

SENSIBILIDAD CUTANEA A LA PARACOCCIDIOIDINA¹

*Miguel Darío Cañola E.

*Juan Andrés Delgado R.

*Ana Lucía Hincapié U.

*María Teresa Ochoa A.

*Rosa María Solórzano R.

*Pilar Vallejo L.

RESUMEN

Con el fin de establecer el grado de la infección paracoccidiodomocítica en una vereda del suroeste antioqueño donde recientemente se informó un caso de enfermedad paracoccidiodomocítica, se realizó un estudio descriptivo de corte, tomándose una muestra de 59 personas residentes en la vereda de San Mateo, municipio de Betulia, a quienes se aplicaron pruebas intradérmicas con paracoccidiodina, histoplasmina y tuberculina; esta información fue recogida en un formulario precodificado. A los individuos paracoccidiodino positivos se les practicaron además pruebas serológicas como fijación del complemento e inmunodifusión en gel de agar, para detectar anticuerpos.

El porcentaje total de reacciones positivas a la paracoccidiodina fue de 32^oo, predominando en los hombres (39,4^oo), en el grupo de los agricultores (54,5^oo) y en las edades comprendidas entre 35 y 50 años (58,3^oo).

La frecuencia de distribución del tamaño de las reacciones a la paracoccidiodina mostró la existencia de reacciones específicas del antígeno evaluado. La presencia de cierto número de personas que reaccionaron a la paracoccidiodina pero no a la histoplasmina, la distribución del tamaño de las reacciones a la paracoccidiodina y la ausencia de anticuerpos específicos para el *Paracoccidiodium brasiliensis* en el suero de los paracoccidiodino positivos, conduce a pensar en la presencia de una infección de curso benigno y asintomático en algunas de las personas del área estudiada.

Los resultados obtenidos permiten concluir que dicha vereda es medianamente endémica para la infección paracoccidiodomocítica, pero no para la enfermedad.

Palabras claves: Paracoccidiodomocosis, Paracoccidiodina.

1. Trabajo presentado para cumplir con el requisito académico del 4o. nivel de Medicina de la Comunidad. Patrocinado por la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB).

* Estudiantes de la Facultad de Medicina de la UPB. Medellín, Colombia. S.A.
Separatas: María Teresa Ochoa A. Carrera 41 No. 10-53. Medellín, Colombia.

SUMMARY

In order to establish the extent of paracoccidioidomicotic infection in a town at the southwest of Antioquia —where recently a case was informed— a descriptive research was carried out in San Mateo with a sample of 59 people, to whom skin tests with paracoccidioidin, histoplasmin and tuberculin were applied following a codified schedule. Those individuals with positive paracoccidioidin test were further checked with serologic studies as complement fixation and immunodifusion in Agar-gel.

The total percentage of positive paracoccidioidin tests was 32^o/o, primarily among men (39,4^o/o), farmers (54,5^o/o) and people between 35 and 50 year of age (58,3^o/o).

The frequency distribution of the size of reaction to paracoccidioidin pointed out the existence of specific reactions to the antigen. The presence of people who reacted to paracoccidioidin but did not to histoplasmin; the distribution of the size of reaction to paracoccidioidin; and the absence of specific antibodies to *P. brasiliensis* in the sera of those with positive paracoccidioidin skin tests, suggests the existence of an infection of benign, asymptomatic course in some of the people of the studied area.

The results obtained allows to conclude that this area is moderatelly endemic for paracoccidioidomicotic infection, but not for the disease.

Key words: Paracoccidioidomicotic infection, Paracoccidioidin.

