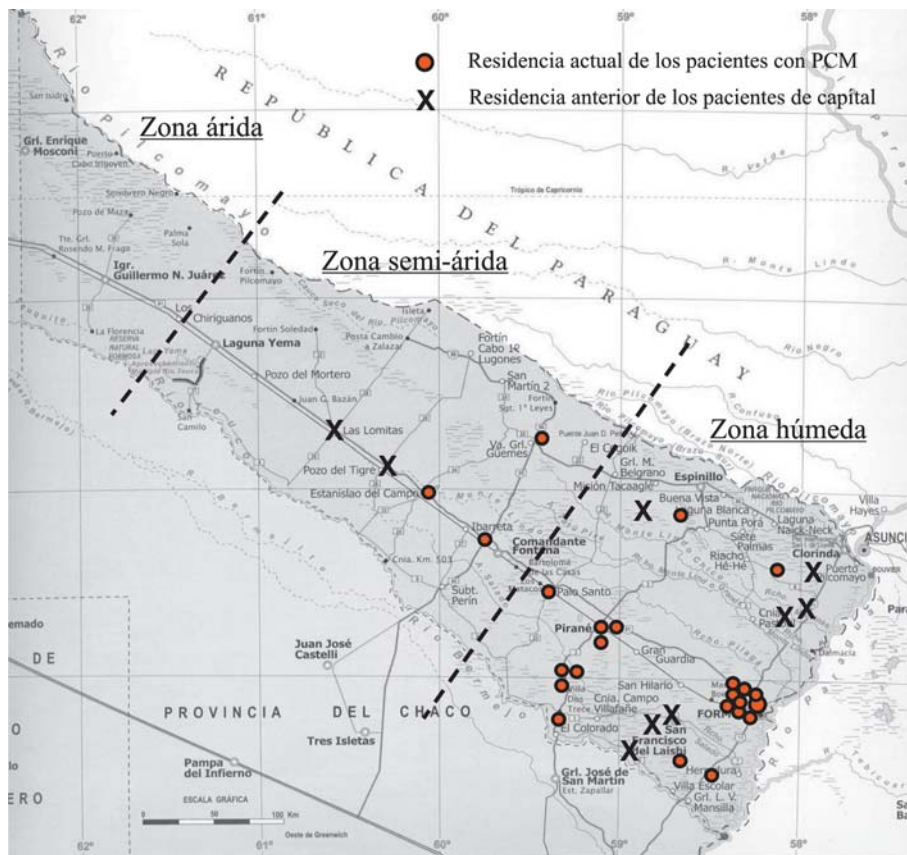


Figura 1. Pcia. de Formosa. Características bioclimáticas. Residencia de los pacientes con PCM.

Se consideró bebedor a aquella persona que bebía más de 1 litro de vino o 2 litros de cerveza por día. Por otro lado, aplicando el criterio establecido por Aguiar dos Santos, se consideró tabaquista a la persona que consumía 20 o más cigarrillos por día (1).

Las muestras de piel y mucosas para el diagnóstico de PCM se obtuvieron por escarificación con bisturí estéril. Las biopsias, las muestras de líquido pleural, de líquido cefalorraquídeo (LCR) y de contenido ganglionar fueron obtenidas por el médico y enviadas rápidamente al laboratorio. Las muestras de esputo se solicitaron seriadas, 3 muestras, una cada 24 horas.

A todas las muestras clínicas se les realizó: examen microscópico directo en fresco con azul de lactofenol y coloraciones de Gram, de Giemsa y de Ziehl Neelsen.

Todos los materiales se sembraron en 4 tubos, 2 con agar infusión cerebro corazón con el agregado de sangre y 2 con medio de Sabouraud, todos adicionados con cloranfenicol 500 mg/l. Los tubos se incubaron a 28 °C y 37 °C. En ambos casos se realizaron controles semanales hasta los 60 días.

