

ARTICULO ORIGINAL

Paracoccidioidomicosis: definición de las áreas endémicas de Colombia

Edilma Torrado ¹, Elizabeth Castañeda ¹, Fernando de la Hoz ², Angela Restrepo ³

¹ Grupo de Microbiología, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia.

² Centro Control de Enfermedades, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia.

³ Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia.

Una enfermedad endémica es aquella que se presenta constantemente en un área geográfica o en un grupo de población; la definición de endemia abarca, también, la prevalencia usual de una enfermedad en un área o grupo determinado. El objetivo de este estudio fue el establecer la endemidad de la paracoccidioidomicosis en los 32 departamentos colombianos y asociarla con algunas de las características geográficas correspondientes a estas áreas. Se realizó un estudio retrospectivo de 1949 a 1999, para el cual sirvieron como fuentes de información cuatro laboratorios de micología, dos servicios de patología y, además, la literatura colombiana. Las principales variables consignadas fueron el año de diagnóstico y la procedencia de los pacientes. Se calcularon las tasas de incidencia por departamento con base en los censos de 1973, 1985, 1993 y en sus proyecciones para 1990 y 1995. La definición de áreas endémicas estuvo basada en la distribución de los casos por lugar y tiempo, usando como medidas estadísticas la media y los cuartiles. Estas medidas se aplicaron al total de casos diagnosticados por departamento y a su diagnóstico anual. Se analizaron 1.191 casos en un período de 50 años. Con base en el número total de casos diagnosticados por departamento, 9 de ellos se clasificaron como endémicos ya que informaron más de 32 casos por año; 8 correspondieron a la región andina y 1 a la Sierra Nevada de Santa Marta. Dieciocho departamentos se catalogaron como regiones de baja endemidad (2-27 casos) y los 5 restantes, como no endémicos (1 caso). Entre 1980-1998 y con base en el diagnóstico anual de casos, se encontraron 8 departamentos que habían diagnosticado la enfermedad por períodos de 13 a 19 años, lo que permitió clasificarlos como endémicos; adicionalmente, 15 fueron considerados de baja endemidad, con base en un período de diagnóstico de 2 a 12 años; los restantes 10 fueron clasificados como no endémicos por haber informado la entidad solamente en un 1 año. Ambos análisis coincidieron en catalogar 8 de los departamentos como endémicos. La incidencia nacional más alta se obtuvo en 1980 con 2,4 pacientes/1'000.000 habitantes. La tasa de incidencia de la enfermedad no constituyó un parámetro adecuado para la definición de endemidad. Estos hallazgos corroboran que la distribución de la paracoccidioidomicosis en Colombia es heterogénea y, además, ofrecen una alternativa para determinar el hábitat del agente etiológico por medio de estudios de campo.

Palabras clave: paracoccidioidomicosis, endemidad, casos colombianos, áreas endémicas.

Definition of paracoccidioidomycosis endemic areas in Colombia

An endemic disease is one that is constantly present within a geographical area or population group; the definition of endemia also encompasses the usual prevalence of a disease within a defined area or a determined group. The aim of this work was to establish the endemity of paracoccidioidomycosis in the 32 Colombian departments (political divisions) and to associate it with certain geographical characteristics such as altitude. A retrospective study was carried out from 1949 to 1999. The data collected referred to the year of diagnosis and patients' residence locality, while the information was derived from four different mycology laboratories, two pathology services and the Colombian publications on the disease. The incidence rate for department was obtained from three individual censuses, 1973, 1985 and 1993, as well as from projections for 1990 and 1995. Definition of endemic areas was based on the distribution of case frequencies by

