



Capítulo 10 - Paracoccidioidomicosis

Dr. Rinaldo Poncio Mendes

Médico Infectólogo

Botucatu (SP), Brasil.

Dra. Ángela María Tobón

Medicina Interna.

Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) Medellín, Colombia.

Prioridad crítica en la Clasificación de la Organización Mundial para la Salud.



Paracoccidioides spp.

I. Etiología y epidemiología

La paracoccidioidomicosis es una enfermedad micótica sistémica, progresiva y casi siempre crónica, que afecta con mayor frecuencia a los agricultores en Latinoamérica^{1,4}.

No es una enfermedad contagiosa de persona a persona y está particularmente restringida desde el paralelo 23° Norte en México hasta el paralelo 34° Sur en Argentina. Brasil presenta el mayor número de casos (>80%), con una incidencia de 1,6 a 3,7 pacientes por 100.000 habitantes, cifras seguidas a gran distancia por Venezuela, Colombia Paraguay Argentina^{1,5,6}. Las áreas endémicas están localizadas alrededor de los bosques tropicales y subtropicales, con temperatura media de 17°C a 24°C y precipitación anual de 2000 a 2999 mm.^{3,6}

Los trabajadores rurales varones de entre 30 y 60 años representan la principal población de riesgo de desarrollar PCM, seguidos de los albañiles, ya que ambas actividades profesionales exponen a los individuos a partículas fúngicas del suelo que contienen aerosoles. Vivir en zonas rurales o en la periferia de los centros urbanos (solapándose con las zonas rurales) también es un factor de riesgo importante para la infección^{7,8}. La predisposición racial al desarrollo de formas graves de PCM sigue siendo controvertida. Hasta ahora, sólo un estudio realizado en el sur de Brasil encontró una mayor prevalencia de lesiones dise-



minadas en pacientes negros con formas agudas/subagudas de PCM que en individuos blancos⁸.

La mecanización de la agricultura, el uso extensivo de antifúngicos en la agricultura y la reducción del trabajo infantil son condiciones que evitan la exposición de las personas al hongo y promueven la reducción del número de nuevos casos en las primeras áreas reconocidas de alta endemicidad de PCM^{7,9}. Pero, la continua expansión de las fronteras rurales, junto con la deforestación de la vegetación nativa, ha provocado un aumento sustancial de los casos de PCM contribuyendo a la aparición en nuevas áreas^{11,12}.

Al igual que con las otras micosis endémicas, el cambio climático ha sido implicado en la modificación de la epidemiología de la PCM. Se notificaron conglomerados de casos agudos/subagudos de PCM después del fenómeno de "El Niño" en 1982/83 en el sudeste de Brasil y en 2009 en el noreste de Argentina^{11,12}.

La enfermedad es rara en niños (<2% de los casos) y adolescentes (<9%), siendo más frecuente en hombres alrededor de los 30 años y con una relación de 13:1 entre hombres y mujeres^{2,5,13}.

162

II - Agente Etiológico

Su agente etiológico pertenece al complejo *Paracoccidioides brasiliensis* (PB), constituido por PB con sus tres especies crípticas distintas (S1, PS2, PS3), y por la nueva especie *Paracoccidioides lutzii*, que se diferencia de las anteriores, no solo por sus exclusivas características morfogenéticas, sino también por su diversidad poligenética^{3,14}. No existen diferencias sustanciales en sus características de virulencia, manifestaciones clínicas o respuestas antifúngicas a la terapia¹⁵. *Paracoccidioides brasiliensis sensu stricto* está muy extendido y es el agente predominante de la PCM en la mayoría de los países sudamericanos. *P. lutzii* presenta diferencias antigénicas significativas con respecto a todas las especies crípticas del complejo *P. brasiliensis*, con implicaciones diagnósticas, ya que se requieren diferentes preparaciones antigénicas para detectar a los pacientes infectados por ambos agentes¹⁶.

Estos hongos son dimorfos, por lo que, a temperaturas de entre 14°C y 28°C y probablemente también en la naturaleza, tomen el aspecto de mohos



con escasa esporulación; no obstante, bajo condiciones de pobreza nutricional, suelen producir microconidias (<5 µm), estructuras que son infecciosas en modelos experimentales. A 37°C, se comportan como levaduras redondeadas u ovals que se reproducen por gemación (blastoconidias), a veces múltiples, en cuyo caso la célula madre se rodea externamente de numerosas gemas que le dan el aspecto de un “timón de barco”. El hongo se ha recuperado de diversas muestras clínicas humanas, del armadillo de nueve bandas, ocasionalmente de perros y, solo esporádicamente, del medio ambiente: un hecho que junto a los períodos de latencia prolongados de la micosis (hasta treinta años) y a la ausencia de brotes, contribuye al desconocimiento del micronicho del hongo^{17,18}.

