

Artículo de Revisión

Pasado y presente de la Paracoccidioidomicosis en Paraguay

Past and present of Paracoccidioidomycosis in Paraguay

Patricia Violeta Araújo López¹ 

Gustavo Aguilar Fernández¹ 

Rosely Zancopé- Oliveira² 

¹Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Laboratorio Central de Salud Pública, Sección Micología. Asunción-Paraguay.

²Instituto Nacional de Infectología Evandro Chagas, Fiocruz, Laboratório de Micologia. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Editor responsable: Ángel Ricardo Rolón Ruíz Díaz . Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Centro Médico Nacional-Hospital Nacional. Itauguá, Paraguay.

Revisor 1: Luis Fernando Gómez Paciello . Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y del Ambiente “Juan Max Boettner”. Asunción, Paraguay.

Revisor 2: Mario Fabián Martínez Mora . Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Laboratorio Central de Salud Pública. Asunción, Paraguay.

Revisor 3: Gustavo Giusiano . Universidad Nacional del Nordeste, Facultad de Medicina. Resistencia, Chaco, Argentina.

RESUMEN

La Paracoccidioidomicosis (PCM), es una enfermedad sistémica endémica de países de América Latina, con alto impacto en términos de morbilidad, mortalidad y costos para el sistema de salud si los enfermos progresan a sus estadios avanzados. Este trabajo tuvo como objetivo recopilar datos divulgados en publicaciones sobre casos autóctonos de PCM, desde los primeros casos diagnosticados

Autor de Correspondencia: Patricia Violeta Araújo López. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Laboratorio Central de Salud Pública, Sección Micología. Asunción-Paraguay. Correo electrónico: patriciamicologiaparaguay@gmail.com

Artículo recibido: 18 de diciembre de 2023. **Artículo aprobado:** 30 de agosto de 2024

 Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de [Licencia de Atribución Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), que permite uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se acredite el origen y la fuente originales.

Como citar este artículo: Araújo López PV, Aguilar Fernández G, Zancopé-Oliveira R. Pasado y presente de la Paracoccidioidomicosis en Paraguay. Rev. Nac. (Itauguá). 2024;16(3):167-196.

en Paraguay, con una descripción del contexto histórico e identificando a los pioneros en el diagnóstico en Paraguay, siguiendo un orden cronológico, hasta los casos más recientemente informados.

Metodología: búsqueda en bibliotecas nacionales y bases de datos *online* de casos de PCM en Paraguay, publicados en revistas científicas históricas nacionales y otras fuentes disponibles en formato impreso, y artículos científicos más recientes disponibles en formato electrónico, respectivamente.

Resultados: Se identificaron 479 casos de PCM en publicaciones entre los años 1935 y 2023, correspondientes a casos autóctonos y cuyos diagnósticos fueron realizados en territorio paraguayo. El Dr. Juan Boggino y colaboradores fueron los responsables de los primeros diagnósticos en el país. La forma clínica predominante fue la crónica. La media de edad de 45,78 años. La gran mayoría de los pacientes diagnosticados fueron oriundos de la Región Oriental del país, predominantemente hombres agricultores.

Conclusión: La PCM es una enfermedad endémica del Paraguay, desde los primeros casos diagnosticados y hasta hoy en día, son detectados pacientes con una evolución grave y discapacitante de la enfermedad, lo que demuestra la necesidad de la difusión de su conocimiento y ampliación de la capacidad diagnóstica precoz a nivel nacional. Debido a su pleomorfismo clínico y su capacidad de simular otras enfermedades, es importante incluir a la PCM como diagnóstico diferencial de pacientes que presenten factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

Palabras clave: Paracoccidioidomicosis, Paraguay, historia, casos clínicos, epidemiología.

ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis (PCM) is a systemic disease endemic to Latin American countries, with a high impact in terms of morbidity, mortality and costs for the health system if patients progress to advanced stages. This work aimed to collect data published in publications on autochthonous cases of PCM, from the first cases diagnosed in Paraguay, with a description of the historical context and identifying the pioneers in the diagnosis in Paraguay, following a chronological order, to the most recently reported cases.

Methodology: search in national libraries and *online databases* of PCM cases in Paraguay, published in national historical scientific journals and other sources available in print format, and more recent scientific articles available in electronic format, respectively.

Results: 479 cases of PCM were identified in publications between the years 1935 and 2023, corresponding to autochthonous cases and whose diagnoses were made in Paraguayan territory. Dr. Juan Boggino and collaborators were responsible for the first diagnoses in the country. The predominant clinical form was chronic. The average age was 45.78 years. The vast majority of patients diagnosed were from the Eastern Region of the country, predominantly male farmers.

Conclusion: PCM is an endemic disease in Paraguay. Since the first cases were diagnosed and until today, patients with a severe and disabling course of the disease have been detected, which demonstrates the need to disseminate its knowledge and expand the early diagnostic capacity at the national level. Due to its clinical pleomorphism and its ability to simulate other diseases, it is important to include PCM as a differential diagnosis for patients who present risk factors for the development of the disease.

Keywords: Paracoccidioidomycosis, Paraguay, history, clinical cases, epidemiology.

INTRODUCCIÓN

Generalidades

La Paracoccidioidomycosis (PCM) también llamada blastomicosis sudamericana o enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida, es una micosis sistémica endémica de países de América Latina. Es una enfermedad progresiva, con alto impacto en términos de morbilidad, mortalidad y costos para el sistema de salud si los enfermos progresan a sus estadios avanzados⁽¹⁻⁶⁾ por lo cual es necesaria una mayor difusión del conocimiento de esta enfermedad de manera a promover el diagnóstico precoz, identificando grupos de riesgo. En Paraguay se constituye en un importante problema de salud pública, sin embargo, subestimado por no ser una enfermedad de notificación obligatoria.

Agentes etiológicos

En los últimos años se han logrado avances importantes en cuanto al conocimiento de los agentes etiológicos de la PCM, actualmente ya no se considera una enfermedad causada por una sola especie: *P. brasiliensis*. Se describió una nueva especie: *P. lutzii*⁽⁷⁾ y se ha demostrado que la especie *P. brasiliensis* representa un complejo de especies filogenéticas (S1 a y b, PS2, PS3 y PS4). Turissini y colaboradores⁽⁸⁾, en base a estudios moleculares y morfológicos, han propuesto elevar estas especies filogenéticas a especies taxonómicas y proponen las siguientes denominaciones: *P. brasiliensis* sensu strictu (S1), *P. americana* (PS2), *P. restrepiensis* (PS3). y *P. venezuelensis* (PS4).

Ecoepidemiología

La endemicidad de la PCM está relacionada con factores geológicos y climáticos que favorecen la presencia y desarrollo del hongo en reservorios naturales^(9,10,11). La PCM es un sapronosis⁽¹²⁾ debido a que la infección ocurre a través de la inhalación de propágulos infectantes de la forma filamentosa del hongo durante el contacto con el suelo, en actividades como la agricultura, jardinería, la caza de armadillos y la construcción. Una vez inhalado, el hongo se convierte a su forma levaduriforme, la forma parasitaria en el hospedero^(9,13). El armadillo de nueve bandas (*Dasypus novemcinctus*) es el principal animal reservorio natural del hongo y el más ampliamente estudiado, sin embargo otros animales silvestres también actúan como tal^(14,15). (Figura 1).

Fuente: dibujo creado por Enrique Olmedo. Adobe Illustrator CC 2023 – v27.8

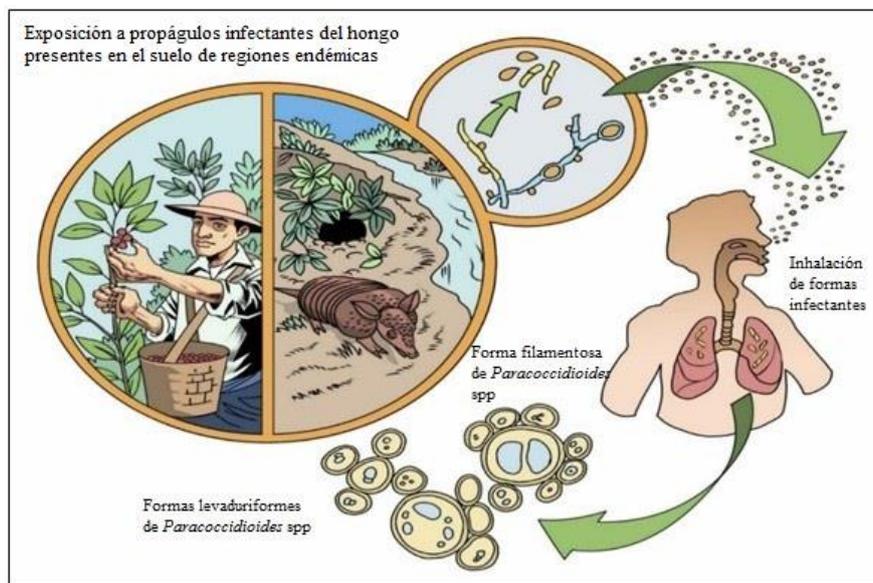


Figura 1: Ciclo vital y modo de transmisión de *Paracoccidioides* spp.

Manifestaciones clínicas

La PCM tiene un amplio espectro clínico de presentación, según la clasificación actualmente más utilizada, consensuada en el III Coloquio Internacional sobre Paracoccidioidomicosis en Medellín⁽¹⁶⁾, se clasifica en: 1. Infección paracoccidióidica, 2. PCM enfermedad: 2.a Forma aguda/subaguda (juvenil) en sus formas moderada y grave. 2.b Forma crónica (en adultos) en sus formas leves, moderada y grave, 3. Forma residual o secuelar.

