

1062

LA COCCIDIOIDOMICOSIS (x)

NUEVA Y GRAVE ENFERMEDAD PARA LA
REPUBLICA DEL ECUADOR

Por el Doctor **LUIS A. LEON**,
Profesor Principal de Medicina Tropical
en la Universidad Central.

(Con 26 microfotografías, 11 fotos y 1 carta
geográfica originales).

INTRODUCCION

La población del Ecuador, acozada por un mundo de seres microscópicos, unos más virulentos que otros y muchos de ellos todavía no identificados, exige de la clase médica mayor dedicación y sacrificios para que pueda delatar y combatirlos. Muchos de estos microbios en forma solapada o confundidos con otros agentes morbosos han constituido, quizá, desde siglos atrás, el azote de nuestros pueblos. Entre estos microorganismos ha venido figurando el hongo **Coccidioides immitis**, que en las zonas endémicas, a igual que el bacilo de Kock, in-

(x)—El autor, por esta monografía, mereció: en Quito, el Premio "UNIVERSIDAD CENTRAL", por resolución del Consejo Universitario, tomada en sesión del 22 de Noviembre de 1960, atento el Informe del Tribunal Calificador; en Guayaquil, el Premio "LEOPOLDO IZQUIETA PEREZ" para profesionales, según acta resolutive del Tribunal Calificador de los Trabajos presentados en el Concurso Científico "Instituto Leopoldo Izquieta Pérez", celebrada el 7 de Noviembre de 1960.

vade a la mayor parte de la población y provoca en un porcentaje de los habitantes la enfermedad y la muerte. Esta entidad morbosa, conocida con el nombre de coccidioidomicosis, clínicamente es tan parecida a la tuberculosis, que a menudo se las confunde, aliándose las dos muchas veces para el exterminio de la especie humana.

Todos los tratadistas están de acuerdo que esta enfermedad es la más infecciosa de las micosis que existe en patología; produce en los órganos internos, en los tegumentos, ganglios, etc. destrucciones malignas, verdaderamente impresionantes.

De la existencia de este morbus en el Ecuador, durante estos últimos años ya se ha venido sospechando, más, ahora, con la observación de casos clínicos, con la constatación del hongo en las lesiones, con su aislamiento y cultivo, con el protocolo histopatológico de sus localizaciones cutáneas y ganglionarias, con la positividad de las cuti-reacciones a la coccidioidina y con la magnífica respuesta al medicamento específico, podemos asegurar categóricamente que la coccidioidomicosis es un mal que afecta al Ecuador y que posiblemente se halle difundida a lo largo de la Región Interandina.

En esta monografía se da, pues, a conocer simultáneamente los diferentes estudios realizados por el autor en nuestro medio y los conocimientos necesarios que los médicos deben tener acerca de esta enfermedad de acuerdo con el avance de la ciencia.

Conforme veremos al estudiar la historia y la distribución geográfica, esta micosis en la América Meridional ha sido identificada sólo en la Argentina, Venezuela, Bolivia, y ahora en el Ecuador. Pero es probable que la enfermedad se encuentre también en los demás países de la América Intertropical, ya que en muchos de ellos existen condiciones propicias para su desarrollo.

El autor, al ofrecer esta publicación no hace sino recorrer el telón que oculta el difícil, rico y tenebroso campo de la patología nacional, para que los facultativos del país amplíen y perfeccionen el estudio de esta dolencia, contribuyan al adelanto de nuestra medicina y propendan también, con abnegación y sacrificio, a la defensa de la salud del pueblo ecuatoriano.

Las deficiencias que los médicos nacionales y extranjeros encuentren en la elaboración del presente trabajo deben ser justificadas con benevolencia. Acéptese, por lo mismo, el interés científico y patriótico y la buena voluntad del autor.

COCCIDIOIDOMICOSIS

CAPITULO I

HISTORIA

Alejandro Posadas descubrió en Buenos Aires, en 1.892, el primer caso humano y mundial de coccidioidomicosis; se trataba de un paciente que presentaba en la cara, manos y pies múltiples lesiones cutáneas, que consideró como un caso de **Psorospermiosis**. Hizo el estudio anatomopatológico y experimental más completo; demostró la inoculabilidad de los fragmentos en los diversos animales de laboratorio y aisló de las lesiones el germen, del cual hizo una descripción magistral y cuyos esquemas circulan en obras de numerosos autores. Según se deduce de los datos históricos y de los estudios histológicos realizados por el Prof. Flavio L. Niño (1.950) en una pieza anatómica, el caso fué fatal. Los estudios de Posadas estuvieron dirigidos por el Prof. Wernicke, razón por la cual a esta micosis se le conoce con el nombre de **enfermedad de Posadas-Wernicke**.