Se determinó la presencia de anticuerpos por inmunodifusión en gel de agar (IDGA), según las recomendaciones de la OPS/OMS (16). Simultáneamente se investigó la presencia de anticuerpos contra *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides posadasii*. Los antígenos y sus controles fueron cedidos al laboratorio del Hospital por el Departamento de Micología del INEI-ANLIS "Carlos G. Malbrán".

Siguiendo el protocolo del Hospital Central, a todos los pacientes con sintomatología pulmonar se les realizó una radiografía de tórax.

RESULTADOS

Se estudiaron 375 muestras provenientes de 335 pacientes, 264 varones y 71 mujeres, cuyas edades oscilaron entre los 25 y 79 años, con excepción de un niño de 10 años. En la Tabla 1 se detalla el tipo de muestra analizada.

De las 126 muestras clínicas, 24 (19,05%) demostraron levaduras compatibles con *P. brasiliensis* en el examen microscópico directo. En ningún caso se obtuvo desarrollo del hongo en los cultivos.

La IDGA fue realizada en 249 sueros, de los cuales 22 resultaron positivos. Los resultados con los otros antígenos evaluados (histoplasmina, aspergilina, coccidioidina) fueron negativos. Dos personas con PCM se negaron a la extracción de sangre debido a sus creencias religiosas.

Tabla 1. Resultados positivos de las muestras estudiadas por microscopía o por inmunodifusión en gel de agar (IDGA).

Muestras	Total	Positivos
Piel y mucosas	67	12
Esputo	50	7
Material de ganglio	5	4
Líquido pleural	2	0
LCR	2	1
Suero	249	22
Total	375	46

En el período de 2 años se detectaron 24 casos de PCM (15 comprobados microbiológicamente y 9 con serología positiva solamente) que representan el 7,17% (24/335) de la población estudiada. La baciloscopia fue negativa en los 11 esputos de enfermos de PCM que se pudieron analizar.

La mayoría de los enfermos (23/24) eran varones. El único caso femenino fue el de una paciente que refirió trastornos hormonales y disfagia, de 4 y 10 años de evolución, respectivamente. La edad promedio fue de 49,91 años. El mayor número de pacientes tenía entre 40 y 49 años, pero se halló un caso de un niño de 10 años (Tabla 2).

En la Tabla 2 se detallan los factores de riesgo considerados. Los 24 enfermos tenían el antecedente de vivir o haber vivido en zona rural. Los 9 que, al momento del estudio residían en la ciudad capital, relataron haber pasado en el campo la mayor parte de su existencia. En la Figura 1 se indica la residencia actual de los 24 pacientes con PCM y la residencia anterior de los 9 que, actualmente habitan en la ciudad capital. Ninguno de los pacientes con PCM refirió haber visitado provincias o países vecinos. La mayoría de los tabaquistas relataron haber fumado desde temprana edad. Los consumidores de alcohol manifestaron que la ingesta se incrementaba durante los fines de semana y no tener preferencia por una bebida en particular.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes, que se indican en la Tabla 3, surgieron del análisis de las historias clínicas. La anemia se estableció en base a los síntomas clínicos y al valor del hematocrito. En el Hospital Central de Formosa se considera como valor mínimo normal el hematocrito de 37% para el hombre y de 35% para la mujer. Se pudo observar que los valores hallados resultaron notablemente bajos (Tabla 2).

El 50% de los enfermos refirió una considerable pérdida de peso en un tiempo relativamente corto. En los que se pudo determinar, el peso promedio perdido fue de 10 kg en un tiempo medio de dos meses.

Entre las manifestaciones cutáneo-mucosas se registraron 2 casos de destrucción de tabique nasal y 3 de periodontitis con aflojamiento y caída espontánea de piezas dentarias (Tabla 3).

Los hallazgos especiales fueron: PCM en una mujer, un caso de neuroparacoccidioidomycosis y una PCM infante-juvenil; en los tres se llegó al diagnóstico a través de la IDGA. En el caso de la neuroparacoccidioidomycosis se completó el diagnóstico con el estudio micológico de piel, esputo y LCR.