INTRODUCCION

La paracoccidioidomicosis es una enfermedad sistémica, producida por el **Paracoccidioides brasiliensis**, hongo dimórfico que se encuentra en la naturaleza y que puede afectar principalmente pulmón, mucosas, sistema reticuloendotelial, piel y glándulas suprarrenales. Según su evolución, la enfermedad puede ser subaguda juvenil o crónica del adulto. La paracoccidioidomicosis se encuentra restringida a la América Latina, con una mayor incidencia en Brasil, Colombia y Venezuela. Las zonas endémicas presentan ecosistemas de bosques tropicales y subtropicales, con temperatura media y humedad relativamente constante y abundante durante todo el año^{1- 2- 3- 4}.

Estudios anteriores sobre histoplasmosis y coccidioidomicosis, han señalado la importancia de los estudios epidemiológicos como un paso indispensable en el conocimiento de la etiopatogenia de estas enfermedades, utilizando intradermorreacciones y serologías para la delimitación de las áreas endémicas. Sin embargo, el estudio de la paracoccidioidomi-

cosis, a pesar de ser la micosis profunda más importante en nuestro medio, se encuentra todavía en un período incipiente y quedan por resolver muchas incógnitas sobre su comportamiento epidemiológico. En la actualidad no se tiene un conocimiento completo sobre la cadena de transmisión y la historia natural y social de la enfermedad a pesar de los múltiples esfuerzos que se han hecho para lograrlo².

El desconocimiento del hábitat natural del **Paracoccidioides brasiliensis** constituye un vacío notable en el entendimiento del problema y un obstáculo considerable en su prevención primaria^{2- 5}. La alta letalidad de la enfermedad en etapas avanzadas, en comparación con su carácter relativamente benigno en los estados iniciales, resalta la necesidad de diseñar racionalmente la prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de esta micosis, lo que está limitado, en tanto no se conozca el hábitat natural del hongo.

Aunque no se conoce bien la prevalencia de esta micosis en Colombia, se observa una mayor frecuencia en el registro y diagnóstico de ésta, lo que puede estar relacionado con el aumento de población y el mejoramiento en las técnicas diagnósticas.

Con el fin de contribuir al estudio de la epidemiología de esta enfermedad y de su agente etiológico, se realizó este estudio, en el cual se tomó como objeto de la investigación a la vereda San Mateo del municipio de Betulia (perteneciente al suroeste antioqueño). Ver Fig. 1. Allí se reportó recientemente un caso de paracoccidioidomicosis en un paciente de 21 años de edad, natural y residente en la región, el cual presentaba la forma subaguda juvenil con gran compromiso ganglionar, lo que sugería un período de incubación corto, y la posibilidad de que en el sitio de residencia del paciente estuviese presente el agente etio-

lógico en su hábitat natural. Además, los resultados en estudios anteriores señalaban al suroeste antioqueño como una zona endémica para esta enfermedad. Robledo, por ejemplo encontró en 1965 que de 46 casos estudiados, el 32% provenían de esta región⁶.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte en la vereda San Mateo del municipio de Betulia, Antioquia, durante el primer semestre de 1985.

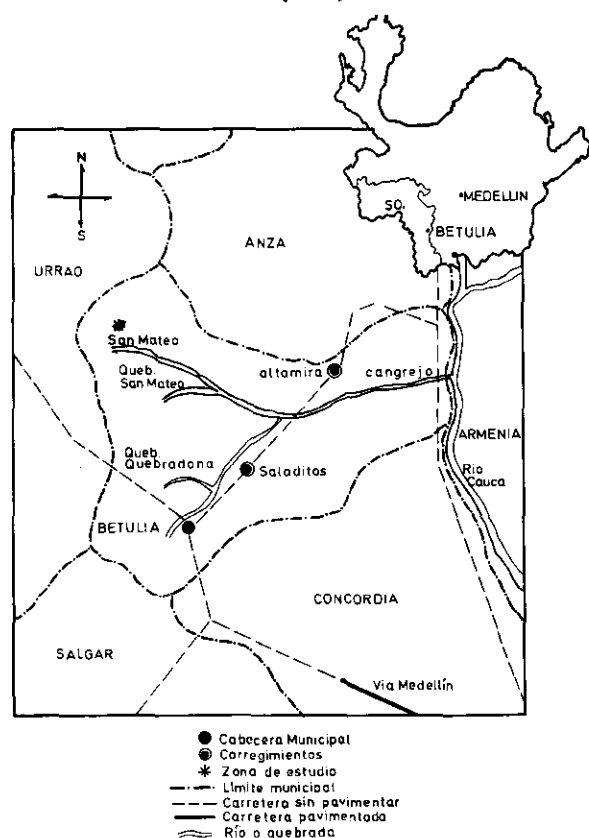
Para la promoción de la investigación, se tuvo la ayuda del maestro de la vereda, los líderes de la comunidad, el propietario de la hacienda San Mateo, la emisora radial y el personal de la Unidad de Salud de Betulia.