La forma crónica (Figura 2 a-f, Figura 3 b-e) afecta principalmente los pulmones, causando un importante daño y en muchos de los casos llegando a una fibrosis pulmonar. Es la forma

más frecuente, se observa principalmente en pacientes masculinos adultos, que realizan actividades ocupaciones relacionadas al contacto con el suelo, su presentación clínica es semejante a la tuberculosis, los pacientes presentan tos, disnea, fiebre y hemoptisis. Son frecuentes las lesiones en mucosa oral, en ganglios y piel. En mucosa oral se observan lesiones exulceradas o ulceradas del tipo moriforme, en algunos pacientes los labios pueden presentar hipertrofia y tumefacción. En piel se presentan distintos tipos de lesiones: palulomatosas, papulo-ulcerosas, ulcero-costrosas y verrucoides. En formas diseminadas graves hay afectación del sistema nervioso central, las lesiones pueden localizarse en el parénquima: forma parenquimatosa o pseudotumoral, que es la más prevalente, y la forma meníngea. La forma aguda/subaguda (Figura 3- a y 3 f) de PCM es responsable del 5-25 % de los casos. Predomina en niños, adolescentes y adultos jóvenes, y eventualmente puede afectar a adultos mayores. La distribución por género es prácticamente igual, particularmente entre los niños. Esta forma clínica muestra una rápida evolución, con amplia diseminación del hongo a múltiples órganos y sistemas, llevando al paciente a una descompensación general, que requiere, en muchos casos, varios días de internación. La mayoría de ellos presenta afectación del sistema fagocítico mononuclear, destacando la presencia de agrandamiento ganglionar localizado o generalizado, que puede, en evolución, presenta supuración, fistulización y esplenomegalia hepática, además de manifestaciones digestivas, lesiones en piel o mucosas, afectación osteoarticular^(5,6,13). Tanto formas crónicas y agudas de la PCM, si no son tratadas y diagnosticadas a tiempo, pueden evolucionar en gravedad causando muertes. Además, las secuelas de los pacientes diagnosticados en forma tardía son altamente discapacitantes, en la mayoría de los casos, con importante disminución de la capacidad respiratoria y en algunos casos, lesiones en áreas visibles del cuerpo que causan estigmatización, como también disfuncionalidad en varios órganos afectados por la enfermedad^(5, 17, 18).

Fuente: a) Chirife⁽²⁸⁾, tercer caso de PCM diagnosticado en Paraguay b) Maás⁽³⁷⁾, c y d) González y Boggino⁽²⁹⁾ primer caso de forma meningoencefálica de PCM detectada en Paraguay, e) y f) Caballero⁽³⁸⁾

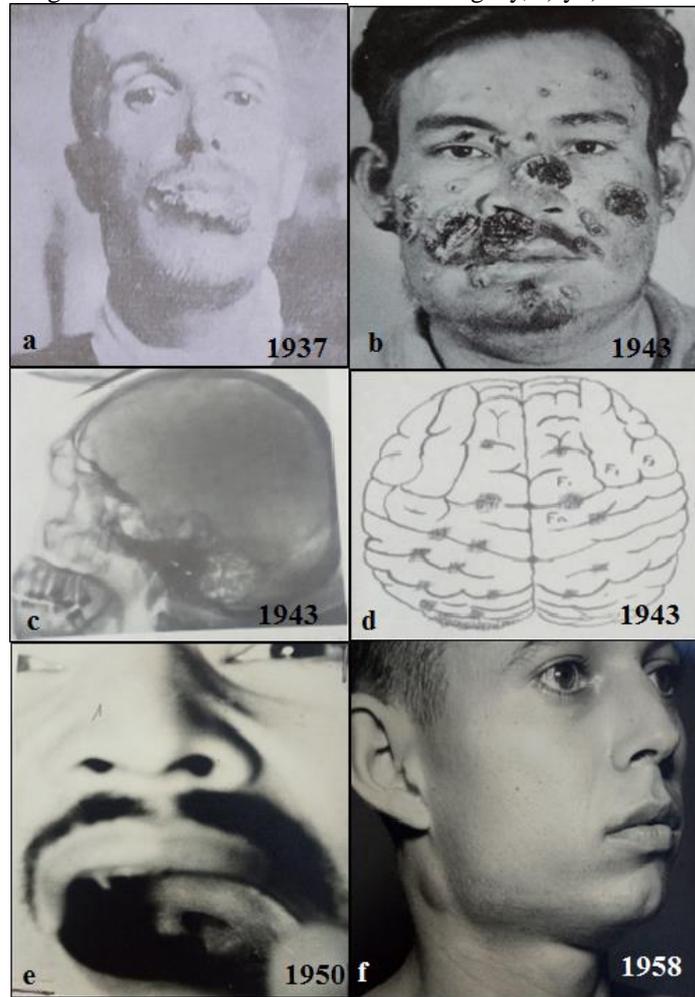


Figura 2: Pacientes con PCM diagnosticados entre los años 1937-1958. **a.** lesiones vegetantes en labio de paciente inmigrante residente en Itapúa. **b.** lesiones úlcero-verrucosas en rostro de paciente de San Pedro, **c.** radiografía de cráneo y **d.** dibujo esquemático de lesiones detectadas en cerebro de paciente oriundo de Itapúa, **e.** lesión en amígdalas en paciente de Itapúa. **f.** ganglios aumentados en región cervical de paciente de Guairá. **e.** y **f.**

Fuente: a) y e) registros de la Sección Micología LCSP, b) c) y d) gentileza Dr. Juan Lambaré, f) gentileza Dr. Luis Gatti.

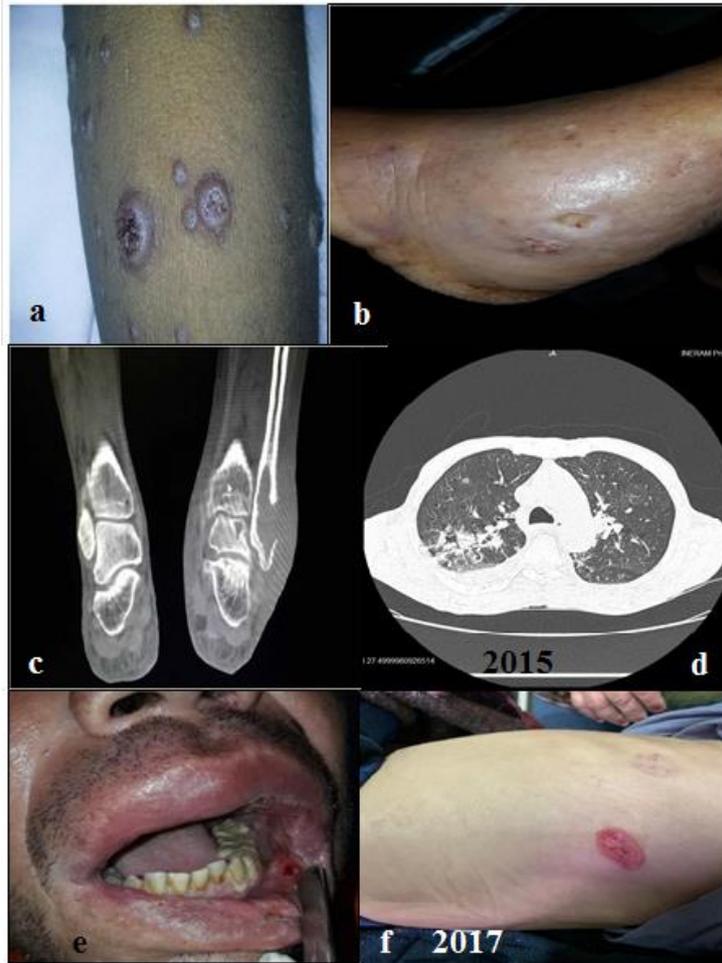


Figura 3: Pacientes con PCM diagnosticados entre los años 2013-2019. **a.** lesiones tipo pápulas y pápulo-ulceradas en brazo de paciente femenina oriunda de Amambay, con forma aguda/subaguda. En paciente masculino procedente de Pte. Hayes: **b.** lesión a edematizada y con fístula en tobillo **c.** imagen de TAC con detección de lesión osteolítica en zona de tobillo y **d.** imagen de TAC de lesiones pulmonares, **e.** lesiones en labio y mucosa yugal de paciente masculino de Cordillera, **f.** hepatoesplenomegalia y lesión ulcerosa en abdomen de niño con la forma aguda/subaguda procedente de Canindeyú.

Diagnóstico laboratorial

El diagnóstico laboratorial de PCM puede realizarse por examen directo por microscopía de muestras respiratorias, por escarificación (raspado) de lesiones, punción de lesiones con secreciones, principalmente de ganglios linfáticos afectados y biopsias de varios tipos de órganos afectados por la enfermedad, por coloraciones de histopatología o exámenes en fresco de materiales biopsiados.

Paracoccidioides spp. se presenta en su forma parasitaria en muestras biológicas y en cultivo a 37 °C como una levadura multibrotante de pared de doble contorno, con glóbulos lipídicos intracitoplasmáticos prominentes ⁽¹⁹⁻²⁰⁾. En las siguientes figuras se presentan microfotografías de análisis laboratoriales tanto de los primeros diagnósticos realizados en el Paraguay (Figura 4) como de pacientes diagnosticados más recientemente (Figura 5).

Fuente: Chirife 1944⁽²⁸⁾

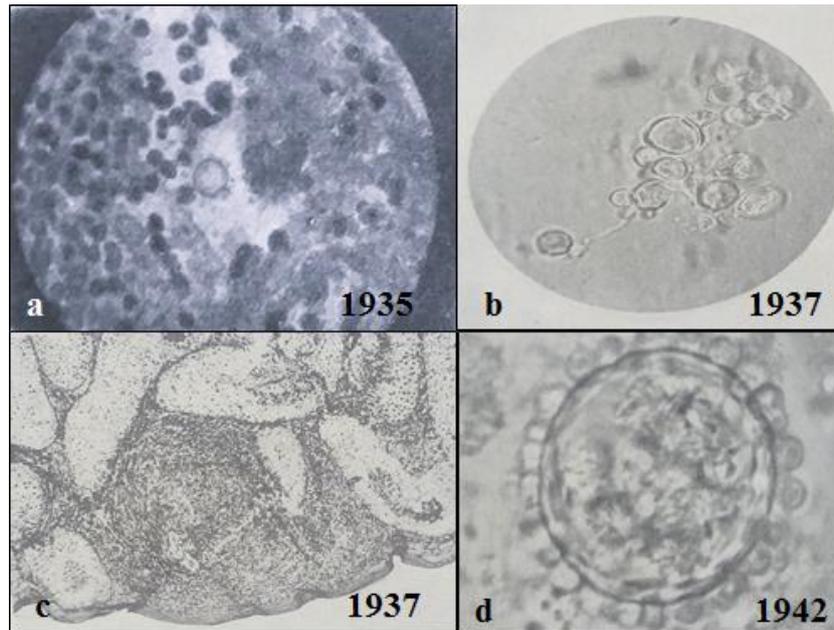


Figura 4: Microfotografías de análisis laboratoriales realizados entre los años 1935 y 1942. **a.** Histopatología de lesión ulcerosa de colon, en el centro de la imagen se observa levadura exoesporulada multibrotante de *Paracoccidioides* spp. **b.** Cultivo de *Paracoccidioides* spp. en agar peptonizado, **c.** histopatología con granuloma paracoccidióidico en tejido de testículo de cobayo inoculado con cultivo diluido de *Paracoccidioides* spp, **d.** Examen directo de *Paracoccidioides* spp. observado en muestra de ganglio mesentérico

Fuente: registros de la Sección Micología LCSP.