DISCUSIÓN

La PCM es una enfermedad que afecta fundamentalmente a pobladores rurales de regiones de clima subtropical (19, 23). El clima, las características topográficas y el tipo de flora de la provincia de Formosa constituyen

Tabla 2. Datos demográficos y resultados del diagnóstico de laboratorio de los pacientes con PCM.

Caso	Sexo	Edad	Factores de riesgo			Diagnóstico de laboratorio					
			R	T	B	Hematocrito %	IDGA	Espuito	Piel y mucosas	Material ganglio	LCR
1	M	67	Sí	No	Sí	NR	NR	+	+	NR	NR
2	M	67	Sí	Sí	No	32	+	NR	NR	NR	NR
3	M	49	Sí	No	No	28	+	NR	NR	+	NR
4	M	10	No	No	No	28	+	NR	NR	NR	NR
5	M	28	Sí	Sí	No	40	+	NR	NR	NR	NR
6	M	43	Sí	Sí	No	40	+	+	+	NR	NR
7	M	55	Sí	Sí	No	34	+	-	+	NR	NR
8	M	59	Sí	Sí	Sí	39	+	NR	NR	NR	NR
9	F	43	Sí	No	No	42	+	NR	NR	NR	NR
10	M	46	Sí	Sí	Sí	38	+	NR	NR	NR	NR
11	M	41	Sí	Sí	Sí	33	+	NR	+	NR	NR
12	M	60	Sí	Sí	Sí	38	+	+	+	NR	NR
13	M	37	Sí	Sí	Sí	39	+	+	NR	+	NR
14	M	59	Sí	Sí	Sí	38	+	+	+	NR	NR
15	M	70	Sí	Sí	No	22	+	NR	+	+	NR
16	M	49	Sí	Sí	Sí	39	+	NR	NR	+	NR
17	M	39	Sí	Sí	Sí	40	+	NR	NR	NR	NR
18	M	46	Sí	Sí	Sí	NR	NR	-	+	NR	NR
19	M	68	Sí	Sí	Sí	38	+	+	+	NR	NR
20	M	59	Sí	Sí	Sí	33	+	+	+	NR	NR
21	M	64	Sí	Sí	Sí	41	+	NR	NR	NR	NR
22	M	50	Sí	Sí	Sí	28	+	-	+	NR	+
23	M	40	Sí	Sí	Sí	19	+	NR	NR	NR	NR
24	M	51	Sí	Sí	Sí	40	+	-	+	NR	NR

R: habitante de zona rural; T: tabaquista; B: bebedor; NR: no realizado; +: positivo; -: negativo

condiciones excelentes para el desarrollo del agente etiológico de esta afección.

La PCM es la micosis sistémica que se diagnostica con mayor frecuencia en el laboratorio del Hospital Central; sin embargo, al no ser una enfermedad de denuncia obligatoria, los datos sobre prevalencia, incidencia u otros aspectos no se conocen o han sido escasamente estudiados en el ámbito provincial (2, 13).

El número de casos diagnosticados en el lapso de 2 años se encuentra por encima del rango hallado en otras provincias del nordeste argentino. En Misiones, en un estudio que duró 4 años (1991-1995), se detectaron 42 casos y en el Hospital Regional de Resistencia, Chaco, en un período de 10 años encontraron 92 enfermos (9, 18). En el caso de Formosa, si se coordinaran y ampliaran la investigación clínica y el diagnóstico de laboratorio, las cifras seguramente serían superiores.

Las escarificaciones, el esputo y el material de los ganglios permitieron la rápida detección del hongo a través del examen microscópico directo. El esputo no resultó una muestra fácil de obtener. Algunos pacientes presentaron dificultad real para expectorar; otros, por las

diferencias idiomáticas y culturales, no comprendían cómo recolectarlo o les dio vergüenza mostrar su catarro.

En PCM está establecido que el resultado positivo de la IDGA es diagnóstico de enfermedad (1, 3, 15, 17, 20, 22). En esta investigación, el resultado positivo de la IDGA en 13 casos se correspondió con el examen directo y en 9 con el diagnóstico clínico y el radiológico. La IDGA es la técnica de elección porque es sensible, específica, sencilla y de bajo costo. Además, el suero puede ser enviado desde lugares lejanos con el recaudo de mantenerlo refrigerado. Esto es significativo en la provincia de Formosa donde sólo se hace diagnóstico micológico en el Hospital Central de la capital.