place and time. Statistical measurements used were the median and the quartiles. In the 50-year period 1,191 cases had been recorded and were analyzed here. Based on the total number of cases diagnosed for department, 9 were classified as endemic, having reported more than 32 cases per year; 8 of them belonged to the Andean region and 1 to the Sierra Nevada of Santa Marta. Eighteen departments were catalogued as low endemic regions, as they had reported only 2-27 cases, while the remaining 5 reported 1 or no cases and were considered non-endemic. In the period from 1980 to 1998, 8 departments diagnosed the disease regularly for 13-19 years, and they were classified as endemic. Fifteen departments were considered of low endemicity as they informed the mycosis for only 2-12 years, while 10 were regarded as non-endemic because they informed cases for less than 1 year. Both analyses agreed in cataloguing 8 departments as endemic. The higher national incidence was obtained in 1980 with 2.4 patients/1'000,000 inhabitants. The incidence rate of the disease was found to be an inadequate parameter to define endemicity. The findings corroborate that the distribution of paracoccidioidomycosis in Colombia is heterogeneous, and, additionally, offer an alternative way to study the habitat of the etiological agent.

Key words: paracoccidioidomycosis, endemicity, Colombian cases, endemic areas.

El estudio de la paracoccidioidomycosis se inició en Brasil, en 1908, cuando Lutz informó los dos primeros pacientes con una enfermedad mucocutánea crónica de etiología desconocida. Lutz reconoció que esta enfermedad era diferente de la blastomycosis, informada en Estados Unidos, y de la coccidioidomycosis, recién descrita por Posadas en la Argentina, y la clasificó como una 'nueva micosis pseudococcidioidica'. Lutz también logró aislar el agente etiológico y Splendore lo estudió en detalle; ambos demostraron que era un hongo dimórfico que presentaba la forma de levadura *in vivo* y la forma micelial *in vitro* (1,2).

En 1930, Almeida aclaró la verdadera naturaleza de la enfermedad al estudiar su patogenia en modelos animales y determinó que el hongo era un nuevo agente, al cual denominó *Paracoccidioides brasiliensis* (1,2). En 1933, se informó el primer caso fuera de Brasil, en Argentina, y posteriormente se describieron nuevos casos en Paraguay, Venezuela y Perú. En Colombia, el primer paciente fue diagnosticado en 1949 por Méndez Lemaitre en el Instituto Nacional de Radium (3).

Se sabe que la distribución geográfica de la paracoccidioidomycosis está limitada a Latinoamérica, desde México hasta Argentina. Brasil es el país con el mayor número de casos

autóctonos, seguido a distancia por Venezuela y Colombia; la entidad es la micosis sistémica más importante de Latinoamérica (4).

Una enfermedad endémica es aquella que se presenta constantemente en una determinada área geográfica o en un grupo definido de población; la definición de epidemia abarca, también, la prevalencia usual de una enfermedad dentro de un área o grupo definidos (5). La mayoría de los estudios realizados sobre la endemicidad de la paracoccidioidomycosis se han realizado en Brasil, país donde la zona de mayor endemicidad corresponde al norte del estado de Rio Grande do Sul. Presenta una prevalencia de 6,6/100.000 hab en aquellas zonas donde los suelos son fértiles y las lluvias frecuentes todo el año; allí, predominan los bosques y la agricultura es una ocupación importante para los residentes (4,6).

En la paracoccidioidomycosis, la delimitación de las áreas endémicas se ha basado solamente en el informe de casos clínicos, dado que no pueden emplearse otros métodos. Por ejemplo, el nicho ecológico de *P. brasiliensis* no ha sido establecido completamente debido a factores como la dificultad para aislar el hongo a partir del medio ambiente, el prolongado período de latencia de la enfermedad y los pocos informes sobre su presencia en animales (7). Esta dificultad llevó a Borelli a crear el término 'reservárea' para indicar el sitio particular donde el hongo vive en la naturaleza y el paciente adquiere la infección; en esta forma, Borelli diferenció la 'reservárea' del 'área

Correspondencia: Elizabeth Castañeda
ecastaneda@hemagogus.ins.gov.co

Recibido: 3/11/00; aceptado: 10/11/00

endémica', la que corresponde al lugar donde se diagnostican y se informan los casos (4,7).

El objetivo del presente trabajo fue tratar de establecer la endemicidad de la enfermedad en los 32 departamentos, con base en el número de casos clínicos de paracoccidioidomycosis informados en la literatura colombiana.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo que abarcó el período de 1949 a 1999 y que consistió en la consulta, análisis y recolección de datos sobre el año de diagnóstico y el departamento de procedencia de los pacientes con paracoccidioidomycosis.