Al otro extremo del continente americano, en Estados Unidos, Rixford dos años más tarde (1.894), hace el hallazgo de un caso y procede a la descripción clínica del granuloma; dos años después (1.896), con Gilchrist describe y discute dos casos más. Stiles (1.896), por la semejanza que tenían los parásitos con las **coccidias**, sugirió el nombre de **coccidioides**. Rixford y Gilchrist

en 1.897 aislaron y determinaron el agente causal, al cual le dieron el nombre **Coccidioides immitis**, asignándole el término específico **immitis**, que en latín significa "no manso", o "feroz", o sea, de acuerdo con la terminología moderna, virulento. Hasta entonces, tanto en la Argentina como en Estados Unidos al germen de esta enfermedad se le consideró como un esporozooario; fué en 1.900 cuando Ophüls y Moffit, al estudiar detenidamente las lesiones y sus agentes parasitarios, llegaron a la conclusión de que este microorganismo patógeno era un hongo y no un protozooario; practicaron cultivos en diversos medios, particularmente sobre golosa azucarada. Ophüls profundizó las investigaciones, sobre todo en lo que se refiere a las formas de reproducción del hongo, señalando, por primera vez, que este germen era un **organismo bifásico**, que tenía una fase patógena o parasitaria a nivel de los tejidos y una fase en los medios artificiales, es decir que tenía dos ciclos vitales. Wolbach y otros investigadores aportaron nuevos casos y contribuyeron al mejor conocimiento del agente etiológico. Señalaron que la enfermedad estaba circunscrita a California y que era reconocida sólo bajo la forma de **granuloma coccidioidal**.

En 1.918, Giltner nos dió a conocer la existencia de esta micosis en los animales; Beck y Traum reportaron dicha enfermedad en el ganado vacuno y lanar. Stiles y Davis, con sus métodos de diagnóstico, crearon un importante capítulo en Micología Veterinaria.

En 1.927, Salvador Mazza y Silvio Parodi, en Buenos Aires, diagnosticaron y estudiaron la enfermedad en un paciente procedente del Chaco, quien adolecía de una lesión faríngea; en la Argentina se reportaba el segundo caso a los 35 años de la primera observación.

En el Brasil, Lutz (1.908), aisló de un enfermo atacado por una micosis localizada en la boca, un hongo que le clasificó como **Coccidioides immitis**; más Splendore (1.909), Vianna (1.913) y Habersfeld (1.919) ya apreciaron ciertas diferencias entre el agente de la micosis del Brasil y el **Coccidioides immitis**, hasta que fue Floriano Almeida (1.930) quién estableció la ver-

dadera diferencia entre estos dos agentes micósicos; creó el género **Paracoccidioides** y dió el nombre específico de **brasiliensis** al agente de la micosis carioca.

Por el año de 1.935 en los Estados Unidos se constató la presencia de una rara enfermedad febril e infecciosa del aparato respiratorio, llamada vulgarmente **fiebre del valle, fiebre de San Joaquín, reumatismo del desierto**, etc., y que estaba circunscrita al Valle de San Joaquín, del Estado de California, enfermedad que en algo se parecía a la gripe; pero se diferenciaba de ésta por su alta incidencia en las postrimerías de verano; por el ataque a las personas una sola vez, y porque en un alto porcentaje de casos producía eritema nudoso o eritemas multiformes y un síndrome llamado de **bumps of valley fever**. La sabia investigadora Dra. M. A. Gifford al estudiar los esputos de estos enfermos descubrió un hongo que fué identificado como **Coccidioides immitis**, determinándose de esta manera una nueva forma de coccidioidomycosis, cuya infección estaba limitada a los pulmones, dando temporalmente reacciones alérgicas en la piel y que era relativamente benigna, si se comparaba con la forma granulomatosa, que es virulenta y fatal.

En 1.932, Stewart y Meyer aislaron el hongo del suelo en un rancho del Valle de San Joaquín.

En 1.934, Canal Foijóo, Viano y Dargoltz estudiaron en la Argentina dos casos autóctonos procedentes de Santiago del Estero, siendo el agente etiológico identificado y estudiado por el Prof. Niño. En Buenos Aires, Mosto y Schena (1.935) reportaron el cuarto caso argentino; Negroni y Villafañe Lastra (1.938) estudiaron un enfermo con lesiones pulmonares, cuyo agente causal fué posteriormente identificado como **Coccidioides immitis**.