Las radiografías de tórax resultaron muy útiles porque permitieron orientar el diagnóstico. Se observaron infiltrados en los hilos pulmonares en 9 casos. Si bien las imágenes no son patognomónicas, este tipo de infiltrado se presenta frecuentemente en la enfermedad (15, 22).

Los valores hallados referidos a la frecuencia con que se presenta la PCM en relación con el sexo y la edad, no difieren de los observados en la bibliografía consultada (7, 13, 15, 19, 23).

Tabla 3. Manifestaciones clínicas que presentaron los casos de PCM.

Caso	Manifestaciones clínicas										
	Tos y/o expectoración	Disnea	Muco-cutánea oral	Desprendimiento dental	Dstrucción tabique nasal	Cutánea	Disfonía	Odino-disfagia	Pérdida de peso	Fiebre	Adenopatía
1	Sí	-	Sí	-	-	-	-	-	-	-	Sí
2	Sí	Sí	-	-	-	-	-	-	-	Sí	Sí
3	Sí	Sí	-	-	-	-	Sí	-	Sí	-	Sí
4	-	-	-	-	-	-	-	-	Sí	Sí	-
5	Sí	-	-	-	-	-	-	-	-	Sí	-
6	Sí	-	Sí	Sí	-	-	-	-	Sí	Sí	-
7	Sí	Sí	Sí	-	Sí	Sí	-	-	-	-	-
8	Sí	Sí	-	-	-	-	-	-	Sí	-	-
9	Sí	Sí	-	-	-	-	-	Sí	-	-	-
10	Sí	Sí	-	-	-	-	-	-	Sí	-	-
11	Sí	-	Sí	-	-	-	Sí	Sí	-	-	-
12	-	-	Sí	Sí	-	-	Sí	-	Sí	-	-
13	Sí	Sí	-	-	-	-	-	-	Sí	-	Sí
14	Sí	-	Sí	-	-	-	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
15	Sí	-	-	-	-	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
16	Sí	-	-	-	-	-	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
17	Sí	Sí	-	-	-	-	-	-	-	Sí	-
18	Sí	-	Sí	-	Sí	-	Sí	-	-	-	-
19	Sí	-	Sí	-	-	-	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
20	Sí	-	-	-	-	Sí	-	Sí	-	-	-
21	Sí	-	-	-	-	-	Sí	Sí	-	Sí	-
22	-	-	Sí	-	-	-	-	-	-	-	Sí
23	Sí	Sí	-	-	-	-	Sí	-	-	-	-
24	Sí	Sí	Sí	Sí	-	-	-	-	-	-	-

El mayor número de enfermos (83%) resultó ser fumador, de ellos el 50% relató fumar entre uno y dos atados de cigarrillos diarios. Indagar sobre el hábito y establecer el nivel de consumo de bebidas alcohólicas fue dificultoso ya que la mayoría de las personas se inhibía ante el cuestionario, mostrándose reticente a comunicar el dato o bien negaba consumirlas. Aún así, se pudo comprobar que 15 pacientes con PCM (63%) eran bebedores frecuentes. La combinación de estos hábitos más la desnutrición, frecuente en este grupo de enfermos, crea un terreno propicio para que se manifieste la enfermedad (17).

En la ciudad capital se registró el mayor número de casos debido al éxodo desde los pueblos del interior en busca de mejores condiciones de vida. Se determinó que el 98% de los casos había permanecido al menos 2 décadas en el área rural, pero no se pudo establecer el lugar exacto donde adquirieron la infección, debido al hábito de migrar de un pueblo a otro. Los casos se distribuyeron en la mitad este de la provincia. En la región oeste, el suelo árido, el monte xerófilo y las escasas precipitaciones anuales no favorecen el desarrollo de *P. brasiliensis*.