Fuente de información

Esta estuvo centrada en cuatro laboratorios de micología, dos servicios de patología y las publicaciones colombianas sobre esta micosis (3,8-28). La definición de caso se aplicó a los individuos sintomáticos en los que se hubiera visualizado el hongo en exámenes directos o en biopsias, se hubiera recuperado *P. brasiliensis* en cultivo o en los que existiera evidencia serológica de paracoccidioidomycosis, esto es, demostración de anticuerpos contra el hongo por técnicas de inmunodifusión o fijación de complemento.

Con el objeto de no contabilizar el mismo paciente en más de una oportunidad, se tomaron ciertas precauciones, como constatar los nombres y apellidos en los registros disponibles en los centros de referencia o compararlos con aquéllos obtenidos de los laboratorios de patología que fueron consultados. Esta tarea se facilitó gracias a la preparación de una base de datos hecha por orden alfabético. En cuanto a los casos informados en las publicaciones, se tuvieron en cuenta las fechas cuando se había realizado el estudio y para una misma región; se aceptaron únicamente aquellos informes en los que tales fechas diferían claramente. Adicionalmente, se requería información sobre la procedencia de los pacientes.

Análisis

La definición de las áreas endémicas se basó en la distribución de frecuencias de los casos por

lugar y tiempo, utilizando como medidas de posición la mediana y los cuartiles. Se emplearon dos criterios, el número de casos informados por departamento en el período de análisis (1949 a 1999) y el número de años en los cuales cada departamento había diagnosticado la enfermedad (1980-1999).

Para el primer análisis, se ordenó el número de casos por frecuencia y se calculó la mediana y los percentiles 25 y 75. Se interpretaron como departamentos endémicos los que tenían casos por encima del percentil 75 y de baja endemicidad los que presentaron casos por encima del percentil 25. Para el análisis basado en el número de años de diagnóstico, se empleó la misma interpretación para la clasificación de endemia.

La determinación de las tasas de incidencia por departamento (por millón de habitantes) se realizó con base en los censos de 1973, 1985 y 1993, y en sus proyecciones para 1990 y 1995.

Resultados

A partir de las fuentes de información establecidas, se obtuvieron datos sobre 1.191 pacientes diagnosticados en el período de estudio, 983 procedentes de los laboratorios de micología y de los servicios de patología y 208 obtenidos de la búsqueda bibliográfica (cuadro 1). Del total de pacientes publicados, se excluyeron aquéllos en los cuales su procedencia no se había consignado (cuadro 2).

Con base en el número total de casos diagnosticados en los 32 departamentos, se obtuvo una mediana de 7 casos para cada uno de ellos y con base en esta mediana, los departamentos se dividieron en 4 categorías de acuerdo con el número de casos. En el cuartil 4, se agruparon nueve departamentos que tenían 32 o más casos; en el cuartil 3, seis departamentos con 9 a 26 casos y en el cuartil 2, ocho departamentos con 3 a 7 casos. Con base en estos parámetros, se estableció que los primeros 9 departamentos eran endémicos, 14 eran de baja endemicidad y los 9 restantes, no endémicos (cuadro 3).

En un análisis independiente realizado en el período de 1980 a 1999, se estudió el número de años en los cuales cada departamento había

Cuadro 1. Número de casos de paracoccidioidomycosis registrados en Colombia (1949 a 1999).

Fuente	Años	n	Referencias
Instituciones			
Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín	1968-1999	193	25,28
Hospital San Vicente de Paúl, Medellín	1956-1996	65	
Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga	1954-1999	197	24,26
Hospital Universitario del Valle, Cali	1990-1998	5	
Instituto Nacional de Salud, Bogotá			
Patología	1953-1994	31	
Microbiología	1977-1999	492	21,27
Publicaciones	1949-1992	208	3,8,10-20,22,23
Total		1.191	

Cuadro 2. Número de casos colombianos de paracoccidioidomycosis publicados (1949-1999) por año de diagnóstico, departamento de origen y referencia.