En el formulario utilizado para la recolección de la información se consideraron las siguientes variables epidemiológicas importantes: edad, sexo, ocupación, tiempo de residencia en la vereda y procedencia, síntomas sugestivos de enfermedad paracoccidioidomycótica y nivel socioeconómico medido según escolaridad, estado sanitario y tipo de vivienda. También se aplicó un segundo formulario (ficha clínica) a las personas sospechosas de tener la enfermedad.

Se reunió la población por concentración en la hacienda San Mateo, por la dificultad de visitar la región casa a casa, debido a las condiciones topográficas de la zona. Se tomó una muestra inicial de 62 personas de ambos sexos entre 6 y 65 años, las cuales se comprometieron a asistir al sitio mencionado durante los tres días necesarios para la recolección de la información; tres personas desertaron quedando constituida la muestra por 59 individuos.

A la población de estudio se le aplicó simultáneamente tres pruebas: paracoccidioidina, extracto crudo de citoplasma de la fase de levadura de *Paracoccidioides Brasiliensis*, obtenido por ultrasonido y preparado en los laboratorios de la CIB Medellín, Colombia⁷; histoplasmina, filtrado estéril preparado de la fa-

Figura 1
AREA DE ESTUDIO
Sensibilidad cutánea a la paracoccidioidina.
Betulia (Ant.) 1985



se de levadura del *Histoplasma capsulatum* (histolyn, Berkeley biologicals California); tuberculina —PPD— (preparado por el Instituto Nacional de Salud de Colombia). Se inyectó 0,1 ml de estos antígenos en la cara anterior de ambos antebrazos utilizando jeringas de 1,0 ml y agujas No. 27; las lecturas se realizaron a las 24 y 48 horas; se tomaron como positivas para la paracoccidiodina aquellas reacciones de 8 ó más mm de induración, para la histoplasmina de 5 ó más mm y para la tuberculina mayor o igual a 10 mm.

Se tomaron muestras de sangre a las personas con pruebas de paracoccidiodina positiva y se realizaron Inmunodifusión en gel de agar y Fijación del complemento, procesados en los laboratorios de la CIB de acuerdo con las técnicas estándar¹.

Los datos se procesaron en un computador IBM-PC. Para el análisis estadístico con las variables de sexo y ocupación, se midió el riesgo relativo según la proporción de positividad a la paracoccidiodina. Se aplicaron pruebas de significancia estadística⁸ como el J_i^2 con una significancia del 0,05 y una confiabilidad del 95% para las proporciones de positividad según sexo, edad, ocupación, nivel socioeconómico y tiempo de residencia en la vereda.

RESULTADOS

El municipio de Betulia está situado en el suroeste antioqueño a 130 kms de la ciudad de Medellín; la vereda de San Mateo de este municipio está situada en una área de bosque subtropical muy húmedo, según Holdrige (cit. por Restrepo⁶).

La muestra se consideró seleccionada porque estuvo formada primordialmente por los individuos que pudieron asistir al lugar de concentración; de esta forma se advirtió cierto predominio de hombres (58%) y de jóvenes menores de 35 años (69,4%).