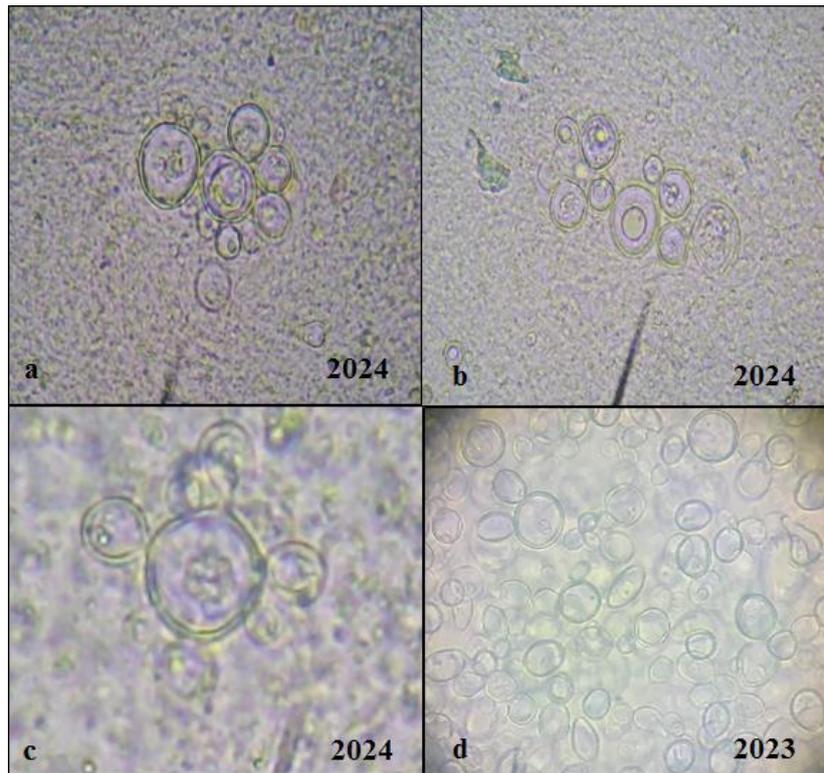


Figura 5: Microfotografías de análisis laboratoriales realizados entre los años 2023-2024. **a. b. y c.** microfotografías de levaduras con pared de doble contorno, exoesporuladas y multibrotantes de *Paracoccidioides* spp. observadas al microscopio a partir de una muestra de secreción traqueal de paciente masculino, en aumento de 40x con zoom **d.** microfotografía de cultivo en medio inhibidor de mohos, en aumento de 40 x con zoom.

El cultivo de *Paracoccidioides* spp. se puede realizar en medios enriquecidos como BHI sangre, chocolate, medio inhibidor de mohos, Fava Netto, el crecimiento requiere un tiempo prolongado para lograr el aislamiento del hongo. Se recomienda suplementar los medios de cultivo con antibacterianos para inhibir la microbiota bacteriana de muestras biológicas de sitios no estériles^(19,20). La prueba inmunológica más utilizada actualmente para diagnóstico, es la de detección de anticuerpos totales por el método de inmunodifusión radial doble, que también puede servir como parámetro para control de tratamiento con los datos de cuantificación de títulos de anticuerpos en el momento de diagnóstico y post tratamiento^(6,21).

Este trabajo tuvo como objetivo recopilar datos divulgados en publicaciones sobre PCM desde los primeros casos diagnosticados en Paraguay, con una descripción del contexto histórico e identificando a los pioneros en el diagnóstico en Paraguay, siguiendo un orden cronológico, hasta los

casos más recientemente informados. Metodología: búsqueda en bibliotecas nacionales y bases de datos *online* de casos de PCM en Paraguay, publicados en revistas científicas históricas nacionales y otras fuentes disponibles en formato impreso, y artículos científicos más recientes disponibles en formato electrónico, respectivamente.

METODOLOGÍA

Fuentes de datos y estrategia de búsqueda

Se aplicaron dos maneras de búsqueda de publicaciones de estudios cuantitativos, cualitativos y mixtos:

Búsqueda presencial de publicaciones disponibles en formato físico: en revistas científicas, libros, tesis y monografías en el área de la Salud de Paraguay, disponibles en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción (FCM-UNA), Biblioteca Nacional del Paraguay (BNP) y Biblioteca Central de la UNA (BC-UNA) publicadas desde el año 1920 hasta el 2001, buscando identificar casos publicados de PCM, de pacientes de todas las edades y formas clínicas de PCM diagnosticados en territorio paraguayo, utilizando todas las denominaciones para la enfermedad tanto antiguas como actuales: blastomicosis, blastomicosis sudamericana, enfermedad de Almeida, enfermedad de Lutz Splendore y Almeida, granuloma paracoccidióidico paracoccidioidosis y paracoccidioidomicosis. La búsqueda se realizó entre septiembre 2023 y febrero 2024. Se incluyeron todas las publicaciones que pudieron ser obtenidas con texto completo cuyo estado de conservación permitiese su lectura. También se realizó una visita a la Dirección de Documentación Histórica del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPBS) de Paraguay en fecha 10 de octubre de 2023 para averiguaciones sobre potenciales fuentes adicionales de información respecto a casos autóctonos de PCM del país.

Búsqueda online en bases de datos: búsqueda en el catálogo bibliográfico de la UNA, Biblioteca Virtual en Salud (BVS), SciELO y Pubmed con las palabras clave Paracoccidioidomicosis and Paraguay. La búsqueda se realizó el 1-2 de diciembre 2023 y nuevamente entre el 25 y 26 de julio 2024. Se incluyeron todas las publicaciones que pudieron ser obtenidas con texto completo y en todos los idiomas publicados.

Criterios de elegibilidad y selección de estudios

Los estudios elegibles se seleccionaron de dos formas y en distintos periodos de tiempo: en textos (revistas científicas nacionales, libros, tesis, monografías) disponibles solamente en forma impresa en bibliotecas (FCM-UNA, BNP, BC-UNA) publicados en el periodo 1920- 2001; y en publicaciones de artículos científicos del periodo 1976-2023 disponibles en forma *online* en las bases

de datos BVS, SciELO y Pubmed. Se incluyeron todas las publicaciones independientemente del idioma: series de casos e informes de casos, estudios de prevalencia. No se incluyeron casos reportados en resúmenes de congresos.

Para la selección de las publicaciones cuyos datos de casos de PCM fueron extraídos y organizados para análisis de las variables de sexo, edad, origen geográfico, profesión/ocupación y forma clínica se aplicaron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión: todas las publicaciones con casos autóctonos de PCM, con pruebas laboratoriales confirmatorias (análisis micológicos, de anatomía patológica y detección de anticuerpos) y características clínicas compatibles con la enfermedad, de todas las formas clínicas, residentes en territorio paraguayo, cuyo año de diagnóstico fuese identificable y realizado en Paraguay y que contasen al menos con datos de sexo.

Criterios de exclusión: todas las publicaciones con casos duplicados, casos de paraguayos diagnosticados en otros países, casos sin año o periodo de diagnóstico identificable.

Para la verificación del cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión, los textos seleccionados fueron leídos en forma completa.

Recolección de datos y variables de interés

Las variables buscadas en las publicaciones seleccionadas de casos de PCM fueron: sexo, edad, origen geográfico, profesión, y forma clínica.

Para mejorar el conocimiento del origen geográfico de algunos pacientes, se contactó con algunos de los autores de los casos publicados para obtener datos más completos de las bases de datos primarias consultadas por los mismos.

La información obtenida de las variables estudiadas de los pacientes se organizó en orden cronológico en una tabla *Microsoft Excel*.

Análisis de datos:

La determinación de las frecuencias de las variables estudiadas y la media de edades fue realizada con el programa Epi Info. 7.2.5.0

El mapa de la distribución de los casos de PCM en Paraguay según Departamento de origen referido en el momento de diagnóstico fue realizado utilizando la herramienta *Power Map* de *Excel* de *Microsoft 365*.

RESULTADOS

Revisión y selección de publicaciones

Publicaciones en formato físico: fueron identificadas las siguientes revistas científicas paraguayas históricas del área de la salud: Revista de la Sociedad Médica del Paraguay, Revista de la Sanidad

Militar, Anales de la Facultad de Ciencias Médicas y Revista de la Sociedad Paraguaya de Microbiología, correspondientes a publicaciones desde el año 1920 al año 2001, encontradas en formato impreso en las bibliotecas visitadas. Se contabilizaron 81 ejemplares de revistas científicas nacionales, cuyo estado de conservación permitía su revisión. Cada ejemplar, fue cuidadosamente verificado de manera manual, buscando publicaciones con datos relacionados a casos de PCM diagnosticados en territorio paraguayo, Se han identificado 15 artículos científicos⁽²²⁻³⁶⁾ con información relacionada a PCM, además de 1 libro⁽³⁷⁾, 1 tesis⁽³⁸⁾ y 3 monografías⁽³⁹⁻⁴¹⁾.

Artículos científicos en bases de datos online: fueron encontrados 36 artículos científicos, de los cuales fueron seleccionados 10⁽⁴²⁻⁵¹⁾ eliminando los registros duplicados en las bases online^{).} Realizando el seguimiento de citas se ha obtenido un artículo científico⁽⁵²⁾.

Una vez obtenidos todos los registros de las bases de datos *online* y fuentes alternativas (revistas en formato físico, libros, tesis, monografías seguimiento de citas de artículos científicos). Se procedió a la eliminación de registros duplicados y posterior selección según los criterios de inclusión y exclusión.