IV. Fisiopatología

El patrón inmunológico de la respuesta del huésped a la infección es un factor determinante de las manifestaciones clínicas de la PCM¹⁹. Los pulmones son la puerta de entrada habitual de entrada de *Paracoccidioides spp.*, donde una respuesta celular Th1 eficiente con una reacción granulomatosa impide el desarrollo de la enfermedad y la diseminación fúngica. La mayoría de los casos de infección son asintomáticos (>98%) o se manifiestan clínicamente con síntomas inespecíficos, dejando tras de sí lesiones focales cicatriciales que pueden contener células de levadura viables latentes^{20,21}. Los pacientes sintomáticos pueden desarrollar manifestaciones agudas/subagudas (forma juvenil de PCM) o enfermedades crónicas (forma adulta de PCM). Las manifestaciones pulmonares de la PCM se restringen generalmente a la forma crónica de la enfermedad²². Esta última forma es consecuencia de la reactivación de focos latentes de infección, y que ha sido observada en pacientes que han emigrado de Latinoamérica hacia Europa o Norte América, donde la enfermedad no es endémica.

V. Formas Clínicas

Las formas clínicas principales son:

1. Forma aguda o juvenil, observada en menos del 15% de los casos y caracterizada por compromiso del sistema monofagocítico con cre-



cimiento de hígado, bazo y ganglios linfáticos, acompañado a menudo por múltiples lesiones infiltrativas en piel, a veces costrosas. Esta forma se presenta con mayor frecuencia en menores de 30 años y pacientes con alguna alteración inmune, incluyendo SIDA²³. En estos pacientes con SIDA la PCM progresa más rápidamente y las lesiones son más generalizadas, incluyendo linfadenomegalia, lesiones cutáneas umbilicadas, hepatoesplenomegalia, infiltrados pulmonares y lesiones del sistema nervioso central y otros tejidos. La mayoría de los casos presentan manifestaciones clínicas mixtas con lesiones predominantemente de PCM aguda/subaguda, pero con frecuentes lesiones pulmonares, que pueden ser atípicas²⁰.

2. Forma crónica o del adulto, caracterizada por un importante compromiso pulmonar y lesiones extrapulmonares, principalmente en mucosas, piel y glándula suprarrenal. Ésta suele presentarse en cerca del 90% de los casos y probablemente representa reactivación endógena de la infección pasada. Esta forma clínica es mucho más frecuente entre los hombres que entre las mujeres en edad adulta (relación 15-22:1), probablemente debido a que la actividad de los estrógenos impide la conversión de las formas filamentosas inhaladas del hongo en la forma de levadura patógena^{24,25}. Existen datos sólidos que implican que el estilo de vida, especialmente el tabaquismo y el consumo de alcohol, influyen en la progresión de la infección latente a la enfermedad fúngica. Radiológicamente los pacientes tienen extenso compromiso pulmonar infiltrativo bilateral de tipo alveolar e intersticial en campos medios y basales, en los que debe hacerse diagnóstico diferencial con tuberculosis^{26,27}. (Tabla 1)
3. Forma residual o secuelar, que aparece luego del tratamiento eficaz, y que es consecuencia de la fibrosis que queda en pulmón y mucosas²⁸⁻³⁰. Estas son lesiones secundarias a la respuesta del huésped a la estimulación persistente de antígenos fúngicos y a la activación excesiva del sistema inmunitario. Éste proceso puede



Tabla 1. Compromiso Pulmonar diferencias entre Paracoccidiomicosis (PCM) y Tuberculosis (TB)

	TB	PCM
Epidemiología		
Edad	Todas las edades	Entre 30 y 60 años
Sexo	Ambos	Predominio masculino
Incidencia	45/100000 hab	1.3/100000
Mortalidad	2.3/100.000	1.65/1.000.000
Distribución Geográfica	Mundial - urbana	Latinoamerica - rural
Microbiología		
Etiología	Micobacterium tuberculosis	Paracoccidiodes spp.
Fuente de infección	Humana - animal	Suelo
Infección	Transmisible	No trasmisible
Cultivos	Fastidioso	Fastidioso
Aspectos Clínicos		
Síntomas y Signos	Bien definidos	Inespecíficos
Pérdida de peso	++/+++	++/+++
Fiebre	+++	+/-
Tos	+++	+/-
Espudo hemoptoico	+++ /++++	+/-
Derrame pleural	Si	No
Asociación	PCM (10 - 15%)	TB (10 - 15%)
Radiología		
Localización de la imagen	Zona superior	Tercio medio, bilateral y compromiso difuso
Cavidades	+++ / ++++	++ / ++++
Compromiso pleural	Si	No
Diseminación	Uni/multifocal	Uni/multifocal
Laboratorio		
Eritrocitos	Anemia normocítica normocrómica	Anemia normocítica normocrómica
Leucocitos	Leucocitosis /leucopenia	Leucocitosis /leucopenia
Eritrosedimentación	+++ /+++	+ /++
Proteínas séricas	Normales o bajas	Normales o bajas
Evolución Natural		
Consunción	Si	Si
Anergia	Si	Si
Muerte	Si	Si

Adaptado de: Queiroz-Telles F and Escussato D. Pulmonary paracoccidioidomycosis. Semin Respir Crit Care Med. 2011;32:764-7455



progresar incluso tras la instauración de un tratamiento adecuado³⁰. La fibrosis también puede afectar a la tráquea, la laringe, la piel, las glándulas suprarrenales y el sistema nervioso central. En consecuencia, la insuficiencia respiratoria crónica, la disfonía, la enfermedad de Addison y las convulsiones son hallazgos frecuentes que caracterizan la forma residual de la PCM^{31,32}.