Davis (1.924), Hirsch y Benson (1.927), D. Andrea, Jacobson (1.928), Beck (1.930) y Kessel (1.939) ensayaron las pruebas cutáneas y estudiaron la substancia soluble específica. En 1.940, Swart y Kimura experimentaron un método para la estandarización de las preparaciones de la coccidioidina utilizada para la cutirección.

En 1.940, Félix Veintemillas en un paciente boliviano que presentaba una tumoración ulcerosa en la lengua, ulceraciones bucofaríngeas y adenitis cervical, sospechó una micosis; por el estudio de los cortes de biopsia, Juan E. Mackinnon, del Instituto de Higiene de Montevideo, diagnosticó granuloma coccidioidal.

En 1.946, Niño, J. M. Jorge y R. Latienda reportaron el quinto caso argentino de granuloma coccidióidico. Hasta entonces el diagnóstico en dicho país se había hecho sólo a base del estudio histopatológico de las lesiones; es en ese año que Prado Insauti y Matera (1.946), al estudiar un caso de localización en el sistema nervioso central, obtuvieron cultivo del hongo. Posteriormente Fitte (1.948), Elizalde, Fernández Luna, di Pietro y Jonquieres (1.949), Niño, Risolía y Ferrada (1.950), Canal Feijóo (1.950) han reportado en la Argentina otros casos. El total de pacientes con coccidioidomicosis en dicho país hasta 1.954, según Rubinstein, ascendía a 13.

En México (Baja California), Cicero (1.932) y Perrín (1.932) reportaron los dos primeros casos, pero cuya infección fue contraída en los Estados Unidos; luego Madrid (1.948) señala un tercer caso; este paciente había vivido 16 años antes de enfermarse en Phoenix, Arizona, región comprendida dentro de la área endémica. Posteriormente González Ochoa y García (1.944), al realizar la intradermoreacción en algunas poblaciones del Distrito Norte de la Baja California, obtuvieron un 17,21 por ciento de resultados positivos. R. Tivar y S. Ramírez (1.947) en 1.100 enfermos del Hospital General de México, procedentes de varios Estados del país, encontraron 7 positivos para Sinaloa y cifras menores para los 21 Estados. Glusker, Fuentes Villalobos y Gómez Campo (1.948) en 7.000 conscriptos procedentes de 21 Estados diferentes de Méjico, obtuvieron resultados positivos: en Sonora (63%), Chihuahua (37%), Baja California (33%) y Colima (32%). En Hermosillo (Sonora), Madrid (1.948) determinó una postividad del 30,2%. Ochoa, Santoscoy y Arreola obtuvieron un 13,76% de reacciones positivas en el Estado de Jalisco. R. Pérez Reyes y M. A. Larrea (1.951) reportaron el primer caso clínico en el Estado de Michoacán, cuyo enfermo acusó

una lesión cutánea seguida de linfangites regional y temperatura; el examen del pus reveló la presencia de **Coccidioides immitis**, siendo positiva la cutireacción. De la Garza y Rodríguez Q. estudiaron 4 casos con lesiones cutáneas y óseas, que fueron diagnosticados por biopsia y cultivo, de los cuales 3 contrajeron su dolencia en México. El Prof. F. Latapi, R. M. Medina y O. A. González han comunicado casos clínicos.

En 1.949, Campins, Scharyj y Gluck, reportaron en Venezuela, Estado Lara, los dos primeros casos de granuloma coccidioidal; las pruebas cutáneas con coccidioidina en 7 Distritos del mismo Estado, dieron un 78,1% de resultados positivos. En 1.953, Campins, en un enfermo procedente de Barquisimeto, que adolecía de una aparente infección gripal, fiebre y numerosas lesiones de eritema nudoso, diagnosticó por cutireacción y reacciones serológicas, coccidioidomicosis pulmonar.

En Costa Rica, Castro y Trejos (1.951) reportaron el primer caso de coccidioidomicosis. En El Salvador, J. Llerena (1.959), en el II Congreso Centroamericano de Dermatología, al disertar sobre las Micosis Profundas en dicho país, señaló 3 casos de coccidioidomicosis observados por él.