En este estudio no se encontró asociación entre tuberculosis (TBC) y PCM, a pesar de que ha sido informada en otros lugares de nuestro país y en Brasil (5, 8, 22). Es probable que esto se deba a que el mayor número de enfermos de TBC se registra en los departamentos Ramón Lista y Matacos, que se encuentran en la región oeste antes mencionada. Tampoco se detectó asociación entre PCM y SIDA, coincidiendo con la baja frecuencia de asociación informada en los países de América del Sur (4, 10).

Las manifestaciones clínicas encontradas corresponden a las de las formas crónicas y son similares a las que se presentan en otras investigaciones realizadas en áreas endémicas (13, 15, 22, 23). Se observó la pérdida de piezas dentales y anemia, situaciones muy comunes en las formas crónicas progresivas (21, 22, 23). Los pacientes que tenían trastornos en la emisión de voz y dificultades para deglutir, relataron haber consumido tabaco durante un período mayor a 10 años. En Brasil hallaron que las dos terceras partes de los enfermos de PCM eran tabaquistas y que la mayoría presentaba lesiones orales y/o laringeas (1).

Si bien, dentro de las lesiones cutáneo-mucosas, los autores clásicos no mencionan la destrucción del tabique nasal como lesión característica de la PCM, ellos consideran que las lesiones cutáneo-mucosas pueden propagarse hacia el vestíbulo nasal (6, 7, 15, 22, 23). En la bibliografía son pocos los relatos de destrucción de tabique nasal; por esta razón, son de destacar los 2 casos que se encontraron en este estudio. Por otro lado, la PCM presenta manifestaciones clínicas comunes con la enfermedad de Hansen y la leishmaniasis, entre otras. Dado que estas enfermedades son también endémicas en Formosa, los mencionados casos constituirían un llamado de atención más sobre la necesidad de realizar siempre el diagnóstico diferencial.

La neuroparacoccidiodomicosis diagnosticada fue un hallazgo casual, lo que refuerza la sugerencia de realizar estudios serológicos para investigar *P. brasiliensis* en pacientes con lesiones en el sistema nervioso central, que vivan o sean oriundos de una zona endémica.

El caso de PCM tipo juvenil hallado, seguramente no representa la realidad de la provincia dado que el Hospital Central, donde está el único laboratorio de micología estatal, recibe sólo pacientes adultos. Es probable que el subdiagnóstico de PCM en niños se deba, en parte, a dificultades en la derivación de las muestras.