En la **Figura 5** se presenta en forma esquemática los resultados de la revisión y selección de fuentes bibliográficas con datos de casos de PCM diagnosticados en Paraguay:

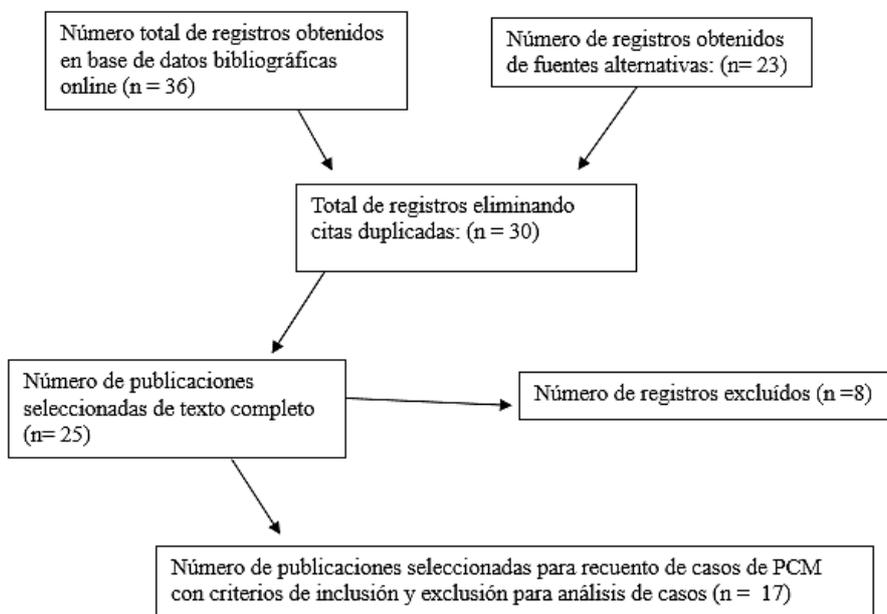


Figura 6: Flujo de búsqueda bibliográfica de publicaciones sobre Paracoccidiodomicosis en Paraguay

Contexto histórico del conocimiento de la PCM en Paraguay y primeros casos detectados

La primera mención de blastomicosis sudamericana, identificada en los textos históricos de Paraguay examinados, corresponde a un artículo científico de revisión, de autoría del Dr. Edmundo Escomel

de Perú y publicado en el año 1920, en la primera edición de la primera revista científica publicada en el país: Revista de la Sociedad Médica del Paraguay^(22,53), a pesar de que en esta publicación no se mencionan casos autóctonos de PCM de Paraguay, el abordaje de la temática podría indicar una preocupación e interés de médicos locales de aquella época por la enfermedad. Los primeros casos de PCM detectados en el país fueron diagnosticados en un grupo de prisioneros de guerra bolivianos, en el año 1933^(23,24), considerando el contexto de la presencia en el país de estos enfermos (pudieron haber adquirido la PCM en Bolivia) no se clasificaron como casos autóctonos de Paraguay, por lo cual no fueron incluidos en la **Tabla 1**. El primer caso conocido de PCM autóctono del país, corresponde al publicado en el año 1935, en la edición Nro. 61 del año 1935 de la Revista de Sanidad Militar⁽²⁵⁾ (**Figura 6**), en un soldado paraguayo de 32 años, oriundo de Villa Hayes que ingresó al Hospital Militar el 25 enero de 1934, con diagnóstico presuntivo de escrofulosis y malaria. Si bien el título del artículo refiere a la enfermedad de Posadas, el autor describe en la parte final de la publicación, que posiblemente se trate de la enfermedad de Almeida, además, las características clínicas del paciente y los resultados de estudios histológicos realizados post mortem en varios órganos del paciente, describen estructuras altamente compatibles con *Paracoccidioides* spp, según palabras del autor: ⁽²⁵⁾ ...”...abundan en nuestros cortes formas de roseta constituídas por un elemento central a cuyo alrededor se agrupan cinco o seis elementos menores”. Esta confusión entre PCM y coccidioidomicosis podría haberse debido al conocimiento incipiente del tipo de blastomicosis en esa época. Este mismo caso fue nuevamente publicado en la serie de casos presentada por el Dr. Alejandro Chirife⁽²⁸⁾.

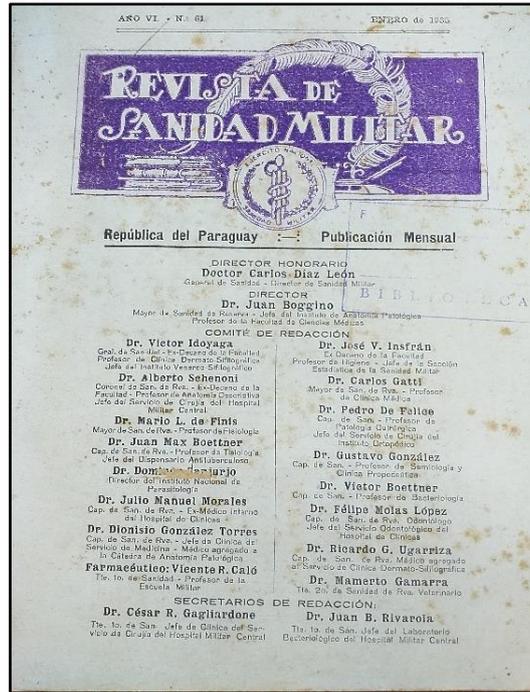


Figura 7: Revista de Sanidad Militar Nro. 61 del año 1935.
 En esta edición fue publicado el primer caso autóctono de PCM diagnosticado en Paraguay.

Pioneros en el diagnóstico de la PCM en Paraguay

El Dr. Juan Boggino (1900-1981), pionero en el estudio e investigación de micosis en el país y autor de las primeras publicaciones sobre casos de PCM diagnosticados en territorio paraguayo^(23-26,29), fue fruto fecundo de la misión médica francesa que había posibilitado la reapertura de la Facultad de Medicina de la UNA en el año 1918 en Paraguay.

Durante la Guerra del Chaco se desempeñó con el grado de Mayor, fue director de Hospitales Frontales y de Recuperación. La Dirección de Sanidad Militar le encomendó la ardua misión de desentrañar la etiología de una rara enfermedad aparecida entre prisioneros, caracterizada por poliadenopatías cervicales monstruosas de evolución muchas veces fatal. Sus estudios aclararon que se trataba de blastomicosis sudamericana⁽²³⁾. En el periodo de post guerra fue jefe de la Cátedra de Histología y Decano de las facultades de Ciencias Médicas y Odontología de la UNA, también durante varios años, se desempeñó como presidente de la Sociedad Científica del Paraguay.

Otros destacados profesionales de la décadas del 30 al 50 que trabajaron en forma conjunta con el Dr. Boggino en el diagnóstico e investigación de la PCM fueron los doctores Carlos Gatti, Gustavo González, Alejandro Chirife. Luis Carlos Más (Figura 6 b), Dionicio González Torres, Vicente Mayor, Carlos Castillo y Carlos Luis Ramírez Boettner⁽¹⁷⁻²⁶⁾. A partir del año 1966 los doctores Arquímedes Canese y Diamante Ortiz de Da Silva (Figura 7 c) comienzan a reportar casos

de PCM diagnosticados laboratorialmente en la Cátedra de Bacteriología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción a partir del año 1966^(24-35,54). En el LCSP dando seguimiento al trabajo de la Dra. Ortiz de Da Silva, los doctores Nilfo Arce, Esteban Riera y Mario Martínez ampliaron la capacidad diagnóstica del país con la capacitación a profesionales de distintos puntos para el diagnóstico laboratorial de PCM y otras micosis.

Fuente: a) y b) gentileza de Dr. Hugo Boggino c) gentileza de Marco Cubilla Da Silva

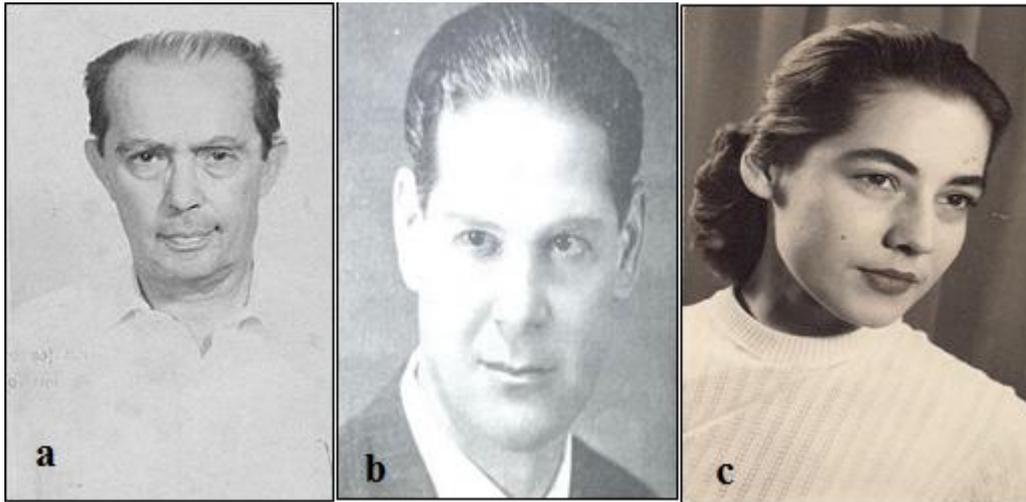


Figura 8: a. Dr. Juan Boggino, responsable del primer diagnóstico de PCM en Paraguay b. Dr. Carlos Maás, discípulo del Dr. Juan Boggino, autor del primer libro sobre micosis publicado en Paraguay c. Dra. Diamante Ortiz de Da Silva, jefa del primer laboratorio de Micología de Paraguay.

Casos autóctonos de PCM diagnosticados y publicados entre 1934 y 2023

Realizando una minuciosa lectura de las publicaciones que reportan y describen casos de PCM entre 1934 y 2023 y verificando los datos para evitar en lo posible, el conteo de casos duplicados (teniendo en cuenta año de diagnóstico, datos demográficos y geográficas y lugar de internación) se han identificado 479 casos publicados por autores nacionales diagnosticados en territorio paraguayo y confirmados por diagnóstico de laboratorio (Tabla 1).

Tabla 1: Casos de PCM autóctonos diagnosticados y publicados entre los años 1934 y 2023

Autores	Año de publicación	Periodo/año de diagnóstico	Cantidad de Casos
Chirife ⁽²⁸⁾	1944	1934-1943	11 casos
Castillo y Ramírez ⁽³⁰⁾	1950	1946-1948	3 casos
Caballero ⁽³⁸⁾	1959	1950-1958	4 casos
Maás ⁽³⁷⁾	1964	1954-1960	3 casos
Rolón ⁽⁴²⁾	1976	1960-1974	87 casos
Ortiz de Da Silva ⁽³⁵⁾	1985	1974-1982	65 casos
Rivelli y col ⁽³⁶⁾	2001	1990-2000	25 casos
Rodríguez ⁽⁴³⁾	2004	1992-2002	45 casos
Fariña y col ⁽⁴⁴⁾	2007	2006	1 caso
Di Martino ⁽⁴⁶⁾	2012	2010	1 caso
Pérez, Oviedo y Gill ⁽⁴⁵⁾	2014	1980-2003	94 casos
Araújo y col ⁽⁴⁷⁾	2017	2004-2013	131 casos
Lambaré y col ⁽⁴⁸⁾	2017	2015	1 caso
Velázquez & Lovera ⁽⁵²⁾	2021	2021	1 caso
Montiel y col ⁽⁴⁹⁾	2023	2017-2021	2 casos
Rolón-López y col ⁽⁵⁰⁾	2023	2022-2023	4 casos
Scudeller y col ⁽⁵¹⁾	2023	2023	1 caso
			Total casos: 479

Características demográficas y origen geográfico de los pacientes

De los 479 casos identificados de PCM en publicaciones detectados en el periodo 1934-2023, 471 casos correspondieron a pacientes masculinos y 8 a pacientes del sexo femenino. Los datos de edad se pudieron obtener de 239 casos, con una media de edad de 45,78 años (desviación estándar 13,61), la edad mínima fue de 8 años y la máxima de 89 años.