En el orden terapéutico merece anotarse el descubrimiento de la Anfotericina B a partir del cultivo de un estreptomiceto, realizado en 1.956 por Gold, Stout, Pagano y Donovick. Se trata de un antibiótico antifúngicida, que Sternberg y sus alumnos demostraron experimentalmente en el ratón su gran eficacia en el tratamiento de la coccidiomicosis; esta droga viene dando resultados sorprendentes en la coccidioidomicosis humana; el autor ha tenido oportunidad ya de comprobar en uno de los pacientes.

En la historia de la enfermedad, por sus resultados científicos y en bien de la humanidad, no podemos omitir el Simposio sobre Coccidioidomicosis que se llevó a cabo en Held y Phoenix, Arizona, en febrero de 1.957.

Dentro del orden histórico, como también desde el punto de vista de la distribución geográfica y de la epidemiología, vienen a figurar las observaciones y estudios realizados en el país.

HISTORIA DE LA ENFERMEDAD EN EL ECUADOR.—Los primeros datos que se relacionan con el diagnóstico microscópico de esta micosis fueron brevemente dados a conocer por el A. en 1.946. En 1.952, Rodrigo Dávalos al practicar las cutireacciones con coccidioidina e histoplasmina en enfermos del Servicio de la Liga Ecuatoriana Antituberculosa (LEA), obtuvo un 7,3% de positividad a la coccidioidina. El autor de esta monografía en 1.953 estudió un caso (Fig. 20) en la sala de Luis Espejo del hospital civil San Juan de Dios de esta capital, se trataba de un niño de unos doce años de edad, con extensas lesiones cutáneas en el cuello, tórax y extremidades superiores, que simulaban corresponder a una escrofuloderma; al examen microscópico del material obtenido de las lesiones se descubrió esférulas de **Coccidioides immitis**. En mayo del mismo año el autor diagnosticó el segundo caso (Fig. 18) en la sala San Juan del citado nosocomio. Y también en el mismo año Sergio Lasso Meneses, publicó un artículo sobre coccidioidomicosis, en el cual dió a conocer dos casos sospechosos de esta enfermedad; se trataba de dos niños con alta temperatura, estado nauseoso, constipación, ligero meteorismo abdominal, hepatomegalia y adenitis cervical, que hizo sospechar en una gripe; posteriormente acusaron "sub-delirio", "sub-saltos tendinosos", disnea, dolores articulares, nudosidades en ambos miembros y síntomas de un clásico eritema nudoso. Dicho autor en 100 escolares de Pomasque informó que obtuvo un 6% de cutireacciones positivas a la coccidioidina. Lasso Meneses, finalmente, llegó a la siguiente conclusión: "Después de la lectura y análisis de este escrito, bien se puede decir que: posiblemente se trata de **Coccidioidomicosis**, cuya primera zona amagada está en los contornos del pueblo de Pomasqui, donde se han hecho los primeros estudios de la incidencia".

En 1.958, J. D. Rodríguez dice que: "Sobre esta enfermedad existe la presunción de que se encuentre en la región interandina como se indica luego. En el Instituto Nacional de Higiene, hemos practicado —añade— 387 reacciones a la Coccidioidina con antígeno Cutter al 1% como indica el título, siempre con resultados totalmente negativos". Luego hace relación al trabajo de

Lasso Meneses y al final emite este comentario: "Como no se ha aislado el hongo causal, el autor concluye sobre la posibilidad de la existencia de tal enfermedad".

De los trabajos nacionales que se han publicado y que hemos examinado se concluye que acerca de la coccidioidomicosis en el Ecuador, hasta 1.959, los médicos del país han tenido datos muy breves, incompletos y aún dudosos. Con estos antecedentes el autor pone, ahora, en consideración el presente trabajo, en el cual hace el estudio de la enfermedad reportando a la vez a las primeras observaciones ecuatorianas inéditas de granuloma coccidioidal, con las comprobaciones respectivas.

DISTRIBUCION GEOGRAFICA EN AMERICA

Casos aislados de esta micosis han sido reportados hasta la presente, en Holanda, Italia, los Balcanes, Asia Menor, China, India, Australia y Hawaii; pero es en América donde su área de distribución abarca extensos territorios, en donde su incidencia es más elevada y en donde sus manifestaciones clínicas son más graves.

En **Estados Unidos** las principales regiones afectadas y que ofrecen condiciones climatológicas y telúricas favorables para el desarrollo de la enfermedad son: el Valle de San Joaquín (sur de la California Central) y ciertas regiones de los Estados de Arizona, Nuevo Méjico, Texas, Utah y Nevada.

En **Méjico** existen focos en los Estados septentrionales del país, especialmente en algunas poblaciones del Distrito Norte de la Baja California; en Sonora, Chihuahua, Colima, Jalisco y en Michoacán.