Año de diagnóstico	Casos n	Procedencia (departamento)	Referencias
1948-1967	373	Antioquia, Atlántico, Bolívar, Boyacá, Córdoba, Cundinamarca, Caldas, Cauca, Chocó, Huila, Quindío, Risaralda, Norte de Santander, Santander, Tolima, Valle, Nariño, Caquetá, Meta	17 (3,10, 12,13,18)
1949-1950	8	Caldas, Santander, Norte de Santander, Quindío, Cundinamarca, Caquetá	3
1950	7	Antioquia, Tolima	15
1953-1992	198	Santander	26
1954	1	Antioquia	8
1957	8	Cauca, Meta, Santander, Boyacá, Magdalena,	10
1958-1972	6	Caquetá, Cundinamarca, Antioquia, Casanare, Santander	19
1959-1965	39	Cundinamarca, Meta, Tolima, Santander, Cauca, Antioquia, Huila, Boyacá, Chocó, Nariño, Valle, Caldas	14
1963	1	Bolívar	1
1964-1968	39	Bolívar	11
1964-1968	39	Antioquia	18
1965	16	Valle	12
1965	3	Antioquia	13
1967	20	Antioquia, Valle, Chocó, Santander	16
1975	1	Santander	20
1970-1987	138	Santander	24
1977-1980	87	Cundinamarca, Santander, Caldas, Boyacá, Meta, Tolima, Magdalena, Caquetá, Valle, Huila, Norte de Santander, Risaralda, Casanare, Arauca	21
1978-1990	100	Antioquia	25
1980	1	Antioquia	22
1981-1992	333	Cundinamarca, Santander, Caldas, Boyacá, Meta, Tolima, Magdalena, Caquetá, Valle, Huila, Norte de Santander, Risaralda, Casanare, Arauca, Cesar, Antioquia, Nariño, Putumayo, Cauca, Vaupés, Guanía	27
1982-1985	3	Antioquia	23
1989-1998	2	Antioquia	28
1955	2	SD	9
1956	1	SD	29
1962-1963	25	SD	30
1965	15	SD	31

SD: sin dato

Cuadro 3. Paracoccidioidomycosis y su distribución según departamento: definición de áreas endémicas de acuerdo con número de casos, por orden de frecuencia (1949-1999).

Departamento	Casos (n)
Antioquia	311
Santander	271
Cundinamarca, Bogotá	146
Meta	95
Norte de Santander	70
Caldas	47
Boyacá	39
Tolima	37
Magdalena	32
Valle	26
Huila	18
Arauca	16
Cesar	14
Caquetá	10
Quindío	9
Risaralda, Bolívar, Guaviare	7
Córdoba, Chocó, Casanare	4
Cauca, Nariño	3
Atlántico, Guainía, Putumayo, Vaupés, Sucre	2
Amazonas	1
Vichada, San Andrés, La Guajira	0

Análisis realizado: mediana: 7 casos; percentil 25: 3 casos; percentil 75: 32 casos

diagnosticado casos. El análisis estadístico estableció una mediana de 4 años de diagnóstico para cada uno de ellos. En el cuartil 4, se agruparon ocho departamentos en los que la micosis había sido diagnosticada por más de 13 años; en el cuartil 3, nueve departamentos que la habían diagnosticado por 4 a 11 años, y en el cuartil 2, cinco departamentos que solamente lo habían hecho por 2 a 3 años. Con base en estos parámetros, se estableció que los primeros 8 departamentos eran endémicos, 14 eran de baja endemicidad, mientras que los 10 restantes fueron no endémicos (cuadro 4).

El empleo de ambos análisis permitió colocar a 9 departamentos en la categoría de endémicos puesto que en ellos coincidieron ambos análisis, a saber: Antioquia, Santander, Cundinamarca, Meta, Norte de Santander, Caldas, Boyacá, Tolima y Magdalena (figura 1).