4. Las formas graves de la infección se presenta con pérdida de peso mayor al 10% del peso corporal total, insuficiencia respiratoria, compromiso del estado general, trastornos en la deglución, síntomas neurológicos y evidencia de compromiso suprarrenal, lo cual obliga a la hospitalización del paciente hasta su estabilización³¹.

III. Diagnóstico

166

1. Visualización directa del hongo, en preparación en fresco con KOH o calcoflúor: este método tiene una sensibilidad de 85 a 100%, dependiendo de la prueba, tipo de muestra, forma clínica y estado de tratamiento. Su sensibilidad aumenta con muestras repetidas¹⁶.
2. Examen histopatológico realizado con tinción de Hematoxilina y Eosina: permite visualizar los granulomas con estructuras micóticas, algunas de ellas fagocitadas. Con tinción de Gomori o metenamina plata, que es la ideal, se puede visualizar mejor el hongo¹⁶.
3. Cultivos: los cultivos en condiciones óptimas de procesamiento y con más de una muestra permiten el aislamiento del hongo en el 85% de los casos dentro de 20 a 30 días de realizado. La siembra debe realizarse en medio *Mycosel* y *Sabouraud* a temperatura ambiente entre 20°C a 25°C. Las colonias obtenidas requieren, para su confirmación, de la transformación a levadura mediada por temperatura^{12,14}.
4. Pruebas inmunológicas: la medición de anticuerpos es útil en el diagnóstico y para el seguimiento del tratamiento. El más simple de



los métodos es la inmunodifusión en gel de agar (IDGA), que permite demostrar anticuerpos en el 90% de los casos, si estos están reactivos. La presencia de anticuerpos es altamente específica y tiene elevado valor predictivo positivo. Los anticuerpos pueden persistir en el tiempo y disminuyen con el tratamiento antifúngico, por lo que sirven para evaluar la respuesta terapéutica. Las reacciones cruzadas con anticuerpos frente a otros antígenos, principalmente *H. capsulatum*, son raras con IDGA. La fijación del complemento cuantitativo es otra prueba de utilidad diagnóstica, que es más precisa para evaluar la respuesta terapéutica pero puede tener reacción cruzada con otros antígenos fúngicos^{12,14}.

Un avance en el serodiagnóstico incluye la detección de anticuerpos contra antígenos recombinantes del *P. brasiliensis*, principalmente gp43, pb27 y proteína HS de 87-kilodalton. La combinación de dos productos recombinantes incrementa la sensibilidad de la prueba a 92% y, su especificidad, a 88%^{12,14}. La cuantificación de antígenos permite también hacer seguimiento de la eficacia del tratamiento al verificar que los antígenos disminuyen significativamente. Estas pruebas no están ampliamente disponibles aún ni son comerciales¹⁴.

5. Detección molecular: con respecto al reconocimiento de las especies de *Paracoccidioides*, se han desarrollado varios métodos “in house” basados en la PCR para el reconocimiento de las especies de *Paracoccidioides*, incluyendo la PCR anidada, la PCR cuantitativa en tiempo real, la PCR-RFLP (polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción) y la tipificación de microsatélites multilocus (MLMT)^{37,38}. Sin embargo, se sigue considerando que el mejor método para la identificación de *Paracoccidioides spp.* es la secuenciación del ADN seguida de un análisis filogenético. Teniendo en cuenta que no existe ningún método molecular disponible comercialmente para esta identificación, la espectrometría de masas de tiempo de vuelo con ionización por desorción láser asistida por matriz (MALDI-TOF) es una alternativa fiable y más adecuada para



la identificación precisa del complejo *P. brasiliensis* y *P. Lutzii* en laboratorios de rutina³⁹.

6. Radiología: los avances en las técnicas radiológicas y el uso generalizado de la tomografía computarizada (TC) han permitido caracterizar diversos patrones de lesiones pulmonares. Los estudios que abordan los hallazgos de la TC en la PCM crónica han descrito el engrosamiento septal interlobular como la alteración más frecuente (90%-96% de los casos), seguido del enfisema (60%-70%) y la atenuación en vidrio deslustrado (58%-67%). También se han descrito con frecuencia engrosamiento de la pared bronquial, nódulos, nódulos cavitarios, cavidades, engrosamiento pleural y bandas parenquimatosas^{40,41}. Tras el tratamiento, persisten signos de fibrosis residual en al menos el 30%-40% de los pacientes, como distorsión arquitectónica (90%), engrosamiento reticulado y septal (88%), enfisema centrilobular y paraseptal (84%) y bandas parenquimatosas (74%)^{29,42}.