En **El Salvador** y en **Costa Rica** se han estudiado casos clínicos autóctonos.

En **Panamá**, H. A. Tucker ha practicado en 1.000 indígenas la cutireacción a la coccidioidina, encontrando una positividad del 8%; como en dicho país no se ha aislado todavía el hongo, se ha argumentado diciendo que la reacción se debe a la infec-

ción, posiblemente, llevada por los soldados norteamericanos, o que se debe dicha positividad a reacciones cruzadas con la histoplasmina.

En **Venezuela**, se ha determinado como áreas endémicas algunos distritos del Estado Lara, especialmente en Aguada Grande, Urdaneta, Quibor y Giménez.

En el **Ecuador**, se han determinado casos clínicos procedentes de las provincias de Pichincha, Cotopaxi y Tungurahua, existiendo todas las probabilidades de que la enfermedad se halle extendida a lo largo de la Región Interandina, especialmente en los valles, si tenemos en cuenta los factores climatológicos y los caracteres del suelo de dichos valles.

En **Bolivia**, se desconoce la procedencia del caso reportado por Veintemillas y diagnosticado por Mackinnon.

En la **Argentina**, Flavio L. Niño, a base de los casos clínicos y de las cuti-reacciones positivas a la coccidioidina, determina en el país tres focos principales: uno en el norte (Chaco); otro en el centro (Provincias de Tucumán, Catamarca, Córdoba, Santiago del Estero y San Luis), y el tercero en el sur (Río Negro).

En el **Paraguay**, Keith T. Maddy, basándose en un trabajo de R. F. Gómez (1.950) sobre endemia de coccidioidomicosis en el Chaco Paraguayo, concluye que este país se halla entre los afectados por esta micosis.

Posteriores investigaciones epidemialógicas y clínicas que se realicen en los demás países del Continente, es posible que nos lleve a la conclusión de que la coccidioidomicosis es una enfermedad mucho más extendida y grave en América.