En relación al origen geográfico referido por los pacientes en el momento del diagnóstico, se obtuvieron datos de 248 casos de PCM, siendo la distribución de los casos la siguiente: Central (n = 54), Caaguazú (n = 34), San Pedro (n = 32), Alto Paraná (n = 24), Itapúa (n = 16), Cordillera (n = 13), Guairá (n = 12), Paraguairí (n = 11) Asunción (n = 11), Concepción (n = 9), Caazapá (n = 7), Presidente Hayes (n = 7) Amambay (n = 6), Misiones (n = 6), Canindeyú (n = 3) Alto Paraguay (n = 2), sin casos publicados los Departamentos de Boquerón y Ñeembucú (Figura 8).

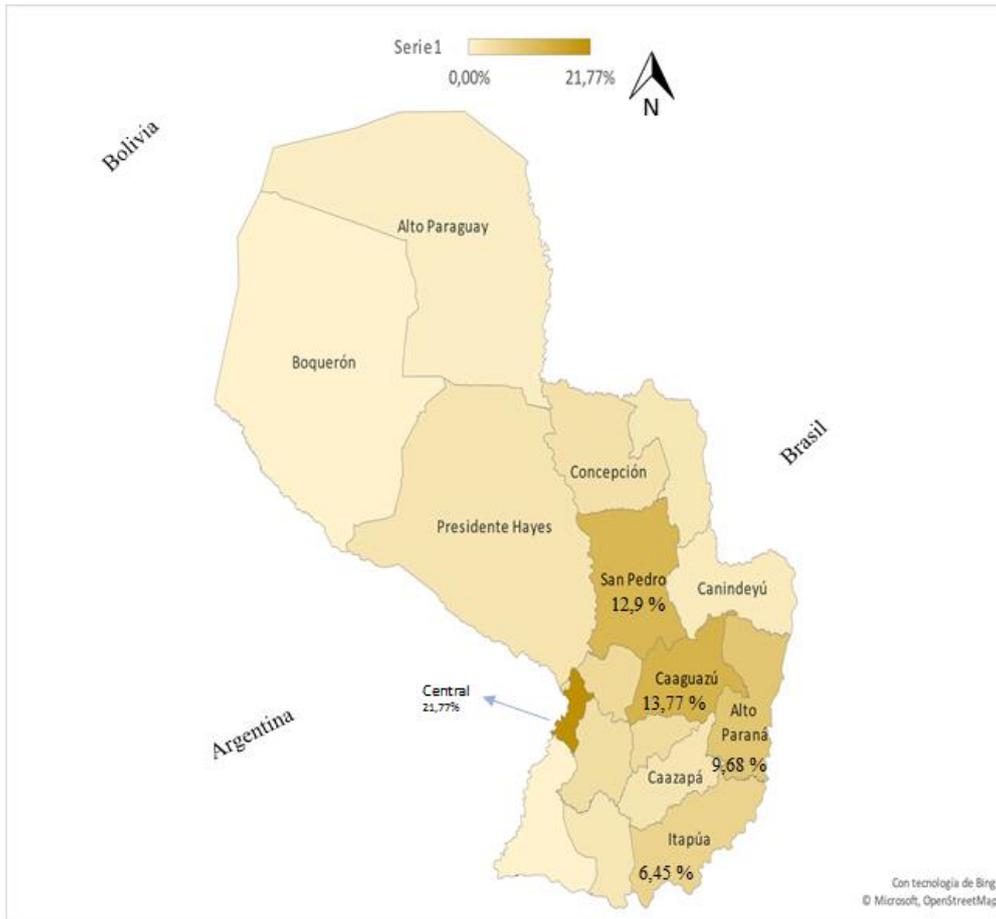


Figura 9: Distribución de casos de PCM por Departamento (1934-2023), en base a 248 casos con datos de origen geográfico. Fuente: Patricia Araujo. *Power Map Office 365* (2024)

Actividades ocupacionales

Se obtuvieron datos de actividad ocupacional de 193 pacientes, predominando la ocupación de agricultor en 69, 95 % (n = 135), Otras ocupaciones reportadas en mucha menor frecuencia fueron: albañil, carpintero, peón, carnicero, chofer, empleado, jardinero, jornalero, locutor, mecánico, obrajero, panadero, pintor y sereno.

Características clínicas

El reporte y descripción clínica detallada los primeros once casos de PCM en Paraguay fue realizado por el Dr. Alejandro Chirife en el año 1944 en pacientes entre los años 1934 y 1943; todos estos casos contaban con diagnóstico confirmado por estudios histopatológicos realizados por el Dr. Boggino, también varios de ellos contaban con estudios micológicos realizados por el Dr. Vicente Mayor⁽²⁸⁾. En la siguiente tabla, basada en la recopilación de datos del Dr. Chirife⁽²⁸⁾ (Tabla 2) se presenta en forma resumida las principales características de estos primeros casos que fueron cuidadosamente estudiados por los pioneros en el diagnóstico de la PCM en Paraguay. En aquella época la clasificación utilizada de la PCM era la establecida por Almeida⁽⁶⁰⁾

Tabla 2: Descripción de los primeros 11 casos de PCM diagnosticados en Paraguay- Adaptado de Chirife 1944 ⁽²⁸⁾

Año	Edad	Sexo	Ciudad-dpto.	Profesión	Causa de ingreso hospitalario	Forma clínica	Días de internación
1934 (1)	32 a	M	Villa Hayes Pte. Hayes	Agricultor	Fiebre e infartos ganglionares	Linfático- visceral	46 días
1935 (2)	26 a	M	sd- Concepción	Agricultor	Tumoración en el flanco izquierdo, dolores abdominales	Linfático- visceral	30 días
1937 (3)	28 a	M	Domingo Bado Itapúa	Agricultor	Lesiones bucales y disfagia	Linfático- tegument aria	45 días
1938 (4)	45 a	M	Puerto Pinasco Pte. Hayes	Peón de obraje forestal	Fiebre y dolores articulares	Linfático- tegument aria	38 días
1939 (5)	37 a	M	Carmen del Paraná- Itapúa	Agricultor	Fiebre y dolores abdominales	Linfático- visceral	12 días
1939 (6)	19 a	M	Altos Cordillera	Agricultor	Disfagia y tumefacción de ganglios cervicales	Linfático- tegument aria	sd
1939 (7)	34 a	M	Carmen del Paraná- Itapúa	Agricultor	Dolores abdominales	Linfático- visceral	10 días
1942 (8)	24 a	M	Colonia Obligado Itapúa	sd	Dolores abdominales y fiebre	Linfático- visceral	65 días
1942 (9)	68 a	M	Asunción	Obrajero	Inapetencia y tos	Visceral	sd
1943 (10)	28 a	M	San Estanislao San Pedro	Chofer	Lesiones cutáneas	Linfático- tegument aria	120 días
1943 (11)	29 a	M	General Delgado Itapúa	Agricultor	Cefalea y dolores abdominales	Linfático visceral	26 días

M: masculino, a: año, m: meses, sd: sin datos

Estos pacientes presentados en la [Tabla 2](#), tuvieron una larga hospitalización, cabe destacar que en esa época no se contaban con medicamentos efectivos, 10 de los casos en los que fue posible el seguimiento, tuvieron un desenlace fatal. En la figura 3 se presentan imágenes de estudios laboratoriales realizados a algunos de los pacientes descriptos en la [Tabla 2](#); [Figura 3 a](#)) se observa la reacción granulomatosa de colon con presencia de *Paracoccidioides* spp. de muestra del paciente Nro.2, [Figura 3 b](#)) cultivo y c) reacción granulomatosa en tejido animal inoculado con cultivo de *Paracoccidioides* spp. aislado de paciente Nro. 3, d) característica levadura multibrotante en forma de timón de marino observada en muestra de ganglio mesentérico de paciente Nro 9.

La primera forma meningo-encefálica de PCM detectada en el país corresponde al caso Nro.11 de Chirife⁽²⁸⁾. Este mismo caso fue descrito con mayores informaciones clínicas por González y Boggino⁽²⁹⁾, el paciente presentaba antecedentes desde un año y medio atrás de cefalalgia, raquialgia cervical y opresión cefálica, que aumentó considerablemente en los últimos dos meses, con aparición de debilidad en las piernas. Desde el último año, el paciente presentó disminución de agudeza visual. Durante la internación el paciente sufrió un deterioro general progresivo que lo llevó al estado de coma y posterior fallecimiento.

Posteriormente, en el año 1950, fueron reportados tres casos por Castillo y Ramírez⁽³⁰⁾ diagnosticados en el Hospital de Enfermedades Infecciosas y Tropicales y en el Instituto de Higiene, con los siguientes motivos de ingreso hospitalario: paciente 1 procedente de San Lorenzo, de 52 años por ronquera que fue en aumento llegando a afonía, también presentó lesiones en mucosa oral y nasal; paciente 2, de 48 años, procedente de Encarnación, por múltiples ulceraciones en mucosa oral, las lesiones iniciaron 3 años atrás; paciente 3 de 31 años, procedente de Colonia Primavera-Alto Paraguay con estomatitis ulcerosa, adelgazamiento y palidez. El primer paciente citado es de nacionalidad paraguaya, y los últimos dos extranjeros: un polaco y un inglés, inmigrantes dedicados a la agricultura. Las lesiones inflamatorias observadas fueron del tipo granulomatoso.