VI. Tratamiento²⁶

Tabla 2. Tratamiento de las diferentes formas clínicas de paracoccidiodomicosis

Tratamiento						
Antifúngico	Vía de administración	TMP/SMX Oral/ intravenosa	Anfotericina B deoxicolato	Ketoconazol Oral*	Itraconazol Oral/ intravenosa	Voriconazol Oral/ intravenosa
Duración del tratamiento de acuerdo con el compromiso clínico		Leve: 12 meses Moderado: 18 a 24 meses	Hasta lograr tolerancia oral por parte del paciente	9-12 meses	6-9 meses	6-9 meses
Dosis		Adultos: TMP: 160-240 mg SMX: 800-1200 mg Niños: TMP: 8-10 mg/kg SMX: 40-50 mg/kg, dos veces/ día	0,7-1 mg/ kg/día 2 gr dosis total (30 mg/kg dosis total)	400-200 mg/ día	Adultos: 600 mg/día por tres días (dosis de carga). Continuar 200-400 mg/día. Niños: >30/kg de peso y >5 años: 5-10 mg/kg/día	Dosis inicial: 400 mg cada doce horas el primer día. Después, 200 mg cada doce horas. Disminuir al 50% si el peso es <40 kg.
Efectos adversos		Leucopenia Cristales en orina Reacciones de hipersensibilidad	Nefrotoxicidad Hipokalemia Náuseas/ vómitos Fiebre	Hepatotoxicidad Alteración hormonal Náuseas/ vómitos	Náuseas/ vómitos ↑Triglicéridos ↑Enzimas hepáticas	Alteración visual ↑Enzimas hepáticas Brote cutáneo Cefalea
Tasa de respuesta (%)		80%	70%	90%	94-98%	88,6%
Tasa de recaída (%)		30%	25%	11%	3-5%	Ninguna en ocho semanas de seguimiento
Nivel de evidencia		A115-18	A115-18	A115-20	A115-20	A121

Tabla 3. Clasificación de las formas clínicas de paracoccidiodomicosis según su gravedad

Hallazgo	Gravedad	
	Moderada*	Grave (tres o más)
Compromiso del estado general y nutricional	Ausente o presente (leve)	Presente (severo)
Compromiso pulmonar y tegumentario	Ausente o presente (leve)	Presente (severo)
Tipo de adenomegalia	Inflamatoria no supurativa	Tumoral, supurativa
Compromiso de otros órganos**	Ausente	Presente (suprarrenales, SNC, digestivo, óseo, etc.)
Niveles séricos de anticuerpos	Bajos	Elevados

*Las formas moderadas se presentan con formaciones entre los extremos leve a moderado.

**El compromiso exclusivo del sistema nervioso central solamente puede caracterizar una forma grave sin que exista compromiso de otro órgano



1. Antifúngicos Disponibles

Azoles

El itraconazol se considera el fármaco de elección para la paracoccidioidomycosis, con una eficacia notificada del 95%. El tratamiento suele ser de 200 mg/día durante 6 meses. El itraconazol se considera superior al ketoconazol debido a la menor duración del tratamiento, el menor perfil de toxicidad y la menor tasa de recaídas (3%-5%). El fluconazol no suele utilizarse, debido a sus menores tasas de respuesta y a la mayor frecuencia de recaídas.

El voriconazol, un agente azólico más reciente, tiene actividad *in vitro* contra las células de levadura de *P. brasiliensis* y ha demostrado ser un agente eficaz en ensayos abiertos⁴³. Recientemente el posaconazol, se ha utilizado con éxito en esta enfermedad.

El ketoconazol también es un agente eficaz para la paracoccidioidomycosis, con una tasa de curación del 85-90% y una tasa de recaída asociada inferior al 10%. Se requiere una dosis de 200-400 mg/día en adultos o 5 mg/kg/día en niños durante 6-18 meses. El ketoconazol se asocia a toxicidades importantes, como disfunción hepática y alteraciones de las hormonas sexuales, así como a numerosas interacciones medicamentosas. En Julio de 2013, la FDA restringió la utilización del ketoconazol como un fármaco de último recurso, ya que existen otros antifúngicos que son superiores y con menos efectos adversos.

Trimetoprima-sulfametoxazol

Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX) suele administrarse en forma de un comprimido de doble concentración (160 mg de trimetoprima y 800 mg de sulfametoxazol) dos veces al día (8-10 mg/kg/día [según trimetoprima] en niños). En comparación con el itraconazol en un estudio reciente, el tratamiento con TMP-SMX se asoció con una tasa de curación del 51% (frente al 86% del itraconazol) con una mediana de tiempo de tratamiento de 23 meses (frente a 12 meses para el itraconazol)⁵⁰.

Anfotericina B

AMB, se recomienda para el tratamiento de las formas graves de PCM⁴⁷.



Se prefieren las formulaciones lipídicas (3-5 mg/kg/día) al desoxicolato para evitar la toxicidad; sin embargo, son costosas, lo que limita el acceso a ellas de la mayoría de los pacientes en los países endémicos^{48,49}.

2. Tratamiento de las diferentes formas clínicas.

Formas leves a moderadas: Estas formas clínicas se pueden tratar de manera ambulatoria con medicación oral. Itraconazol 200 mg por día por seis a nueve meses es una medicación de fácil administración y con buena tolerancia. Como alternativa Trimetoprima/sulfametoxazol. TMP: 160-240 mg - SMX: 800- 1200 mg dos veces/día en adultos por doce meses.