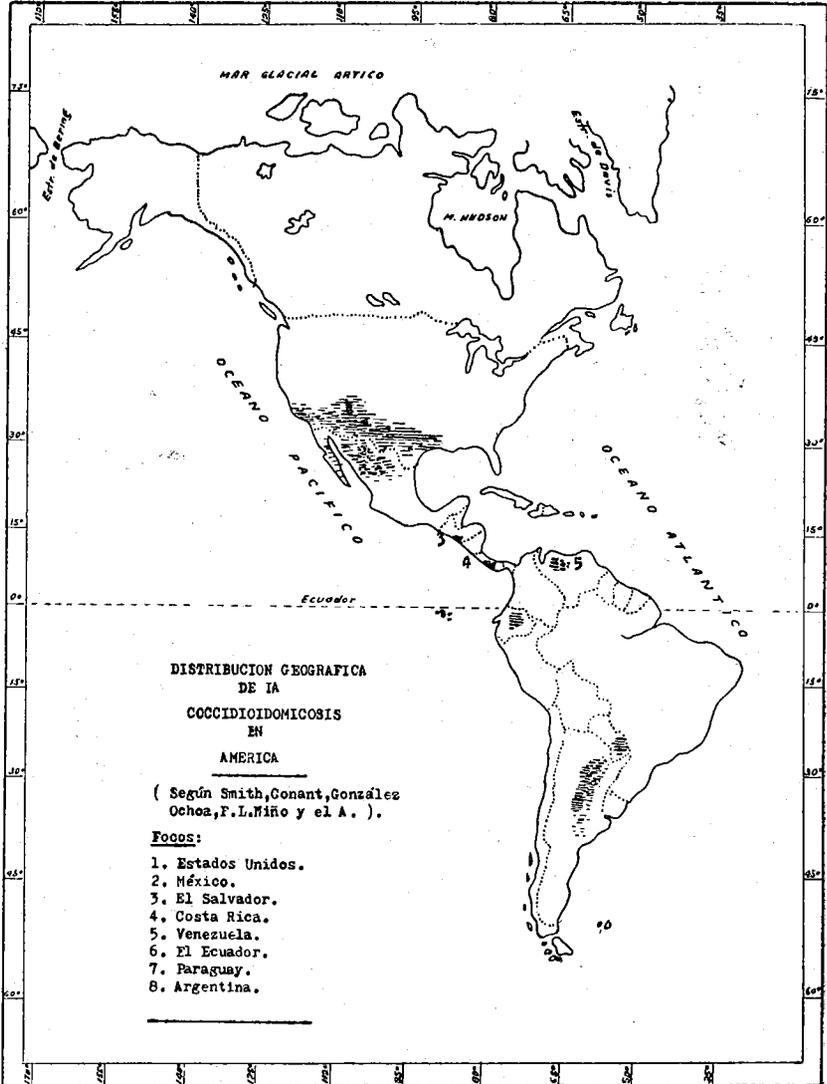


Fig. Nº 1.—Distribución geográfica de la Coccidioidomycosis en América

CAPITULO III

ETIOLOGIA

Hemos indicado ya que el agente de esta enfermedad es el **Coccidioides immitis** (Rixford y Gilchrist, 1.897). Su posición sistemática no se halla aún bien determinada; la mayor parte de los parasitólogos y micólogos le incluyen en el orden de los **Phycomycetos**, suborden **Comicetos**, familia **Chytridiacea**, género **Coccidioides**.

Sinonimia.—**Coccidioides pyogenes** Rixford et Gilchrist, 1.897.—**Oidium coccidioides** Ophüls, 1.905.—**Oidium protozoides** Ophüls, 1.905.—**Posadasia esferiforme** Cantón, 1.898.—**Oidium immitis** Verdún, 1.906.—**Oidium piogenes** Verdún, 1.906.—**Mycoderma immite** (Rixford et Gilchrist).— Brumpt y Colb. (?) **Blastosporidium shoi** Hartmann, 1.912.—**Zymonema histosporo-cellularis** Haberfeld, 1.919.—**Pseudo-coccidioides mazzai** O. da Fonseca, 1.927.

Para el estudio de este hongo es conveniente tener en cuenta las dos fases o ciclos biológicos: primero en su vida parasitaria, y segundo en los cultivos, o sea en los medios artificiales.

FASE DE VIDA PARASITARIA.—En el pus, en el raspado o corte histológico de las lesiones cutáneas, subcutáneas, ganglionares, etc., en el líquido de los derrames pleurales y en los esputos el hongo se presenta bajo la forma de células esféricas, (esférulas), de tamaño variable que va desde tres a doscientas micras de diámetro, provistas de una membrana hialina

y espesa. Al examen directo del material podemos distinguir cuatro tipos de formaciones esféricas: 1º) esférulas pequeñas, jóvenes, de unas 10 a 30 micras de diámetro, rodeadas de una membrana hialina que da la impresión de doble contorno; en su interior contiene esbosos de esporas; son células que se semejan mucho a las formas no proliferantes del **Blastomyces dermatitidis**; son elementos que se encuentran en mayor cantidad. 2º) esférulas más desarrolladas de 30 a 50 micras de diámetro, rodeadas de una membrana hialina y más densa y que contienen una masa central en la cual aparecen escasas esporas jóvenes de bordes poco precisos. 3º) esférulas maduras de 50 a 80 micras de diámetro, rodeadas asimismo de una gruesa membrana hialina y uniforme; en su interior encontramos de 50 a 100 esporas de 2 a 5 micras de diámetro; son esporas que conservan su aspecto esférico, pese al íntimo contacto y presión de unas contra otras dentro de la esférula. Algunas de estas esférulas se les encuentra con su membrana envolvente rota, dejando salir las numerosas esporas, que al ponerse en libertad se dispersan en el material patológico, situándose entre los piocitos, leucocitos, hematíes, células epiteliales, etc.; y 4º) células maduras gigantes de más de 80 micras de diámetro, rodeadas de una gruesa membrana hialina y conteniendo gran cantidad de esporas; se les encuentra en muy escasa cantidad; algunos autores les consideran como esporangios (Figs. 2, 3, 4, 5, 6 y 7).

En las esférulas jamás hay brotaciones externas o exesporas; pero la cercanía o el adosamiento de las esporas libres a la pared externa de las esférulas puede dar a veces la apariencia de exosporas o brotaciones externas. La circunstancia de encontrarse **in vivo** esporas pegadas a la pared externa de las esférulas hizo a E. D. Delamater, L. A. Weed y Benedek creer que se trataba de brotaciones externas, lo cual ha sido negada por L. Ajello y otros micólogos, considerando tales formaciones como simples artificios. Igualmente, acerca de las observaciones de Beaver y Farrer, sobre la presencia de estos brotes externos en las esférulas, Ajello considera haberse tratado el caso no de coccidioidomicosis, sino de blastomicosis causada por **Blastomyces dermatitidis**, cuyo

hongo en su período de madurez se acompaña de brotaciones externas (Ver Figs. 31 y 32).