Rolón⁽⁴²⁾ reportó 87 casos registrados entre 1960 y 1974 que fueron atendidos en las siguientes instituciones: Instituto de Anatomía Patológica de Asunción, Cátedra de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNA y casos del Sanatorio "J.M. Boettner". De estos casos, en el periodo 1960-1969, el compromiso linfático-visceral o mixto alcanzó el 25 % y el pulmonar 12,5 %, la lesión cutáneo-mucosa era la dominante. Solamente se detectaron 2 pacientes menores de edad, de 8 y 12 años, ambos masculinos que presentaron la forma linfomatosa. Los casos femeninos fueron 2, una paciente de 60 años con lesiones en la mucosa bucal y otra paciente de 38 años con la forma linfomatosa.

Ortiz de la Silva en 1982⁽³⁵⁾, reportó 65 casos diagnosticados entre 1974 y 1982, de observaciones registradas en pacientes internados en el Sanatorio Juan Max Boettner, en los que la forma clínica predominante fue la pulmonar (64,61 %), y en 6 pacientes (9,23 %) se comprobó la asociación con tuberculosis.

Fariña y col⁽⁴⁴⁾ reportaron un caso de PCM con afectación en la glándula suprarrenal, en un paciente de 54 años, procedente de Caaguazú, que consultó por un cuadro que se inició hacía un año con náuseas y vómitos, varias veces al día, sobre todo postprandiales, también refirió cefaleas ocasionales, astenia y pérdida de peso de 15 kg. La TAC abdominal a doble contraste mostró proceso expansivo suprarrenal derecho e hiperplasia suprarrenal izquierda. La biopsia de la glándula suprarrenal confirmó el diagnóstico de PCM.

Pérez, Oviedo y Gill ⁽⁴⁵⁾ describieron 94 casos de PCM crónica diagnosticados e internados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y del Ambiente- Dr. Juan Max Boettner (INERAM) durante el periodo de 1980 a 2003. Se han detectado en estos pacientes un 25,5 % de otras afecciones pulmonares simultáneas: 13 casos de tuberculosis, 7 de silicosis, 2 neumonías comunitarias y 2 neumotórax. Los síntomas más frecuentes fueron: tos (85 %), expectoración (72 %), fiebre (66 %), pérdida ponderal (56 %), astenia (42,5 %), (disnea 39 %), hemoptisis (31 %), sudoración nocturna (24,5 %) y disfonía (24,5 %). Se ha constatado en 29 casos (30 %) compromiso mucoso y en 18 casos (19 %) afección ganglionar. El 51 % de los pacientes eran trabajadores rurales y 9 (10 %) eran albañiles. El promedio de días de internación fue de 65 días y la mortalidad del 11,7 %.

En el Centro Médico Nacional- Hospital Nacional, se describieron 25 casos diagnosticados en el periodo 1990 a 2000 por Rivelli y col⁽³⁶⁾ Según las formas clínicas, 2 pacientes presentaron la forma aguda, 20 pacientes forma crónica típica con lesiones en mucosa oral y afectación pulmonar, con tos, fiebre y dificultad respiratoria. Un paciente tenía afectación de ojo, otro tenía un granuloma en dedo de mano y otro con absceso en SNC (cerebelo). Un paciente con recaída presentó localización ósea. La forma residual afectó a dos pacientes, uno con síndrome de Addison y otro con sinequias secuenciales de fosas nasales y labios.

En el Hospital de Clínicas ⁽⁴³⁾, en el periodo 1992-2002, se diagnosticaron 155 pacientes con micosis profundas, correspondiendo 45 a PCM. El mayor número de pacientes provenían de San Pedro (26,3 %) y Paraguarí (23,7 %). La localización más frecuente de la lesión fue la mucosa (75,5 %), seguido de piel (68,3 %) y pulmón (65,9 %). En 11 pacientes (25 %) también se diagnosticó tuberculosis pulmonar.

Los casos más recientes publicados corresponden a un caso con paciente masculino adulto mayor con PCM diseminada (**Figura 3: b, c y d**) con importantes lesiones osteolíticas y pulmonares ⁽⁴⁸⁾, una presentación atípica detectada en paciente del Departamento de Alto Paraná con presentación de fístula traqueo-esofágica ⁽⁵²⁾ dos casos de formas crónicas con afectación meníngeas de la PCM ⁽⁴⁹⁾, 4 casos de la forma crónica multifocal ⁽⁵⁰⁾ y el caso más reciente, con afectación en la glándula suprarrenal que en un primer momento se sospechó de una patología tumoral, en paciente del Departamento de Amambay ⁽⁵¹⁾.

La forma clínica predominante de los 479 casos (**Tabla 1**) de PCM publicados y diagnosticados en territorio paraguayo fue la crónica (n = 449), la forma aguda/subaguda en 25 pacientes, en 5 casos la forma que podría considerarse es la oportunista, considerando la enfermedad de base de los pacientes.

Diagnóstico laboratorial

En el laboratorio de la Cátedra de Anatomía patológica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción entre 1933 y 1944 y fueron realizados los primeros diagnósticos

laboratoriales (Figura 4) de pacientes en territorio paraguayo, siendo las técnicas utilizadas: examen directo, histopatología, cultivo e inoculación en animales⁽²³⁻²⁹⁾. En la compilación de casos realizados por Chirife A⁽²⁸⁾ se describen como técnicas laboratoriales de diagnóstico aplicados en los primeros casos detectados en Paraguay: examen en fresco, estudios de histopatología, cultivo e inoculación en testículo de cobayo del material obtenido por cultivo, Publicaciones entre los años 1966 y 1974⁽³¹⁻³⁴⁾ reflejan el diagnóstico de PCM en el laboratorio de la Cátedra de Bacteriología y Parasitología de la FCM-UNA por métodos microbiológicos.

Pérez y col⁽⁴⁵⁾ describieron que el diagnóstico laboratorial de los 94 casos del INERAM reportados fueron realizados a través de métodos microbiológicos con el análisis de los siguientes tipos de muestras: esputo (n = 54), lesiones mucosas (n = 8), punción o biopsia ganglionar (n = 18), inmunodifusión radial (n = 20).

Según datos de muestras de pacientes analizadas en el Laboratorio Central de Salud Pública (LCSP) en el periodo 2004 a 2013 se detectaron 131 casos⁽³⁸⁾, los tipos de muestras en las que se realizó la detección de *Paracoccidioides* spp. por observación microscópica directa fueron: 47 esputos, 43 muestras de escarificaciones de mucosa oral, 9 ganglios, 7 lesiones en piel, 6 de mucosa nasal, 2 lavados broncoalveolares. Por el método de inmuno difusión radial doble (detección de anticuerpos), se detectaron 31 casos positivos para *P. brasiliensis*.

Tratamiento

En los primeros casos confirmados en territorio paraguayo, detectados en prisioneros bolivianos Boggino y González Torres^(17,18) mencionan terapias variadas: iódica, arsenical, cálcica y antimónica sin éxito. En el primer caso de un paciente paraguayo^(19;28), se administró pomada mercurial para sus infartos ganglionares en las ingles y el cuello, este paciente también evolucionó a óbito al igual que los anteriores. En la era pre-sulfamídica, se tenía por regla la muerte en un plazo más o menos largo⁽²⁸⁾.

Los primeros casos de éxito terapéutico en Paraguay fueron reportados por Castillo y Ramírez en publicación de año 1950, con el tratamiento con yoduro de potasio y sulfadiazina⁽²⁴⁾, dos casos llegaron a la cura, el tercer caso presentó reacciones adversas al tratamiento, que fue realizado con espaciamiento de dosis, luego de un año el paciente fallece por complicaciones de cuadro abdominal agudo⁽³⁰⁾.

Fariña y col⁽⁴⁴⁾, reportaron el tratamiento del caso de PCM con afectación suprarrenal con anfotericina B durante su internación y luego fue dado de alta con itraconazol por vía oral, fue observada la remisión de las lesiones suprarrenales a los cuatro meses⁽³⁵⁾.

Pérez y col⁽⁴⁵⁾ reportaron que los fármacos más empleados durante el tratamiento fueron: ketoconazol (56 %), itraconazol (29 %), primera fase de itraconazol y segunda fase de ketoconazol (9 %) y anfotericina B (3 %).

DISCUSIÓN

Los primeros casos de PCM en Paraguay han sido diagnosticados en una etapa del país particularmente difícil y dura: la Guerra del Chaco^(23-25,53,53). Cabe destacar la proeza, el espíritu de servicio patriótico y capacidad investigativa de los pioneros en el diagnóstico que estuvieron actuando en los hospitales de contingencia en la atención de los cientos de heridos durante la guerra y también se ocuparon simultáneamente, de realizar estudios microbiológicos e histopatológicos para llegar a diagnósticos confirmatorios de las enfermedades prevalentes en aquella época, además de mantener las publicaciones científicas en la Revista de Sanidad Militar.

En los primeros once casos reportados de PCM en residentes del territorio paraguayo y cuidadosamente descritos por el Dr. Chirife⁽²⁸⁾, fue registrado un alto porcentaje de mortalidad: diez de estos fueron analizados por autopsias y estudios de histopatología de varios órganos de los pacientes fallecidos, en los que se demostró formas diseminadas y graves de la PCM. En los casos descritos entre el periodo 1980-2003 internados en el INERAM⁽⁴⁵⁾, el porcentaje de mortalidad intrahospitalaria fue de 11,7 %.

En la actualidad hay un aumento de relatos de casos de PCM con afectación intestinal^(54-55,61,62), en algunos reportes de casos, se relatan cómo formas inusuales o atípicas de la PCM, sin embargo en las descripciones de los primeros casos en Paraguay ya se habían relatado pacientes con intensas manifestaciones abdominales y lesiones ulcerosas a nivel de intestino⁽²⁸⁾, siendo descrito en 5 de los primeros 11 casos, las molestias intestinales como una de las causas de ingreso hospitalario. Las manifestaciones de la PCM pueden simular tumores y enfermedades inflamatorias intestinales⁽⁵⁵⁻⁵⁹⁾.

Los principales síntomas de la forma crónica de la PCM: tos, fatiga, dificultad respiratoria y fiebre, son bastante semejantes a la tuberculosis, sin embargo, también no se debe descartar la coexistencia de ambas enfermedades, este tema fue objeto de descripción en la tesis del Dr. Caballero, publicada en el año 1959. Datos más recientes demuestran un significativo porcentaje de pacientes con co-infección PCM-Tuberculosis: 13,8 % en pacientes internados en el INERAM en el periodo 1980-2003⁽⁴⁵⁾, 25 % entre los casos diagnosticados en el Hospital de Clínicas en el periodo 1992-2002⁽⁴³⁾.