Formas graves: El tratamiento se debe iniciar siempre por vía intravenosa con anfotericina B lipídica. El tratamiento debe mantenerse hasta lograr el control de las manifestaciones clínicas y debe continuar con tratamiento de sostén y manejo de comorbilidades (nutrición, tuberculosis, Addison, odontológico, parasitosis, infección VIH, etc). Se recomienda la suspensión del tabaquismo.

3. Situaciones especiales

- Embarazo: los azoles no pueden utilizarse durante el embarazo. En las primeras semanas, se puede usar Anfotericina B. TMP/ SMX se podrá administrar luego de las cuatro primeras semanas de embarazo y hasta una semana antes del parto, para evitar el kernicterus.
- Insuficiencia renal: itraconazol oral puede ser utilizado en esta situación. Se metaboliza en hígado y se excreta por bilis.
- Insuficiencia hepática: cuando las transaminasas se incrementan más de cuatro veces, se debe ser cuidadoso con los azoles, pudiendo utilizar TMP/SMX.
- Niños: TMP/SMX es el fármaco de elección por estar disponible en jarabe. La dosis debe adecuarse, con buena tolerancia y eficacia. Itraconazol solución podrá utilizarse en aquellos países donde se encuentre disponible.
- Pacientes infectados con el VIH: su tratamiento se realizará igual



que en el paciente seronegativo pero con una duración mínima de 12 meses en el caso de Itraconazol, y presencia de criterios de curación. Se aconseja continuar Itraconazol 200 mg/d como terapia de mantenimiento hasta obtener recuentos de CD4 >150 cels/mL como efecto de la terapia antirretroviral. No se ha definido el momento de inicio de terapia antirretroviral luego del inicio de antifúngico pero se aconseja retrasarla en caso de compromiso del SNC.

5. Nuevos antifúngicos

Nuevos triazoles como voriconazol, isavuconazol y posaconazol han sido utilizados. En un estudio, voriconazol presentó eficacia similar a itraconazol, con mayor incidencia de efectos colaterales⁴³. El uso de voriconazol sería adecuado en pacientes con compromiso del sistema nervioso central, por su excelente distribución en este órgano. Isavuconazol fue evaluado en 10 pacientes y no fue efectivo en dos casos. Posaconazol fue utilizado también en pocos casos⁴⁴.

Una nueva formulación de ITZ con mejor biodisponibilidad, denominada *Super BioAvailable* (SUBA)-itraconazol⁴⁵. Sin embargo, un reciente ensayo comparativo abierto de SUBA frente a ITZ convencional para el tratamiento de micosis endémicas mostró niveles plasmáticos casi idénticos con acontecimientos adversos específicos similares en pacientes tratados con ambos regímenes. Cabe destacar que en este ensayo no se incluyó ningún caso de PCM⁴⁶.

6. Seguimiento y Criterios de curación de los pacientes²⁶

Durante los 3 primeros meses de infección, se recomiendan consultas mensuales para optimizar la adherencia del paciente al régimen establecido, evaluar la tolerabilidad del fármaco y garantizar una buena respuesta clínica. Si la respuesta clínica es satisfactoria, las consultas deben pasar a ser trimestrales hasta el final del primer año y realizarle a los pacientes hemograma y química (hepatograma, función renal, ionograma, eritrosedimentación y PCR). Se recomienda los exámenes radiológicos y serológicos cada 6 meses, o a intervalos más cortos si la respuesta clínica no es satisfactoria o si los resultados de labo-



ratorio no indican cambios o disminución en la actividad de la infección. La reducción de los títulos de anticuerpos específicos debe producirse aproximadamente 6 meses después del tratamiento y debe ser negativa o estabilizarse en títulos bajos durante aproximadamente 10 a 24 meses después del tratamiento. Estas estimaciones dependen de la forma clínica, la gravedad y el tratamiento antifúngico administrado, ya que el itraconazol promueve una respuesta más rápida que el cotrimoxazol en la forma aguda que en la crónica. En el segundo año de seguimiento, las consultas deben pasar a ser semestrales. Una vez cumplidos los criterios de curación, se debe interrumpir el tratamiento y realizar un seguimiento ambulatorio de los pacientes durante un máximo de dos años.

Los criterios de curación son los siguientes:

Clínicos: remisión de los síntomas sistémicos, cicatrización de las lesiones de piel y mucosas.

Radiológicos: estabilización de las lesiones, con desaparición de infiltrado inicial y presencia de cicatrices fibrosas y/o enfisematosas.

Inmunológicos: disminución de los títulos de fijación de complemento a niveles considerados cicatriciales (1:8–1:16); y estabilización observada en dos muestras recolectadas, una en un intervalo de seis meses, otra, posterior a la finalización del tratamiento.

En Julio de 2013, la FDA restringió la utilización del ketoconazol como un fármaco de último recurso, ya que existen otros antifúngicos que son superiores y con menos efectos adversos.