El **Coccidioides immitis** en su vida parasitaria rara vez produce micelios; R. W. Huntington, ha podido, sin embargo, encontrar en cortes histológicos esbosos de estructuras miceliales junto a las paredes de las cavidades pulmonares.

El aspecto de estas esférulas en su vida parasitaria, provistas de abundantes endosporas, dió lugar a que se le considere al principio, como un esporozoario y, concretamente hablando, bastante parecido a las coccidias.

FASE NO PARASITARIA.— Cuando el pus, los esputos o cualquier material patológico proveniente de lesiones coccidioidomicóticas se cultivan en gelosa destrozada o agar glusoso de Sabouraud, el hongo germina a partir de las esporas y de los restos de la membrana de las esférulas, dando un micelio ramificado y tabicado, provisto de numerosas hifas aéreas desprovistas de conideas. Las colonias jóvenes son de color blanquecino, blandas, traslúcidas, membranosas y adheridas a la superficie del medio de cultivo; después desarrolla abundante micelio, blanco, aéreo y algodonoso; los cultivos de más de dos meses de vida adquieren color parduzco (Figs. 10 y 11).

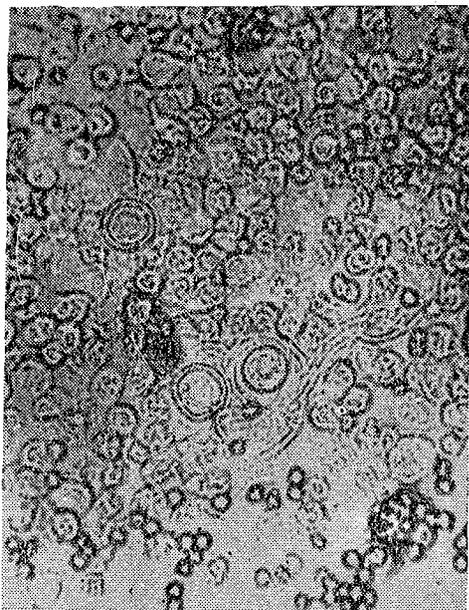
Al examen microscópico estos cultivos están constituidos por abundantes hifas ramificadas y tabicadas, que dan nacimiento a numerosas artroporas, rectangulares y elípticas al principio y esféricas después, de dos a cuatro micras de diámetro, rodeadas de gruesas paredes. En las hifas aéreas aparecen clamidosporos aislados o dispuestos en rosario. A veces en las colonias aparecen cuerpos esféricos o piriformes, semejantes a las grandes esférulas y a los esporangios que encontramos en el pus y en el raspado de las lesiones (Figs. 12 a 17). Los cultivos viejos al manipularlos con una asa de platino se disgregan fácilmente y desprenden un polvillo inminentemente infectante, constituido de esporas maduras, razón por la cual estos cultivos deben ser manipulados con mucho cuidado a fin de evitar contaminaciones.

Mac Neal y Taylor (1.914) en cultivos anaerobios, utilizando líquido ascítico o suero gelatinado adicionado de fragmentos de tejidos estériles, consiguieron el desarrollo del hongo provisto de esporas endógenas, como se encuentra en el organismo animal. M. More (1.941) obtuvo rápida y fácilmente cultivos del hongo en membrana corioalantoidea del pollo en incubación, en cuyos cultivos se produjeron esférulas con endosporas a igual de lo que sucede en la vida parasitaria del hongo.

INOCULACIONES EXPERIMENTALES.— Este hongo es patógeno para diversos animales, principalmente para los monos, cobayos, ratones, hamster, ratas y caballos. En el cobayo, el pus proveniente de los enfermos es más virulento que los cultivos, da generalmente el 100% de inoculaciones positivas, mientras que los cultivos dan sólo un 70%. El pus de los abscesos resultantes de la inoculación presenta células de 5 a 34 micras de diámetro; las grandes esférulas se hallan repletas de esporas. Las inoculaciones con cultivos filamentosos dan en el tejido del animal células esféricas no brotantes, provistas de endosporas, como se observa en las lesiones espontáneas del hombre (E. Brumpt).