La tasa de incidencia obtenida con base en el número de casos de la micosis en los 9 departamentos designados como endémicos varió de 2,5 a 30/1'000.000 hab (cuadro 5). La tasa nacional de incidencia/1'000.000 hab en 1973 y

Cuadro 4. Paracoccidioidomycosis y su distribución según departamento: definición de áreas endémicas de acuerdo con el número de años de diagnóstico (1980-1999).

Departamento	Número de años
Antioquia	20
Santander	19
Cundinamarca, Bogotá	18
Meta, Norte de Santander	16
Caldas	14
Boyacá, Tolima	13
Magdalena, Huila	11
Arauca	8
Valle	6
Cesar	7
Guaviare, Quindío, Risaralda	5
Caquetá	4
Bolívar	3
Atlántico, Casanare, Nariño, Putumayo, Vaupés, Guanía	2
Amazonas, Sucre, Córdoba	1
Vichada, San Andrés, La Guajira, Cauca, Chocó	0

Análisis realizado: mediana: 4 años de casos notificados; percentil 25: 3 años; percentil 75: 13 años

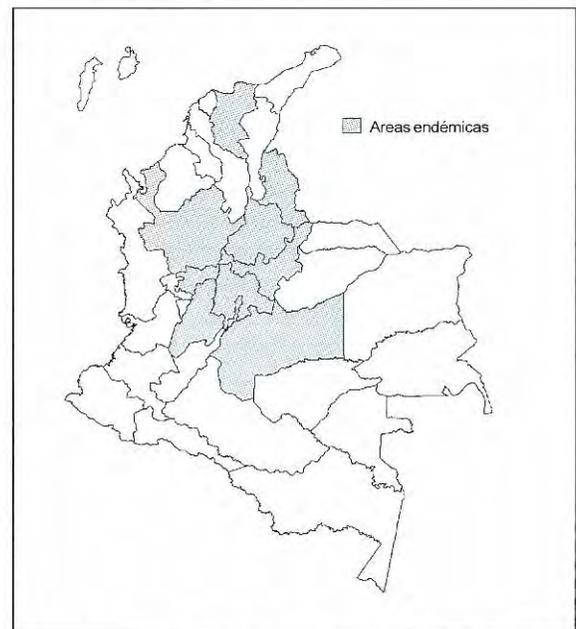


Figura 1. Definición de áreas endémicas de paracoccidioidomycosis con base en el número de casos (1949-1999) y el número de años de diagnóstico (1980-1999). Los departamentos coloreados corresponden a las áreas de mayor endemicidad.

de 1980 a 1995, está consignada en la figura 2; la tasa nacional máxima alcanzada durante los 19 años analizados fue de 2,4/1'000.000 hab en 1980.

Cuadro 5. Paracoccidioidomicosis: tasas de incidencia (por millón de hab) por departamento de acuerdo con el número de habitantes (1984 y 1994).

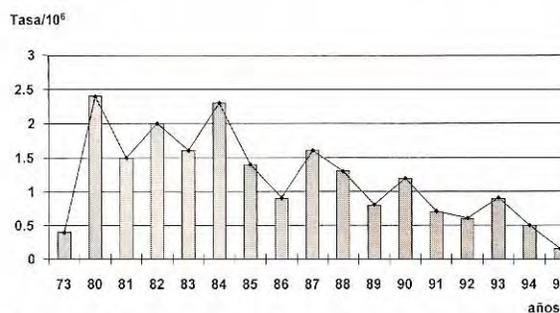
Departamento	Tasa/10 ⁶ 1984	Tasa/10 ⁶ 1994
Antioquia	2,6	1,6
Santander	4,4	2,2
Cundinamarca	5,0	0,1
Meta	29,0	6,4
Norte de Santander	7,3	1,7
Caldas	1,1	2,9
Boyacá	4,0	0,8
Tolima	0,8	0,8
Magdalena	3,3	0,9
País	2,2	0,5

Ocho de los 9 departamentos endémicos se encuentran en la región andina colombiana y el restante en la Sierra Nevada de Santa Marta. Estos departamentos tienen pisos térmicos entre 1.000 y 2.000 m de altura sobre el nivel del mar, y corresponden a las regiones cafeteras colombianas.