Bibliografía

1. Restrepo A, Gómez BL, Tobón A. Paracoccidioidomycosis: Latin America's Own Fungal Disorder. *Curr Fungal Infect* 2012; 6:303–311. doi.org/10.1007/s12281-012-0114-x
2. Colombo AL, Tobón A, Restrepo A, Queiroz-Telles F, Nucci M. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Med Mycol*. 2011 Nov;49(8):785-98. doi: 10.3109/13693786.2011.577821.
3. Ashraf N, Kubat RC, Poplin V, Adenis AA, Denning DW, Wright L, McCotter O, Schwartz IS, Jackson BR, Chiller T, Bahr NC. Re-drawing the Maps for Endemic Mycoses. *Mycopathologia*. 2020 Oct;185(5):843-865. doi: 10.1007/s11046-020-00431-2.
4. Martínez R. New Trends in Paracoccidioidomycosis Epidemiology. *J Fungi (Basel)*. 2017 Jan 3;3(1):1. doi: 10.3390/jof3010001.
5. Nucci M, Colombo AL, Queiroz-Telles F. Paracoccidioidomycosis. *Curr Fungal Infect Rep* 2009 feb; 3:15–20 (2009). doi.org/10.1007/s12281-009-0003-0.
6. Araujo P, Aguilar G, Arce N, Martínez M. Paracoccidioidomycosis detectados en el período 2004-2013 en el Laboratorio Central de Salud Pública de Asunción - Paraguay. *Rev. Nac. (Itauguá)* 2016 dec; 8(2):62-71. doi.org/10.18004/rdn2016.0008.02.062-071.
7. Bellissimo-Rodrigues F, Machado AA, Martínez R. Paracoccidioidomycosis epidemiological features of a 1,000-cases series from a hyperendemic area on the southeast of Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2011 Sep;85(3):546-50. doi: 10.4269/ajtmh.2011.11-0084.
8. Peçanha PM, Batista Ferreira ME, Massaroni Peçanha MA, Schmidt EB, Lamas de Araújo M, Zanotti RL, et al. Paracoccidioidomycosis: Epidemiological and Clinical Aspects in 546 Cases Studied in the State of Espírito Santo, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2017 Sep;97(3):836-844. doi: 10.4269/ajtmh.16-0790.
9. Vieira Gde D, Alves Tda C, Lima SM, Camargo LM, Sousa CM. Paracoccidioidomycosis in a western Brazilian Amazon State: clinical-epidemiologic profile and spatial distribution of the disease. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014 Jan-Feb;47(1):63-8. doi: 10.1590/0037-8682-0225-2013.
10. Krakhecke-Teixeira AG, Yamauchi DH, Rossi A, de Sousa HR, Garces HG, Júnior JL, et al. Clinical and Eco-Epidemiological Aspects of a Novel Hyperendemic Area of Paracoccidioidomycosis in the Tocantins-Araguaia Basin (Northern Brazil), Caused by Paracoccidioides sp. *J Fungi (Basel)*. 2022 May 12;8(5):502. doi: 10.3390/jof8050502.
11. Barrozo LV, Benard G, Silva ME, Bagagli E, Marques SA, Mendes RP. First description of a cluster of acute/subacute paracoccidioidomycosis cases and its association with a climatic anomaly. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 Mar 30;4(3):e643. doi: 10.1371/journal.pntd.0000643.
12. Giusiano G, Aguirre C, Vratnica C, Rojas F, Corallo T, Cattana ME, et al. Emergence of acute/subacute infant-juvenile paracoccidioidomycosis in Northeast



- Argentina: Effect of climatic and anthropogenic changes? *Med Mycol.* 2019 Jan 1;57(1):30-37. doi: 10.1093/mmy/myx153.
13. Gonçalves AJ, Londero AT, Terra GM, Rozenbaum R, Abreu TF, Nogueira SA. Paracoccidioidomycosis in children in the state of Rio de Janeiro (Brazil). Geographic distribution and the study of a "reservarea". *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1998 Jan-Feb;40(1):11-3. doi: 10.1590/s0036-46651998000100003.
 14. Restrepo A, Tobón AM. *Paracoccidioides brasiliensis*, (cap 269). In: Madell GL, Bennett JE, Doling R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases.* 8th ed. Philadelphia, USA: Elsevier. (2015). p. 2995-3002.
 15. Mavengere H, Mattox K, Teixeira MM, Sepúlveda VE, Gomez OM, Hernandez O, et al. *Paracoccidioides* Genomes Reflect High Levels of Species Divergence and Little Interspecific Gene Flow. *mBio.* 2020 Dec 22;11(6):e01999-20. doi: 10.1128/mBio.01999-20.
 16. Hahn RC, Hagen F, Mendes RP, Burger E, Nery AF, Siqueira NP, et al. *Paracoccidioidomycosis: Current Status and Future Trends.* *Clin Microbiol Rev.* 2022 Dec 21;35(4):e0023321. doi: 10.1128/cmr.00233-21.
 17. Bagagli E, Franco M, Bosco Sde M, Hebelers-Barbosa F, Trinca LA, Montenegro MR. High frequency of *Paracoccidioides brasiliensis* infection in armadillos (*Dasypus novemcinctus*): an ecological study. *Med Mycol.* 2003 Jun;41(3):217-23. doi: 10.1080/13693780310001597368.
 18. Restrepo A, McEwen JG, Castañeda E. The habitat of *Paracoccidioides brasiliensis*: how far from solving the riddle? *Med Mycol.* 2001 Jun;39(3):233-41. doi: 10.1080/mmy.39.3.233.241.
 19. Benard G. An overview of the immunopathology of human paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia.* 2008 Apr-May;165(4-5):209-21. doi: 10.1007/s11046-007-9065-0.
 20. Benard G, Duarte AJ. *Paracoccidioidomycosis: a model for evaluation of the effects of human immunodeficiency virus infection on the natural history of endemic tropical diseases.* *Clin Infect Dis.* 2000 Oct;31(4):1032-9. doi: 10.1086/318146.
 21. Felipe CRA, Silva AD, Moreira Guimarães Penido MG. Disseminated *Paracoccidioidomycosis* in a Kidney Transplant Recipient. *Cureus.* 2021 Oct 24;13(10):e19007. doi: 10.7759/cureus.19007.
 22. Mendes RP, Cavalcante RS, Marques SA, Marques MEA, Venturini J, Sylvestre TF, et al. *Paracoccidioidomycosis: Current Perspectives from Brazil.* *Open Microbiol J.* 2017 Oct 31;11:224-282. doi: 10.2174/1874285801711010224.
 23. de Macedo PM, Almeida-Paes R, Freitas DF, Varon AG, Paixão AG, Romão AR, et al. Acute juvenile *Paracoccidioidomycosis*: A 9-year cohort study in the endemic area of Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017 Mar 29;11(3):e0005500. doi: 10.1371/journal.pntd.0005500.
 24. Restrepo A, Salazar ME, Cano LE, Stover EP, Feldman D, Stevens DA. Estro-