La distribución de la población según sexo y ocupación fue del 37,1% para hombres agricultores y del 35,5% para mujeres dedicadas a los oficios domésticos, destacándose éstas como las principales ocupaciones, como era

de esperarse en una población rural. Las condiciones socioeconómicas de los habitantes de la región fueron catalogadas como buenas y regulares puesto que un 74,2% de los encuestados correspondieron a estas categorías. El 34% de la población ha vivido permanentemente en la vereda y el resto sólo temporalmente.

De las 59 personas estudiadas el 32,2% fueron positivas a la paracoccidiodina, el 22% a la histoplasmina y el 20,3% a la tuberculina. Cinco personas (8,5%) fueron simultáneamente positivas a la paracoccidiodina y a la histoplasmina (Tabla No. 1).

Tabla No. 1
RELACION DE POSITIVIDAD ENTRE
PARACOCCIDIOIDINA E HISTOPLASMINA
Sensibilidad cutánea a la paracoccidiodina
Betulia (Ant.) 1985

PRUEBA \ POSITIVIDAD	N°	%
PARACOCCIDIOIDINA SOLA	14	23.7
HISTOPLASMINA SOLA	8	13.5
PARACOCCIDIOIDINA E HISTOPLASMINA	5	8.5

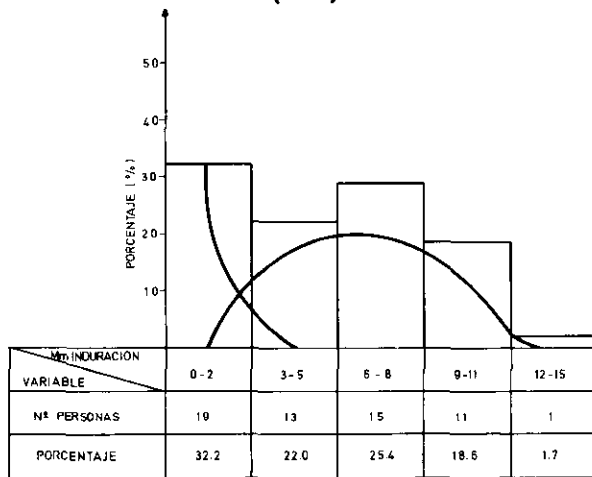
SEGUN POBLACION TOTAL: 59

La distribución por frecuencias de tamaño de la reacción a la paracoccidiodina se presenta en el graficadro No. 1; puede observarse que existe una distribución bimodal característica de las reacciones específicas e inespecíficas. Es así como el trazo izquierdo con reacciones entre 3 y 5 mm, no son específicas para el *P. brasiliensis* y las mayores o iguales a 8 mm sí corresponden a reacciones específicas, por lo cual se toma este valor (8 mm) como criterio de positividad. Las otras dos pruebas cutáneas aplicadas también tuvieron una distribución bimodal, se observó una *sensibilidad* histoplasmínica y tuberculínica baja, que se traduce por una marcada desviación a la izquierda (Graficadro No. 2).

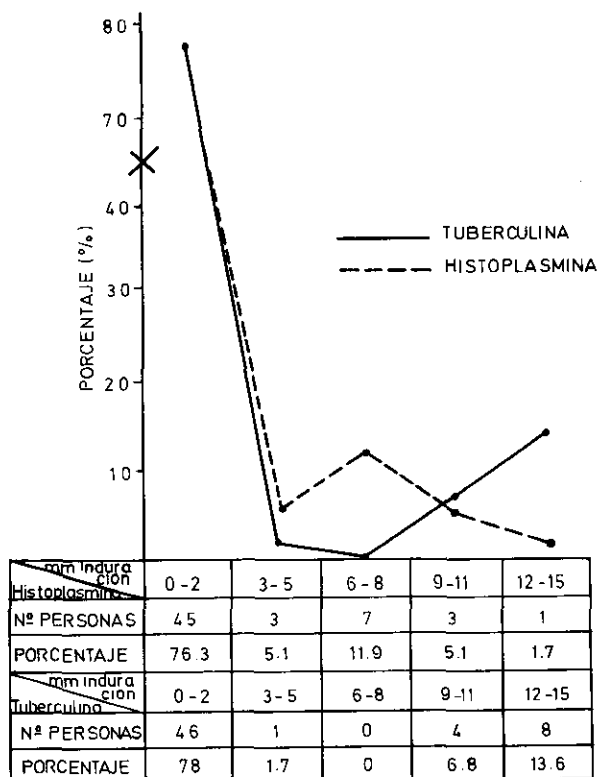
SENSIBILIDAD CUTANEA A LA PARACOCCIDIOIDINA