Discusión

El presente estudio y los correspondientes análisis tuvieron como objetivo definir y establecer la condición de endemia de la paracoccidioidomicosis en los departamentos colombianos. Por definición, la enfermedad endémica es aquella que se presenta constantemente en un área geográfica o en un grupo poblacional dado; igualmente, el término se aplica a la prevalencia usual de la enfermedad dentro de tal área o grupo (5).

Se considera que la paracoccidioidomicosis es la micosis sistémica de mayor prevalencia en Latinoamérica; no obstante, y puesto que no es una enfermedad de notificación obligatoria en los países afectados, la prevalencia real es desconocida (4, 32). Los datos disponibles señalan que 80% de los casos han sido descritos en Brasil, seguido a buena distancia por Colombia y Venezuela (4,6,32). A pesar de los problemas inherentes a la falta de notificación obligatoria, la información suministrada en la literatura revela que la micosis se puede considerar endémica si cumple el requisito de presentarse constantemente en un área geográfica o en un grupo poblacional dado (4,5).

**Figura 2.** Paracoccidioidomicosis: tasa nacional de incidencia. 1973, 1980-1995, n=667

En nuestro país, con base en el número de casos diagnosticados se han considerado ciertas áreas como endémicas para la micosis. En este análisis, se pretendió confirmar la anterior consideración en una forma sistemática. Fue así como se emplearon métodos de análisis basados en la mediana y en los cuartiles, aplicados a dos datos obtenidos de las fuentes de información, a saber, el número de casos diagnosticados por departamento en los 50 años transcurridos desde que fuera informado el primer caso (3-8,10-28), y el número de años en los que durante un período de 20 años, la entidad había sido diagnosticada por los departamentos. Ambos análisis coincidieron en señalar 8 de los 32 departamentos del país como endémicos, lo cual validó los resultados obtenidos. Es así como es posible conocer la distribución real de las áreas endémicas para esta micosis en Colombia. Como departamentos endémicos fueron identificados Antioquia, Santander, Cundinamarca, Meta, Norte de Santander, Caldas, Boyacá y Tolima, todos situados en la región centro-oriental andina del país, y Magdalena, localizado en la Sierra Nevada de Santa Marta.

Si se hubiese empleado solamente el análisis de las tasas de incidencia de la enfermedad en los 9 departamentos señalados como endémicos, ejercicio que se realizó con dos años (1984, 1994), los resultados no hubieran sido tan informativos. En efecto, se demostró que las tasas no eran un parámetro adecuado para definir la endemidad ya que el análisis correspondiente señaló cómo en todos los departamentos, con la excepción de Caldas, las tasas habían disminuido. Sería

interesante estudiar las posibles causas de esta disminución en nuestro país. La tasa nacional de incidencia osciló entre 0,1 y 2,4/1'000.000 hab y la tasa mas baja fue la de 1995. Como ya se señaló, las causas de la disminución de las tasas debe ser explorada.

Es un reto tratar de definir el nivel de endemidad de una enfermedad sin tener fuentes fiables de información interna y externa. Normalmente, se usan escalas empleadas en otros países o largamente estudiadas. En este caso, decidimos usar como patrón nuestra propia distribución de casos para identificar las áreas de mayor circulación del hongo en el país, haciendo comparaciones con nuestros propios patrones.

Si se tomara como ejemplo a Brasil, país donde se consideran como de alta endemia aquellas regiones donde la incidencia anual oscila alrededor de 1 a 3 casos por 100.000 hab (4,32,33), los datos correspondientes a Colombia no permitirían calificar nuestros departamentos como de alta endemidad, puesto que las incidencias fueron menores. Sin embargo, debe recordarse que Brasil cuenta con más de 60% de todos los casos informados en el área endémica (4).

Se conoce que la distribución de la micosis es heterogénea, ya que se describen áreas que cuentan con un número importante de casos y que están cerca de otras donde la micosis no ha sido diagnosticada (4,6,32). En el análisis de los 1.191 casos diagnosticados en un período de 50 años (1949-1999) (3-8,10-28), se confirmó que entre nosotros la distribución de la micosis era también heterogénea.