- gens inhibit mycelium-to-yeast transformation in the fungus Paracoccidioides brasiliensis: implications for resistance of females to paracoccidioidomycosis. Infect Immun.* 1984 Nov;46(2):346-53. doi: 10.1128/iai.46.2.346-353.1984.
25. Peçanha-Pietrobon PM, Tirado-Sánchez A, Gonçalves SS, Bonifaz A, Colombo AL. *Diagnosis and Treatment of Pulmonary Coccidioidomycosis and Paracoccidioidomycosis. J Fungi (Basel).* 2023 Feb 7;9(2):218. doi: 10.3390/jof9020218.
 26. Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, Queiroz-Telles F, Kono ASG, Paniago AMM, et al. *Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. Rev Soc Bras Med Trop.* 2017 Sep-Oct;50(5):715-740. doi: 10.1590/0037-8682-0230-2017. Epub 2017 Jul 12. Erratum in: *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017 Oct 16;:0. Erratum in: *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017 Nov-Dec;50(6):879-880. PMID: 28746570.
 27. Queiroz-Telles F and Escuissato D. *Pulmonary paracoccidioidomycosis. Semin Respir Crit Care Med.* 2011;32:764-7455
 28. Barreto MM, Marchiori E, Amorim VB, Zanetti G, Takayasu TC, Escuissato DL, et al. *Thoracic paracoccidioidomycosis: radiographic and CT findings. Radiographics.* 2012 Jan-Feb;32(1):71-84. doi: 10.1148/rg.321115052. Erratum in: *Radiographics.* 2012 Jul-Aug;32(4):1258. PMID: 22236894.
 29. Tobón AM, Agudelo CA, Osorio ML, Alvarez DL, Arango M, Cano LE, Restrepo A. *Residual pulmonary abnormalities in adult patients with chronic paracoccidioidomycosis: prolonged follow-up after itraconazole therapy. Clin Infect Dis.* 2003 Oct 1;37(7):898-904. doi: 10.1086/377538
 30. Teles FR, Martins ML. *Laboratorial diagnosis of paracoccidioidomycosis and new insights for the future of fungal diagnosis. Talanta.* 2011 Oct 15;85(5):2254-64. doi: 10.1016/j.talanta.2011.07.099.
 31. Colombo AL, Faíçal S, Kater CE. *Systematic evaluation of the adrenocortical function in patients with paracoccidioidomycosis. Mycopathologia.* 1994 Aug;127(2):89-93. doi: 10.1007/BF01103064.
 32. Francesconi F, da Silva MT, Costa RL, Francesconi VA, Carregal E, Talhari S, Valle AC. *Long-term outcome of neuroparacoccidioidomycosis treatment. Rev Soc Bras Med Trop.* 2011 Jan-Feb;44(1):22-5. doi: 10.1590/s0037-86822011000100006.
 33. de Camargo ZP. *Serology of paracoccidioidomycosis. Mycopathologia.* 2008 Apr-May;165(4-5):289-302. doi: 10.1007/s11046-007-9060-5.
 34. Gómez BL, Figueroa JI, Hamilton AJ, Diez S, Rojas M, Tobón AM, Hay RJ, Restrepo A. *Antigenemia in patients with paracoccidioidomycosis: detection of the 87-kilodalton determinant during and after antifungal therapy. J Clin Microbiol.* 1998 Nov;36(11):3309-16. doi: 10.1128/JCM.36.11.3309-3316.1998.
 35. Benard G. *An overview of the immunopathology of human paracoccidioidomycosis. Mycopathologia.* 2008 Apr-May;165(4-5):209-21. doi: 10.1007/s11046-007-9065-0.