Como mencionado por Rivelli y col⁽³⁶⁾ por la franja social y etaria que afecta, la PCM constituye un grave problema social encerrado en el círculo vicioso de la carencia económica y la limitación para la actividad laboral de los enfermos⁽³⁾. Es necesario fortalecer el diagnóstico y la vigilancia

de esta enfermedad en las diferentes regiones sanitarias del país, por su importancia médico-social, tratándose de una patología crónica, de tratamiento prolongado y costoso, en pacientes que tienen muchas veces dificultades para acceder a los servicios de salud. Considerando que muchos pacientes acuden al área metropolitana para buscar atención médica, posiblemente la cantidad de casos del Departamento Central está sobreestimada, ya que muchos pacientes mencionan como lugar de residencia el domicilio del familiar donde residen provisoriamente buscando atención médica. A pesar de que 5 Departamentos que concentran los casos (**Figura 7**), no se descarta la posibilidad de que otras regiones tengan una importante cantidad de casos, que no son detectados por la falta de diagnóstico. El largo periodo de latencia de la enfermedad, imposibilita en muchos casos tener datos más exactos del lugar de exposición al agente etiológico de la PCM^(6,13)

A pesar de los años transcurridos desde los primeros diagnósticos⁽²³⁻⁴²⁾ hasta reportes más recientes⁽⁴⁵⁻⁵¹⁾ se constata la carencia de políticas públicas para micosis graves, existe una necesidad imperiosa de mitigar el acto impacto en la salud y calidad de vida de los pacientes de este tipo de enfermedades, como también los costos en salud relacionados a la enfermedad, principalmente por causa del diagnóstico tardío, muchos pacientes requieren varios días de internación^(28,45,48-52) y los daños producidos en órganos como el pulmón y las glándulas suprarrenales traen como consecuencia secuelas altamente discapacitantes y con requerimiento de atención multidisciplinaria para paliar en parte las secuelas de la enfermedad.

Como relatan Pérez y colaboradores⁽⁴⁵⁾, el grado de abandono del tratamiento es alto, en muchos pacientes ocurren casos de recidivas, entre las causas principales de estos hechos están: el difícil acceso a los medicamentos para continuar el tratamiento luego del alta, la mayoría de los pacientes no tienen las condiciones económicas para adquirirlos y el sistema público no los provee, la falta de un seguimiento profesional para el control del tratamiento ya que por el largo periodo que requiere (de 8 a 12 meses) los pacientes abandonan el tratamiento por la mejoría de los síntomas en los primeros meses de tratamiento y también por los efectos secundarios de los medicamentos (por ejemplo diarreas por el uso prolongado de itraconazol), en muchos casos los pacientes no disponen de los recursos para sostener el tratamiento. Cabe resaltar que muchos de los pacientes diagnosticados en los grandes centros de referencia de la capital ya no pueden retornar para sus controles y en sus regiones sanitarias de origen muchas veces es difícil encontrar médicos especialistas para el seguimiento de la PCM y la atención sanitaria necesaria para el manejo de las secuelas. Al igual que otras enfermedades desatendidas, prevalentes en Paraguay, el déficit en provisión de medicamentos antifúngicos es una grave problemática hace varias décadas en el país, encontrándose los pacientes en un estado de desamparo, debido a la falta de programas para atención y seguimiento de los

pacientes en este tipo de micosis crónica. Una buena estrategia de buscar soluciones para estos pacientes, sería trabajar de forma conjunta con programas ya bien establecidos como el programa de Tuberculosis, que proporciona atención, medicación y seguimiento de los pacientes, muy importante destacar que la PCM en su forma crónica es diagnóstico diferencial de la tuberculosis^(6,45).

Una mayor consideración de la PCM como problema de salud pública, en términos de vigilancia laboratorial notificación obligatoria y esfuerzos para el desarrollo e implementación de políticas públicas para asegurar el acceso a los medicamentos como también el seguimiento de los pacientes, es necesaria para lograr la atención integral a los pacientes, sobre todo en poblaciones vulnerables y de riesgo, lo que permitiría disminuir las consecuencias discapacitantes de esta enfermedad^(2,3,17,18).

Las limitaciones de esta revisión incluyen: la no inclusión de todas las fuentes de literatura gris, no se pudo recopilar los datos de casos de PCM publicados en congresos, debido a la falta de fuentes de datos organizadas de resúmenes de congresos, la cantidad de casos recolectados en este estudio no representa la totalidad de casos detectados en el país, debido a que la PCM no es una enfermedad de notificación obligatoria y porque posiblemente muchos casos diagnosticados no fueron publicados e incluidos en los textos seleccionados en este estudio. No se pudo acceder a algunos ejemplares de revistas científicas antiguas del Paraguay, debido a que se encontraban en proceso de reparación para conservación en el periodo de recopilación de datos de este estudio.

CONCLUSIÓN

La PCM es una enfermedad endémica del Paraguay, desde los primeros casos diagnosticados y hasta hoy en día, son detectados pacientes con una evolución grave y discapacitante de la enfermedad, lo que demuestra la necesidad de la difusión de su conocimiento y ampliación de la capacidad diagnóstica precoz a nivel nacional. Debido a su pleomorfismo clínico y su capacidad de simular otras enfermedades, es importante incluir a la PCM como diagnóstico diferencial de pacientes que presenten factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

Agradecimientos

A los bibliotecarios de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNA , de la Biblioteca Nacional del Paraguay y de la Biblioteca Central de la UNA por la valiosa colaboración y paciencia en la búsqueda de los archivos históricos en formato impreso.

A los familiares de los pioneros del diagnóstico de micosis en Paraguay: familiares del Dr. Juan Boggino, del Dr. Arquímedes Canese y de la Dra. Diamante Ortiz de Da Silva, por las informaciones

proporcionadas, en honor a sus memorias y el gran trabajo realizado de estos ilustres profesionales y de los demás citados en este artículo, en momentos muy difíciles de la historia del Paraguay.

A la Dra. Gladys Velázquez por la donación de ejemplares de la Revista Paraguaya de Microbiología y a la Dra. Edelira Ayala de Paredes por la donación del libro Aspectos clínicos de las micosis en el Paraguay, edición 1964.

Al Dr. Aníbal Kawabata por el apoyo en los cálculos estadísticos. Al Sr. Enrique Olmedo por el diseño del ciclo vital de *Paracoccidioides* spp.

A todos los profesionales médicos, enfermeros de los distintos hospitales y a los profesionales bioquímicos de la Red de Micología Paraguay por su lucha diaria y constante esfuerzo para el diagnóstico y atención a los pacientes con enfermedades desatendidas como la PCM y su contribución para fortalecer la vigilancia laboratorial, a pesar de todas las limitaciones generalmente enfrentadas constantemente en los servicios del sector público.

Conflictos de intereses

No se cuenta con conflicto de intereses.

Fuente de financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiación externa para la realización de este trabajo.

Disponibilidad de datos y materiales

El manuscrito contiene toda la evidencia que respalda los hallazgos. Para obtener mayor información, previa solicitud razonable, el autor correspondiente puede proporcionar detalles más completos y un conjunto de datos.

Declaración de contribución de autores

Araújo López PV: concepción de la idea, diseño, visita, búsqueda, selección, revisión crítica de las fuentes de información en bibliotecas, centros de documentación y redacción del borrador del manuscrito.

Gustavo Aguilar Fernández GA: análisis y revisión del borrador del manuscrito y ajustes en la redacción.

Zancopé- Oliveira R: concepción de la idea y revisión del borrador de manuscrito.

Todos los autores se encuentran en pleno conocimiento de la versión final del artículo de revisión y han otorgado su aprobación para publicación.

Nota del editor jefe

Todas las afirmaciones expresadas, en este manuscrito, son exclusivamente las de los autores y no representan necesariamente las de sus organizaciones afiliadas, ni las del editor, los editores responsables y los revisores. Cualquier producto que pueda ser evaluado en este artículo, o afirmación que pueda hacer su fabricante, no está garantizado ni respaldado por el editor.

REFERENCIAS

1. Restrepo A, Gómez BL, Tobón A. Paracoccidioidomycosis: Latin America's own fungal disorder. *Curr Fungal Infect Rep.* 2012;6: 303–311. doi: 10.1007/s12281-012-0114-x
2. Griffiths J, Lopes Colombo A, Denning DW. The case for paracoccidioidomycosis to be accepted as a neglected tropical (fungal) disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(5):e0007195. doi: 10.1371/journal.pntd.0007195.
3. Queiroz-Telles F, Fahal AH, Falci DR, Caceres DH, Chiller T, Pasqualotto AC. Neglected endemic mycoses. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(11):e367-e377. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30306-7.
4. Martinez R. New Trends in Paracoccidioidomycosis Epidemiology. *J Fungi (Basel).* 2017;3(1): 1. doi: 10.3390/jof3010001
5. Hahn RC, Hagen F, Mendes RP, Burger E, Nery AF, Siqueira NP, *et al.* Paracoccidioidomycosis: current status and future trends. *Clin Microbiol Rev.* 2022;35(4):e0023321. doi: 10.1128/cmr.00233-21.
6. Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, Telles FQ, Kono A, Paniago AMM, *et al.* II Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose - 2017. *Epidemiol Serv Saude.* 2018; 16:27(spe):e0500001. doi: 10.5123/S1679-49742018000500001
7. Teixeira Mde M, Theodoro RC, Oliveira FF, Machado GC, Hahn RC, Bagagli E, *et al.* *Paracoccidioides lutzii* sp. nov.: biological and clinical implications. *Med Mycol.* 2014; 52(1):19-28. doi: 10.3109/13693786.2013.794311.
8. Turissini DA, Gomez OM, Teixeira MM, McEwen JG, Matute DR. Species boundaries in the human pathogen *Paracoccidioides*. *Fungal Genet Biol.* 2017;106:9-25. doi: 10.1016/j.fgb.2017.05.007.
9. Franco M, Bagagli E, Scapolio S, da Silva Lacaz C. A critical analysis of isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from soil. *Med Mycol.* 2000;38(3):185-91. doi: 10.1080/mmy.38.3.185.191.