Graficadro No. 1
DISTRIBUCION POR FRECUENCIA DE TAMAÑO
DE LA PARACOCCIDIOIDINA SEGUN mms.
DE INDURACION

Sensibilidad cutánea a la paracoccidiodina.
Betulia (Ant.) 1985



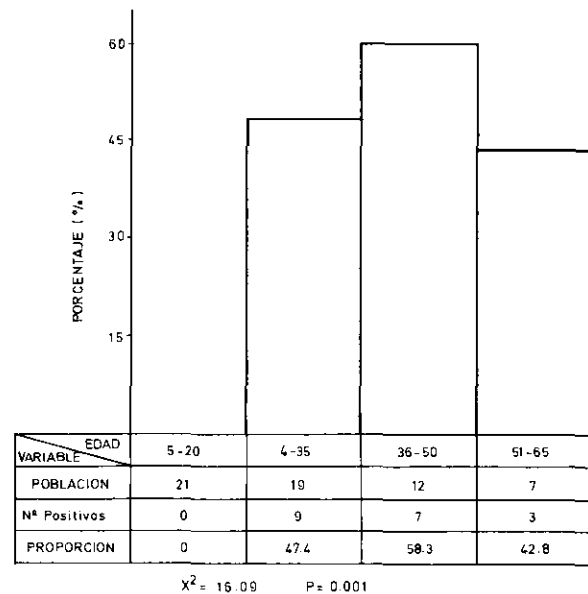
Graficadro No. 2
DISTRIBUCION PORCENTUAL DE LA
INTRADERMORREACCION CON
HISTOPLASMINA Y TUBERCULINA
SEGUN mms DE INDURACION
Sensibilidad cutánea a la paracoccidiodina.
Betulia (Ant.) 1985



La positividad a la paracoccidiodina fue mayor en el sexo masculino con 13 individuos (39,4%) que en el femenino con 6 individuos (23%). Los hombres tuvieron 1,7 veces la frecuencia de positividad de las mujeres, con un $Ji^2 = 4,42$ siendo ésta una diferencia estadísticamente significativa ($P = 0,035$). La proporción de positividad a la paracoccidiodina según los grupos de edad (Graficadro No. 3) fue mayor en el grupo de 35-50 años con un 58,3%, notándose una mayor

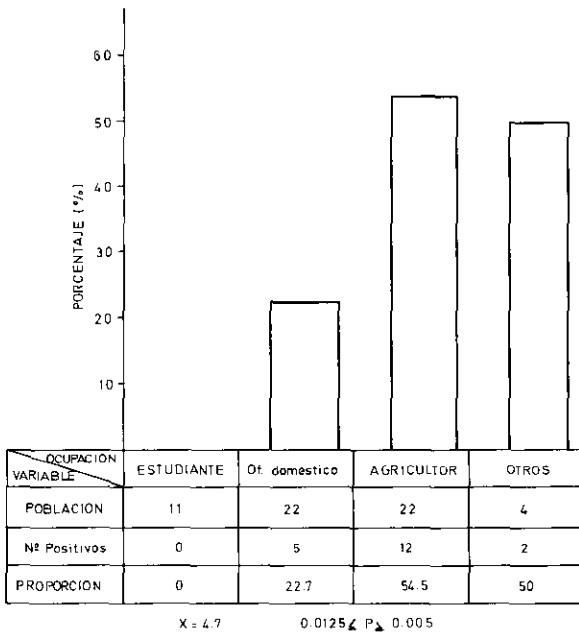
Graficadro No. 3
POSITIVIDAD A LA PARACOCCIDIOIDINA
SEGUN EDAD