La información suministrada por el presente análisis también señala las regiones que por su endemidad serían más adecuadas para la búsqueda del hábitat natural de *P. brasiliensis*. Hasta el presente, se conoce que existe otro hospedero para el hongo, el armadillo (33) y, de hecho, en un estudio reciente realizado en el departamento de Caldas, se tuvo en cuenta la reconocida endemidad de esta región para buscar allí armadillos infectados por el hongo, encontrándose positivo uno de ellos (34). Este hallazgo valida la información suministrada en el presente estudio.

La clasificación de áreas endémicas aquí presentada permitirá, si bien indirectamente, detectar cualquier cambio futuro que se presente en el diagnóstico de la micosis, como ocurrió en la región amazónica de Brasil, área no considerada como endémica, pero en la cual, en época reciente, se han diagnosticado varios pacientes (6).

Agradecimientos

A Jenny Hernández, estudiante de bacteriología, por su gran ayuda en la consecución de la información durante su rotación en el Grupo de Microbiología del INS; al doctor Gerzaín Rodríguez, coordinador del Grupo de Patología del INS, por permitirnos revisar los archivos de su Grupo, y a los doctores Myrtha Arango, Angela María Tobón, David Santiago Rosero y Daniel Alberto Calle, por compartir con nosotros la información recopilada en los archivos de la CIB y en los del Laboratorio de Patología del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín. Igualmente, manifestamos nuestro aprecio a las profesoras Marta Rincón y María Inés Álvarez por algunos de los datos de Santander y del Valle del Cauca.

Referencias

1. **Greer DL, Restrepo A.** The epidemiology of paracoccidiodomycosis. En: The epidemiology of human mycotic diseases. AL-Doory Y, editor. Chicago, Illinois, USA: Charles Thomas Publisher; 1975. p.117-41.
2. **Lacaz CS.** Historical evolution of the knowledge on paracoccidiodomycosis and its etiologic agent, *Paracoccidiodomycosis brasiliensis*. En: Franco M, da Silva Lacaz C, Restrepo A, Del Negro G, editores. Paracoccidiodomycosis. Boca Ratón, Fla, USA: CRC Press; 1994. p.1-7.
3. **Méndez Lemaitre A.** Blastomycosis suramericana y otras micosis en Colombia. Revista del Hospital de La Samaritana 1950;1:3-13.
4. **Wanke B, Londero AT.** Epidemiology and paracoccidiodomycosis infection. En: Franco M, da Silva Lacaz C, Restrepo A, Del Negro G, editores. Paracoccidiodomycosis. Boca Ratón, Fla, USA: CRC Press; 1994. p.109-15.
5. **Lilienfield A.** Fundamentos de Epidemiología. México: Interamericana; 1979.
6. **Wanke B.** Epidemiology of paracoccidiodomycosis: an emerging health problem in the Brazilian Amazon region. VII Encontro Internacional sobre paracoccidiodomycose. Campos de Jordão, São Paulo, 1999. MR-03