10. Barrozo LV, Mendes RP, Marques SA, Benard G, Silva ME, Bagagli E. Climate and acute/subacute paracoccidioidomycosis in a hyper-endemic area in Brazil. *Int J Epidemiol.* 2009;38(6):1642-9. doi: 10.1093/ije/dyp207.
11. 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;57(1):30-37. doi: 10.1093/mmy/myx153.
12. Hubálek Z. Emerging human infectious diseases: anthroponoses, zoonoses, and sapronoses. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(3):403-4. doi: 10.3201/eid0903.020208
13. Brummer E, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: an update. *Clin Microbiol Rev.* 1993;6(2):89-117. doi: 10.1128/CMR.6.2.89.
14. Bagagli E, Bosco SM, Theodoro RC, Franco M. Phylogenetic and evolutionary aspects of *Paracoccidioides brasiliensis* reveal a long coexistence with animal hosts that explain several biological features of the pathogen. *Infect Genet Evol.* 2006;6(5):344-351. doi: 10.1016/j.meegid.2005.12.002
15. Hrycyk MF, Garcia Garces H, Bosco SMG, de Oliveira SL, Marques SA, Bagagli E. Ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*, *P. lutzii* and related species: infection in armadillos, soil occurrence and mycological aspects. *Med Mycol.* 2018;56(8):950-962. doi: 10.1093/mmy/myx142
16. Franco M, Montenegro MR, Mendes RP, Marques SA, Dillon NL, Mota NG. Paracoccidioidomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1987;20(2):129-32. doi: 10.1590/s0037-86821987000200012
17. Martinez R. Paracoccidioidomycosis: the dimension of the problem of a neglected disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;v43(4):v480. doi: 10.1590/s0037-86822010000400034.
18. Canteros CE. Paracoccidioidomycosis: crónica de una enfermedad olvidada. *Medicina (Buenos Aires).* 2018; 78(3):180-4.
19. Restrepo A, Tobón A. *Paracoccidioides brasiliensis*. Cap 268. En: Mandell M, Douglas R, Bennett J. *Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica*, Séptima ed. Elsevier, 2011.
20. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-Vaccari EM, Takahashi de Melo M. *Tratado de Micología Médica*. Nona edição. São Paulo: Sarvier. 2002.
21. de Camargo ZP. Serology of paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia.* 2008;165(4-5):289-302. doi: 10.1007/s11046-007-9060-5.
22. Escomel E. La blastomycosis en América. *Revista de la Sociedad Médica del Paraguay.*1920; 1(1): 26-50.
23. Boggino J, González Torres DM. Más sobre un granuloma observado en prisioneros bolivianos. *Revista de la Sanidad Militar.* 1934;60:49-55.

24. Boggino J, González Torres DM. De nuevo sobre un granuloma observado en prisioneros bolivianos. *Revista de la Sanidad Militar*.1935; 61:47-57.
25. Boggino J. Primera observación nacional de enfermedad de Posadas o Granuloma Coccidioidico *Revista de la Sanidad Militar*.1935; 61:3-12.
26. Insaurralde C, Boggino J, Prieto R. Tercer caso nacional de Granuloma Paracoccidioidico. *Revista Anales de la Facultad de Ciencias Médicas*.1938; 11: 21-9.
27. Chirife, A. Sobre un nuevo caso de enfermedad de Almeida *Revista Médica Paraguaya*. 1942; 21: 9-10.
28. Chirife, A. La Paracoccidioidomicosis en el Paraguay. *Revista Anales Facultad de Ciencias Médicas*. 1944; 19: 66-72.
29. González G. y Boggino J. Para la Casuística de las formas meningoencefálicas de la enfermedad de Lutz, Splendore, Almeida. *Revista Anales Facultad de Ciencias Médicas*. 1944; 19: 66-72.
30. Castillo C., Ramírez BCM. Sobre tres casos de Blastomicosis Sud. Americana *Revista Anales de la Facultad de Ciencias Médicas*.1950; 25: 35-8.
31. Canese A, Añazco N. Micosis Profundas. *Rev Parag Microb*.1966; 1 (1): 105.
32. Canese A, Da Silva DO. Micosis en el Paraguay. *Rev Parag Microb* .1969; 4(1).
33. Canese A, Da Silva DO. Hongos aislados durante el año 1972 en la Cátedra de Bacteriología y Parasitología de la Facultad de Ciencias Médicas. *Rev Parag Microb*.1973; 8(1): 53-6.
34. Canese A, Da Silva DO. Hongos aislados durante el año 1973 en la Cátedra de Bacteriología y Parasitología de la Facultad de Ciencias Médicas. *Rev Parag Microb*. 1974; 9(1).
35. Ortiz de Da Silva D. Paracoccidioidomicosis: Contribución a la serie de casos nacionales. *Anales de la Facultad de Ciencias*. 1982;14(1-2):159-166.
36. Rivelli Odonne V, Aldama A, Correa J, Mendoza de Sánchez G. Paracoccidioidomicosis: diagnóstico de la situación en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional. *Rev Parag Microb*. 2001; 31(1):64-69.
37. Maás LC. Aspectos clínicos de las micosis en el Paraguay. USAID, 1964.
38. Caballero R. Tuberculosis y Paracoccidioidomicosis en nuestro país; estudio de cuatro observaciones. Asunción-Paraguay Biblioteca Facultad de Ciencias Médicas. 1959. Tesis
39. Ortiz Valiente R. Revisión de la Paracoccidioidomicosis. Cátedra de Semiología. Monografía. Asunción. Facultad de Ciencias Médicas-Universidad Nacional de Asunción, 1997.
40. Colmán Torres A. Paracoccidioidomicosis. Monografía. Asunción. Facultad de Ciencias Médicas-Universidad Nacional de Asunción, 2001

41. Estigarriba Avalos LC. Radiografía convencional de tórax en la paracoccidiodomicosis. Monografía. Asunción: Facultad de Ciencias Médicas-Universidad Nacional de Asunción, 2002.
42. Rolón PA. Paracoccidiodomicosis - epidemiología en la República del Paraguay, Centro de Sud América. *Mycopathologia*. 1976; 59(2): 67-80. doi: 10.1007/BF00493558.
43. Rodríguez Masi M. Estudio clínico de la paracoccidiodomicosis y otras micosis profundas. *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNA*. 2004;37(9-19).
44. Fariña MA, Espínola CF, Yamanaka W, Bernal M, Villalba J. Paracoccidiodomicosis en la glándula suprarrenal: reporte de un caso. *Rev Chil Cir*. 2007;59(4):299-301. doi: 10.4067/S0718-40262007000400010.
45. Pérez D, Oviedo J, Gill S. Paracoccidiodomicosis: características clínicas y evolutivas de 94 casos. *Revista Americana de Medicina Respiratoria*. 2014;14(1): 20-7.
46. Di Martino Ortiz B, Rodríguez M. Paracoccidiodomicosis multifocal de tipo adulto en paciente inmunocompetente. *Actas dermo-sifiliogr*. 2012; 103(7): 645-6.
47. Araújo P, Aguilar, Arce N, Martínez M. Paracoccidiodomicosis detectada en el período 2004-2013 en el Laboratorio Central de Salud Pública de Asunción-Paraguay. *Rev. Nac. (Itauguá)*.2016; 8(2): 62-71.
48. Lambaré JM, Sanabria G, Taboada A, Nielebock S, Samaniego Benítez G. Osteomielitis crónica a *Paracoccidioides braziliensis*. *Rev. Inst. Med. Trop.* [Internet]. 2017 [cited 2024 Aug 27];12(2):38-42. doi: 10.18004/imt/201712238-42.
49. Montiel-Jarolín DE, Jarolín M, Sánchez L, Storm G, Riveros C. Reporte de dos neuro-paracoccidiodomicosis. *Rev. cient. cienc. salud*. 2023; 5: e5202.
50. Rolón-López JC, Peralta-Giménez R, López LP, Rojas-Mazacotte LS, Gómez-Sánchez J Gabriel, Cuevas-Bogado MM. Paracoccidiodomicosis: Reporte de 4 casos. *Rev. Inst. Med. Trop.* [Internet]. 2023 [cited 2024 Aug 27];18(2): 45-50. doi: 10.18004/imt/2023.18.2.7.
51. Scudeller B, Loreiro S, Bustios R, Román S, Barreto A. Un caso de paracoccidiodomicosis en la glándula suprarrenal bilateral. *Rev. cient. cienc. salud* [Internet]. 2023 [cited 2024 Aug 27];5:e5207. doi: 10.53732/rccsalud/2023.e5207.
52. Velázquez, C, Lovera P. Paracoccidiodomicosis: una presentación atípica. *Revista argentina de medicina*. 2022;10(1):61-64. Disponible en: <https://www.revistasam.com.ar/index.php/RAM/article/view/691/581>
53. Boccia Románach A, Boccia P. Historia de la Medicina en Paraguay. Editora Servilibro: Asunción. 2011.

54. Alcántara Figueroa C, Verástegui R, Aphanh Lam M, Cáceres Alpaca D. Paracoccidioidomycosis colónica en un hospital de Lima - Perú: reporte de 4 casos. *Rev Gastroenterol Peru*. 2017;37(1): 77-81.
55. Lomazi EA, de Negreiros LMV, Magalhães PVVS, Togni RCS, de Paiva NM, Ribeiro AF, *et al*. Intestinal paracoccidioidomycosis resembling Crohn's disease in a teenager: a case report. *J Med Case Rep*. 2018;12(1):108. doi: 10.1186/s13256-018-1641-z.
56. Dall Bello AG, Severo CB, Oliveira Fde M, Severo LC. Disseminated paracoccidioidomycosis (simulating metastatic lung cancer) and *Strongyloides stercoralis* hyperinfestation in a steroid-treated patient. *J Clin Microbiol*. 2011;49(5):2054-5. doi: 10.1128/JCM.00025-11.
57. Isolan GR, Vieira DM, Hehn F, Antunes AC. Paracoccidioidomycosis simulating brain tumor. *Surg Neurol Int*. 2014;12(5):134. doi: 10.4103/2152-7806.140656.
58. Gazzoni FF, Severo LC, Marchiori E, Irion KL, Guimarães MD, Godoy MC, *et al*. Fungal diseases mimicking primary lung cancer: radiologic-pathologic correlation.. *Mycoses*. 2014;57(4): 197-208. doi: 10.1111/myc.12150.
59. Steinbrück K, Fernandes R, Campos CF, Bento G, Stoduto G, Auel T. Intrahepatic biliary paracoccidioidomycosis mimicking cholangiocarcinoma. *Gastrointestin Liver Dis*. 2014;23(3):239. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.233.
60. Almeida FP. As Blastomycoses no Brasil. *Anais Faculdade de Medicina de São Paulo*, v. 9:69, 1933.
61. Da Cruz ER, Forno AD, Pacheco SA, Bigarella LG, Ballotin VR, Salgado K, *et al*. Intestinal Paracoccidioidomycosis: case report and systematic review. *Braz J Infect Dis*. 2021;25(4):101605. doi: 10.1016/j.bjid.2021.101605.
62. Cuevas M. Presentación inusual de Paracoccidioidomycosis. X Congreso Latinoamericano de Micología. Simposio, 2021- Chile.