Sensibilidad cutánea a la paracoccidiodina.
Betulia (Ant.) 1985



positividad a partir de los 50 años; el Ji^2 global fue de 16,09 con $P = 0,001$, lo que indica una diferencia estadísticamente significativa para al menos uno de los grupos de edad. La proporción de positividad a la paracoccidiodina según la ocupación (Graficadro No. 4) fue mayor en el grupo de los agricultores con un 54,5%; estos tuvieron un riesgo de 4,2 veces de ser positivos que las personas que desempeñaban oficios domésticos. El Ji^2 global fue de 4,7 con una P significativa ($0,0125 \leq p \leq 0,005$).

Graficadro No. 4
POSITIVIDAD A LA PARACOCCIDIOIDINA
SEGUN OCUPACION
 Sensibilidad cutánea a la paracoccidiodina.
 Betulia (Ant.) 1985



Entre los individuos paracoccidiodino positivos, 7 (36%) han vivido siempre en la vereda y 12 (64%) sólo lo han hecho temporalmente, no encontrándose una diferencia significativa en cuanto a la positividad entre ambos grupos. Analizando la positividad a la paracoccidiodina según el nivel socioeconómico, se encontró una proporción mayor en el grupo clasificado como bueno 44,4%; sin embargo no hubo diferencia significativa entre estos grupos.

Las pruebas serológicas realizadas no detectaron anticuerpos circulantes en ninguna de las personas sangradas que fueron paracoccidiodino positivas. Ninguno de los individuos que fueron estudiados tenían evidencia de signos o síntomas sugestivos de la enfermedad; sólo 16 personas presentaron síntomas respiratorios vagos, de éstos, 8 fueron positivos a la paracoccidiodina, descartándose la enfermedad con las pruebas serológicas realizadas.

DISCUSION

En este trabajo, utilizando paracoccidiodina de levadura, se encontraron reacciones específicas en 19 individuos (32,2%); tal positividad es superior a la informada en otras investigaciones en Colombia, como la de Restrepo y colaboradores, donde se informó una positividad en la población general entre 9 y 12%. Esto permite concluir que la zona estudiada es medianamente endémica para la infección. Puesto que la paracoccidiodina de levadura, que en el estudio realizado por Restrepo y Cano en 1982⁷, demostró ser más activa en los pacientes que la paracoccidiodina miceliar utilizada en los últimos 15 años, resulta más adecuado utilizar la primera en los trabajos que pretendan establecer las endemias de la infección por **Paracoccidioides brasiliensis**.

El bajo porcentaje de reacciones positivas obtenidos simultáneamente con paracoccidiodina e histoplasmina permite considerar que las reacciones a la paracoccidiodina son específicas.

En este estudio se encontró una distribución bimodal de la positividad a la paracoccidiodina, semejante a la encontrada en 1957 por Palmer y colaboradores⁹ al demostrar la utilidad del histograma de frecuencias para diferenciar las intradermorreacciones específicas de las inespecíficas, estas últimas, debidas posiblemente a la presencia de otros hongos. Lo anterior sumado a la ausencia de anticuerpos específicos para el **P. brasiliensis** en el suero de las personas paracoccidiodino positivas, indica la presencia de una infección de curso benigno y asintomático. Teniendo en cuenta las características de la conformación de la muestra, estos hallazgos no pueden inferirse a la población general, pero sí sugieren la existencia de la infección paracoccidiodinomicótica en el área estudiada.