7. **Restrepo A.** Ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*. En: Franco M, da Silva Lacaz C, Restrepo A, Del Negro G, editores. Paracoccidioidomycosis. Boca Ratón, Fla, USA: CRC Press; 1994. p.121-8.
8. **Londoño R, Blair J.** Comentarios sobre un caso de blastomicosis suramericana. *Anot Ped* 1954;1:153-61.
9. **González P.** Blastomicosis suramericana. *Salubridad* 1956;1: 55-6.
10. **Londoño F.** La blastomicosis suramericana en Colombia. *Rev Fac Med Univ Nal* 1957;25:101-18.
11. **Retamoso BM.** Blastomicosis suramericana. *Rev Soc Med Quirur Atlántico* 1963;9:91-3.
12. **Alvarez R.** La blastomicosis suramericana en el Valle del Cauca. *Ant Med* 1965;15:243-6.
13. **Borrero J, Restrepo A, Robledo M.** Blastomicosis suramericana de forma pulmonar pura. *Ant Med* 1965; 15:503-16.
14. **Saravia J, Rocha H, Argüello M.** Aspectos clínicos y de laboratorio de la blastomicosis suramericana. *Rev Fac Med Univ Nac* 1965;33:189-204.
15. **Barrientos MA, Robledo M.** Blastomicosis en la laringe. *Acta Otorrinolaringológica de Colombia* 1966;1:8-17.
16. **Restrepo A, Moncada LH.** Comportamiento inmunológico de veinte pacientes con paracoccidioidomycosis. *Ant Med* 1967;17:211-31.
17. **Restrepo A, Espinal LS.** Algunas consideraciones ecológicas sobre la paracoccidioidomycosis en Colombia. *Ant Med* 1968;18:433-46.
18. **Restrepo A, Robledo M, Gutiérrez F, Sanclemente M, Castañeda E, Calle G.** Paracoccidioidomycosis (South American Blastomycosis): a study of 39 cases observed in Medellín, Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 1970; 4:68-76.
19. **Saravia J, Restrepo M, Toro G, Vergara I.** Paracoccidioidomycosis del sistema nervioso central. *Rev Fac Med Univ Nal* 1973;39:27-37.
20. **Díaz O.** Paracoccidioidomycosis diseminada con manifestación genital y perineal. Informe de un caso. *Ant Med* 1975;25:65-9.
21. **Castañeda E, Ordóñez N, Bustos L, Sánchez J.** Paracoccidioidomycosis: diagnóstico por el laboratorio de 87 casos. *Acta Med Colomb* 1981;6:339-48.
22. **Robledo J, Restrepo A.** Paracoccidioidomycosis y tuberculosis. *Rev Medicina UPB* 1984;3:49-54.
23. **González A, Naranjo MS.** El caso de infecciosas: micosis sistémicas severas y su tratamiento con derivados imidazólicos. *Rev Medicina UPB* 1987;6:47-55.
24. **Rincón M.** Paracoccidioidomycosis: informe de 138 casos diagnosticados en Santander. *Rev UIS-Salud* 1989;17:51-61.
25. **Spir N.** Paracoccidioidomycosis: revisión retrospectiva de 100 casos. *Rev CES Med* 1991;5:125-30.
26. **Villar LA, Gómez A, Rincón M, Olarte E, Bárcenas C, Silva FA.** Paracoccidioidomycosis en Santander: aspectos clínico-epidemiológicos(1953-1992). *Médicas UIS*1992;6:182-8.
27. **Castillo J, Ordóñez N, López S, Castañeda E, Grupo del Programa de Micosis Pulmonares.** Paracoccidioidomycosis: diagnóstico por el laboratorio de 333 casos. *Biomédica* 1994;14:230-9.
28. **Tobón A, Orozco B, Estrada S, Jaramillo E, De Bedout C, Arango M, Restrepo A.** Paracoccidioidomycosis and AIDS: report of the first two Colombian cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1998;40:377-81.
29. **Dueñas V, García C, Ramírez J.** Contribución al estudio de la blastomicosis suramericana en Colombia. *An Soc Biol Bogotá* 1955;7:1-19.
30. **Restrepo A, Calle G, Sánchez J, Correa A.** A review of medical mycology in Colombia, S.A. *Mycopathol Mycol Appl* 1962;12:93-102.
31. **López H, Hurtado H, Correa G.** La micosis profunda en el Hospital San Juan de Dios. *El Médico* 1965;10:20-7.
32. **Franco M, Mendes RP, Moscardi-Bacchi M, Rezkallah-Iwasso M, Montenegro MR.** Paracoccidioidomycosis. *Bailliere's Clin Trop Med Comm Dis* 1989; 4:185-220.
33. **Restrepo A.** Ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*. En: Franco M, da Silva Lacaz C, Restrepo A, Del Negro G, editores. Paracoccidioidomycosis. Boca Ratón, Fla, USA: CRC Press; 1994. p.121-30.
34. **Corredor GC, Castaño JH, Peralta LA, Díez S, Arango M, McEwen J, Restrepo A.** Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from the nine-banded armadillo *Dasypus novemcinctus*, in an endemic area for paracoccidioidomycosis in Colombia. *Rev Iberoam Micol* 1999;16:216-20.