36. Tobón AM, Agudelo CA, Osorio ML, Alvarez DL, Arango M, Cano LE, Restrepo A. Residual pulmonary abnormalities in adult patients with chronic paracoccidioidomycosis: prolonged follow-up after itraconazole therapy. *Clin Infect Dis*. 2003 Oct 1;37(7):898-904. doi: 10.1086/377538.
37. Gaviria M, Rivera V, Muñoz-Cadavid C, Cano LE, Naranjo TW. Validation and clinical application of a nested PCR for paracoccidioidomycosis diagnosis in clinical samples from Colombian patients. *Braz J Infect Dis*. 2015 Jul-Aug;19(4):376-83. doi: 10.1016/j.bjid.2015.04.008.
38. Niño-Vega GA, Calcagno AM, San-Blas G, San-Blas F, Gooday GW, Gow NA. RFLP analysis reveals marked geographical isolation between strains of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Med Mycol*. 2000 Dec;38(6):437-41. doi: 10.1080/mmy.38.6.437.441.
39. Nobrega de Almeida J Jr, Del Negro GM, Grenfell RC, Vidal MS, Thomaz DY, de Figueiredo DS, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for differentiation of the dimorphic fungal species *Paracoccidioides brasiliensis* and *Paracoccidioides lutzii*. *J Clin Microbiol*. 2015 Apr;53(4):1383-6. doi: 10.1128/JCM.02847-14.
40. Marchiori E, Valiante PM, Mano CM, Zanetti G, Escuissato DL, Souza AS Jr, Capone D. Paracoccidioidomycosis: high-resolution computed tomography-pathologic correlation. *Eur J Radiol*. 2011 Jan;77(1):80-4. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.06.017.
41. Muniz M, Marchiori E, Magnago M, Moreira L. Paracoccidioidomicose Pulmonar: Aspectos Na Tomografia Computadorizada de Alta Resolução. *Radiol. Bras*. 2002, 35(3):147–154. doi:10.1590/S0100-39842002000300005
42. Campos EP, Padovani CR, Cataneo AM. Paracoccidioidomicose: estudo radiológico e pulmonar de 58 casos [Paracoccidioidomycosis: radiologic and pulmonary study in 58 cases]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1991 Jul-Aug;33(4):267-76. Portuguese. PMID: 1844948.
43. Queiroz-Telles F, Goldani LZ, Schlamm HT, Goodrich JM, Espinel-Ingroff A, Shikanai-Yasuda MA. An open-label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2007 Dec 1;45(11):1462-9. doi: 10.1086/522973.
44. Thompson GR 3rd, Rendon A, Ribeiro Dos Santos R, Queiroz-Telles F, Ostrosky-Zeichner L, Azie N, et al. Isavuconazole Treatment of Cryptococcosis and Dimorphic Mycoses. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 1;63(3):356-62. doi: 10.1093/cid/ciw305.
45. Rauseo AM, Mazi P, Lewis P, Burnett B, Mudge S, Spec A. Bioavailability of Single-Dose SUBA-Itraconazole Compared to Conventional Itraconazole under Fasted and Fed Conditions. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021 Jul 16;65(8):e0013421. doi: 10.1128/AAC.00134-21.
46. Pappas PG, Spec A, Miceli M, McGwin G, McMullen R, Thompson III GRR. 120. An open-label comparative trial of SUBA-itraconazole (SUBA) versus



- conventional itraconazole (c-itra) for treatment of proven and probable endemic mycoses (MSG-15): a pharmacokinetic (PK) and adverse Event (AE) analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2021 Dec 4;8(Suppl 1):S72. doi: 10.1093/ofid/ofab466.120.
47. Cavalcante Rde S, Sylvestre TF, Levorato AD, de Carvalho LR, Mendes RP. Comparison between itraconazole and cotrimoxazole in the treatment of paracoccidioidomycosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 Apr 17;8(4):e2793. doi: 10.1371/journal.pntd.0002793.
 48. Naranjo MS, Trujillo M, Munera MI, Restrepo P, Gomez I, Restrepo A. Treatment of paracoccidioidomycosis with itraconazole. *J Med Vet Mycol.* 1990;28(1):67-76. doi: 10.1080/02681219080000091.
 49. Caceres DH, Echeverri Tirado LC, Bonifaz A, Adenis A, Gomez BL, Flores CLB, et al. Current situation of endemic mycosis in the Americas and the Caribbean: Proceedings of the first international meeting on endemic mycoses of the Americas (IMEMA). *Mycoses.* 2022 Dec;65(12):1179-1187. doi: 10.1111/myc.13510.
 50. Borges SR, Silva GM, Chambela Mda C, Oliveira Rde V, Costa RL, Wanke B, Valle AC. Itraconazole vs. trimethoprim-sulfamethoxazole: A comparative cohort study of 200 patients with paracoccidioidomycosis. *Med Mycol.* 2014 Apr;52(3):303-10. doi: 10.1093/mmy/myt012.