Aunque generalmente se ha informado una mayor incidencia de paracoccidiodinomicosis enfermedad, en el sexo masculino, con una razón de 14 a 1 con respecto al femenino¹, no se han informado diferencias significativas

en cuanto a la paracoccidiodomicosis infección¹⁻²⁻³⁻¹⁰; se ha postulado como explicación a este fenómeno el factor hormonal como elemento protector para el desarrollo de la enfermedad¹⁻²⁻³. Sin embargo, la diferencia en cuanto al sexo encontrada en este trabajo donde fue mayor para el sexo masculino, podría atribuirse más a riesgos laborales que al sexo en sí.

Los hallazgos referentes a la edad, confirman lo descrito en otros estudios²⁻⁴⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹² donde se afirma que el riesgo de infección aumenta con la edad, alcanzando una mayor positividad en la tercera y cuarta décadas de la vida, coincidiendo con la edad más productiva, notándose un descenso en edades más avanzadas cuando el contacto con el hongo sería menos frecuente, debido a la disminución de la actividad. Cabe resaltar la ausencia de positividad en menores de 20 años, lo que podría atribuirse no sólo a la ocupación (estudiante) sino también a la muestra seleccionada, puesto que en estudios realizados en escolares venezolanos se informó una positividad de 16,8⁰/o¹³.

Algunos investigadores consideran que el ser agricultor es un factor de riesgo tanto para la infección como para la enfermedad²⁻⁶⁻¹⁰⁻¹¹, lo que está de acuerdo con los datos obtenidos en este trabajo. Sin embargo, otros autores¹² no señalan diferencias en cuanto a la ocupación y resaltan, en cambio, los factores ambientales como condiciones básicas para la adquisición de la infección.

Las condiciones geográficas de las zonas reconocidas como endémicas, son constantes en cuanto a la temperatura, pluviosidad, altitud y humedad, característicos del bosque subtropical húmedo y muy húmedo⁶. Estas condiciones geográficas son similares a las del área de

estudio, pudiendo éste ser un hábitat apropiado para el desarrollo del *P. brasiliensis*; además de que ya es conocido que el suroeste antioqueño es una zona endémica para la infección paracoccidiodomicótica⁶.

La positividad a la paracoccidiodina según el nivel socioeconómico no permitió concluir que exista asociación entre ambas variables; además la categorización del nivel socioeconómico no permitió una clasificación adecuada en la población estudiada, que en general, por ser una comunidad campesina asalariada, es muy similar.

Se ha informado una relación entre el nivel socioeconómico y el desarrollo de la paracoccidiodomicosis enfermedad, planteándose entre otros, la desnutrición como posible factor de transición entre la infección y la enfermedad⁴. Sin embargo, no se conocen estudios concluyentes que permitan hacer una comparación de los datos obtenidos en este estudio, sobre la relación entre la infección y el nivel socioeconómico.

A pesar de que la infección tuberculosa se considera endémica en nuestro medio, en el presente trabajo se encontró una positividad relativamente baja a la tuberculina, lo que resalta la importancia en el diagnóstico diferencial de la sintomatología respiratoria con otras enfermedades como la paracoccidiodomicosis.

AGRADECIMIENTOS

A la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB) y muy especialmente a la Dra. Angela Restrepo M. por su valiosa colaboración; al Dr. José Pablo Escobar V., asesor de la investigación y al Dr. William Mejía por su Asesoría estadística.