Los datos obtenidos en esta investigación son una contribución al conocimiento de la epidemiología de la PCM en la República Argentina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguiar dos Santos W, Moraes da Silva B, Pasos E, Zandonade E, Falqueto A. Association between smoking and paracoccidiodomycosis: a case-control study in the State of Espírito Santo, Brazil. *Cad Saúde Públ* 2003; 19: 245-53.
2. Bava AJ, Negroni R, Robles AM, Arechavala A, Bianchi M. Estudio de algunas características epidemiológicas de 194 casos de paracoccidiodomicosis diagnosticados en el Hospital Muñiz. *Rev Argent Micol* 1995; 18: 15-22.
3. Cano LE, Restrepo A. Predictive value of serologic test in the diagnosis and follow-up of patients with paracoccidiodomycosis. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1987; 29: 276-83.
4. Figueiredo JFK, Martinez R, Silva GF, Gabellini GC, Silveira S. Paracoccidiodomycosis e AIDS: características gerais dos casos ocorridos em Ribeirão Preto, SP, Brasil, no período de 1987 a 1991. *Rev Argent Micol* 1992; 15: 63.
5. González H, Mangiaterra M, Gorodner OZ. Nuestra experiencia en 13 casos de paracoccidiodomicosis. *Bol Inst Pat Reg* 1987; 9: 71-4.
6. Junqueira Paiva L, da Nova R. Lesões orofaringo-laringeas. En: Del Negro G, Lacaz C da S, Fiorillo AM, editors. *Paracoccidiodomycosis. Blastomycosis sul-americana*. São Paulo, Sarvier, 1982, p. 156-60.
7. Lacaz C da S. Paracoccidiodomycosis. En: Lacaz C da S, Porto E, Costa Martins JE, editors. *Micología médica*. São Paulo, Sarvier, 1984, p. 188-216.
8. Londero AT, Ramos CD, Lopes JOS. Progressive pulmonary paracoccidiodomycosis a study of 33 cases observed in Rio Grande do Sul (Brazil). *Mycopathol* 1978; 63: 53-5.
9. López R, Fernández Lugo S, Iliovich E. Paracoccidiodomycosis: presentación de casos. *Actas IX Congreso Argentino de Micología y XIX Jornadas Argentinas de Micología, 2002, Resumen SIS 60*, p. 53, Resistencia, Argentina.
10. Marques SA, Robles AM, Tortorano AM, Tuculet MA, Negroni R, Mendes RP. Mycoses associated with AIDS in the Third World. *Med Mycol* 2000; 38: 269-79.
11. McEwen JG, Bedoya V, Patino MM, Salazar ME, Restrepo A. Experimental murine paracoccidiodomycosis induced by inhalation of conidia. *J Med Vet Mycol* 1987; 25: 165-75.
12. Ministerio de Economía, Obras y Servicios Públicos. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC). *Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas, 2001*; Buenos Aires, Argentina. Disponible en: http://www.indec.gov.ar/censo2001s2_2/ampliada_index.asp?mode=34.
13. Ministerio de Salud y Acción Social. Secretaría de Salud. *Epidemiología de las Micosis Broncopulmonares. Manual de normas de diagnóstico y tratamiento de las micosis broncopulmonares*. Buenos Aires, 1987, p. 7-12.
14. Negroni Briz R. Paracoccidiodomycosis. En: Torres Rodríguez JM, Del Palacio-Herranz A, Guarro-Artigas J, Negroni-Briz R, Pereiro-Miguens M, editores. *Micología médica*. Barcelona, Masson, 1993, p. 263-73.
15. Negroni P, Negroni R. Paracoccidiodomycosis. En: Negroni P, Negroni R, editores. *Micosis cutáneas y viscerales*. Buenos Aires, López Libreros Editores, 1991, p. 156-64.
16. Pan American Health Organization. *Manual of standardized serodiagnostic procedures for systemic mycoses, Part I: Immunodiffusion test*; 1972, Washington DC, USA.
17. Pires de Camargo Z, Franco F. Current knowledge on pathogenesis and immunodiagnosis of paracoccidiodomycosis. *Rev Iberoam Micol* 2000; 17: 41-8.
18. Reza E, Romero A, Medvedeff M, Mereles E, Vedoya M, Chade M, et al. Incidencia de paracoccidiodomycosis en la provincia de Misiones. VI Encuentro Internacional sobre paracoccidiodomycosis, II Simposio Iberoamericano sobre relación hongo-hospedero, 1996, Resumen 105, p. 123, Montevideo, Uruguay.
19. Restrepo A, McEwen JG, Castaneda E. The habitat of *Paracoccidiodomycosis brasiliensis*: how far of solving the riddle? *Med Mycol* 2001; 39: 223-41.
20. Restrepo-Moreno A. Paracoccidiodomycosis. En: Murphy JW, Friedman H, Bendinelli M, editors. *Fungal infections and immune responses*. New York, Plenum Press, 1993, p. 251-72.
21. Rey W. Provincia de Formosa. En: Rey W, editor. *Atlas total de la República Argentina*. Buenos Aires, Centro editor de América Latina, 1992, p. 81-8.
22. Rubinstein P, Negroni R. Paracoccidiodomycosis. En: Rubinstein P, Negroni R, editores. *Micosis broncopulmonares del adulto y del niño*. Buenos Aires, Beta, 1981, p. 193-248.
23. Severo L, Fernández Ronquillo TF. Paracoccidiodomycosis. En: Fernández Ronquillo TF, editor. *Medicina tropical*. Quito, Ecuador, Mariscal Editores, 2004, p. 299-312.