REFERENCIAS

- Restrepo, A. Paracoccidiodomicosis. En: Vélez, H.; Borrero, J.; Restrepo, J. Ed. Enfermedades Infecciosas (Fundamentos de Medicina). Tercera ed. Medellín. Ediciones CIB. 1984: 104-106.
- Londero, A.T. Epidemiología. En: Del Negro, G.; Lacaz, C.S.; Fiorillo, A.M. Paracoccidiodomicose (Blas-tomicose Sul América). Sarvier Editora. Sao Paulo, Brazil. 1982: 85-90.
- Restrepo, A. Paracoccidiodoides brasiliensis. En: Mandell, G.L.; Douglas, R.G.; Benett, J.E. eds. Principles and practice of infectious diseases. New York. Wiley and Sons. 1985: 1499-1502.
- Greer, D.; Restrepo, A. The Epidemiology of Paracocci-diodomicosis. In: Al-Doory, Y. Ed. The epidemiology of human mycotic diseases. C.C. Thomas. C.C. Thomas, Springfield, Illinois. 1975: 117-142.

5. Restrepo, A.; Robledo, M.; Correa, A. Distribution of Paracoccidiodin sensitivity in Colombia. *Am. J. Trop. Mee Hyg.* 1968. 17: 25-37.
6. Restrepo, A.; Espinal, L.S. Algunas consideraciones ecológicas sobre la Paracoccidiodomycosis en Colombia. *Antioquia Médica.* 1968. 18 (6): 433-446.
7. Restrepo, A.; Cano, L.E. A comparison of Mycelial filtrate and yeast lysate paracoccidiodin in patient with Paracoccidiodomycosis. *Micopatología.* 1983. 84: 49-54.
8. Mejía, W. Bioestadística general. Escuela Nacional de Salud Pública. Universidad de Antioquia. Medellín. 1980.
9. Palmer, C.; Edwards, P.; Allfather, W. Characteristics of skin reactions to Coccidiodin and Histoplasmin, with evidence of an unidentified source of sensitivity in some geographic areas. *Prac. Symp. Coccidiodomycosis.* 1957: 171-180.
10. Wanke, B. Paracoccidiodomycose; Inquerito intradérmico com paracoccidiodina en zona urbana do Município de Rio do Janeiro. Tese (Maestrado). Universidade Federal de Rio de Janeiro. 1976.
11. Pedrosa, P. Paracoccidiodomycose: Inquerito intradérmico com paracoccidiodina en zona rural do Estado do Rio de Janeiro. Tese (Maestrado). Universidade Federal do Rio de Janeiro. 1976.
12. Mok, W.Y.; Netto, F. Paracoccidiodin and Histoplasmin sensitivity in Coari, state of Amazonas, Brazil. *Amm. J. Trop. Med. Hyg.* 1978. 27 (4): 808-812.
13. Fariñas, L.N.; Hospedales, A.; Torres, E.A.; Villaroel, J. Estudio de la sensibilidad cutánea a la Paracoccidiodina en población estudiantil de Caripe y sus alrededores. *Dermatología Venezolana.* 1972. 15 (2): 329-338.
14. Campos; Netto, F. Reações intradérmicas de paracoccidiodina e histoplasmina em habitantes urbanos de Braganca Paulista. Estado de Sao Paulo. Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 1978. 20 (5) 289-292.
15. Robledo, M.; Restrepo, M.; Ospina, S.; Gutiérrez, F. Encuesta epidemiológica sobre Coccidiodomycosis en algunas zonas áridas de Colombia. *Antioquia Médica.* Medellín. 1968. 18 (7): 505-522.
16. Alvarez, R. La Blastomycosis Suramericana en el Valle del Cauca. *Antioquia Médica.* 1965. 15 (4): 243-246.
17. Márquez, S.A.; Franco, M.; Mendes, R.P., et al. Aspectos epidemiológicos de Paracoccidiodomycose na área endêmica de Botucatu (Sao Paulo-Brazil). *Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 1983. 25 (2): 87-92.
18. Abad, J.; Alvarez, Martha; Alzate, José María, et al. Sensibilidad cutánea a la Histoplasmina en personas que trabajan con excretas de gallina. *Antioquia Médica.* 1976. 26 (3): 197-214.
19. Andrade, J.A. et al. Inquerito com Paracoccidiodina em uma populcao de Bahía (Brasil). *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 1984. 26 (1): 1-6.