F. E. Swatek y Orda A. Plunkett nos dan a conocer los resultados de inoculaciones en 12 cabrajos o bogavantes de río (**Cambarus sp**), que son crustáceos comestibles. Los cultivos de órganos digestivos, músculos, gonadas y branquias fueron positivos. Se encontraron nódulos encajados en el tejido facial fuera de la cavidad abdominal y en los tejidos de las branquias y gonadas; dichos nódulos contenían grandes artroporas. Los ensayos realizados en un segundo lote de cabrajos permitió, al examen del abdomen, descubrir nódulos en las vísceras, que contenían artroporas y micelios. Un filamento de las branquias removido asépticamente, a los 42 días de la inoculación y colocado en solución estéril y luego macerado, la suspensión al inyectarse a dos ratones dió como resultado que, al sacrificarse a uno de ellos después de 7 días, la necropsia reveló una multitud de pequeñas lesiones amarillo-blanquecinos en el hígado, redaño, diafragma, bazo, etc.; las preparaciones microscópicas acusaron la presencia de esférulas en

COCCIDIOIDES IMMITIS
FASE PARASITARIA



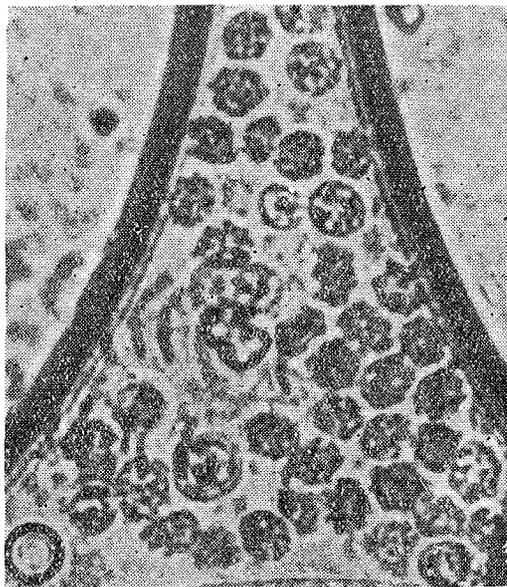
(FIG. 2)

Aspecto microscópico del raspado de una lesión cutánea; presencia de abundantes esférulas jóvenes y esporas libres de **C. IMMITIS**.

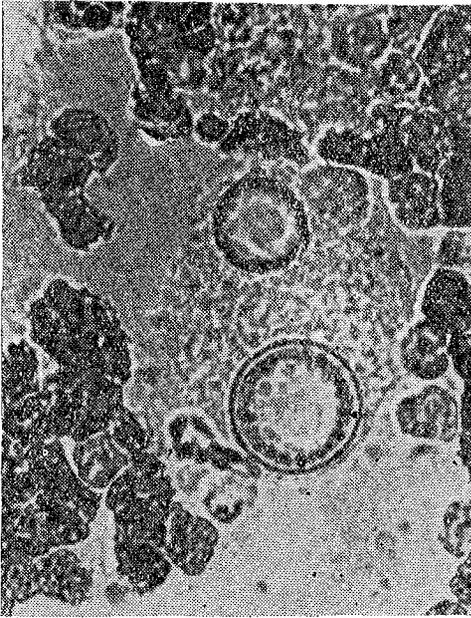
(Observación en fresco)

(FIG. 3)

Abundantes esférulas en formación; presencia de una esférula con gruesa membrana envolvente y una masa protoplasmática central. Microcultivo en cámara húmeda del raspado de la lesión.



COCCIDIOIDES IMMITIS
FASE PARASITARIA

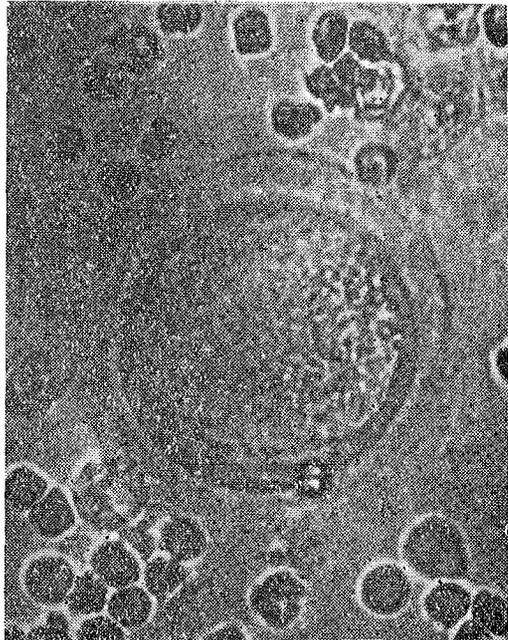


(FIG. 4)

Dos aspectos de las es-
férulas de

C. IMMITIS

en material fresco. La es-
férula inferior tiene el as-
pecto de una moneda.



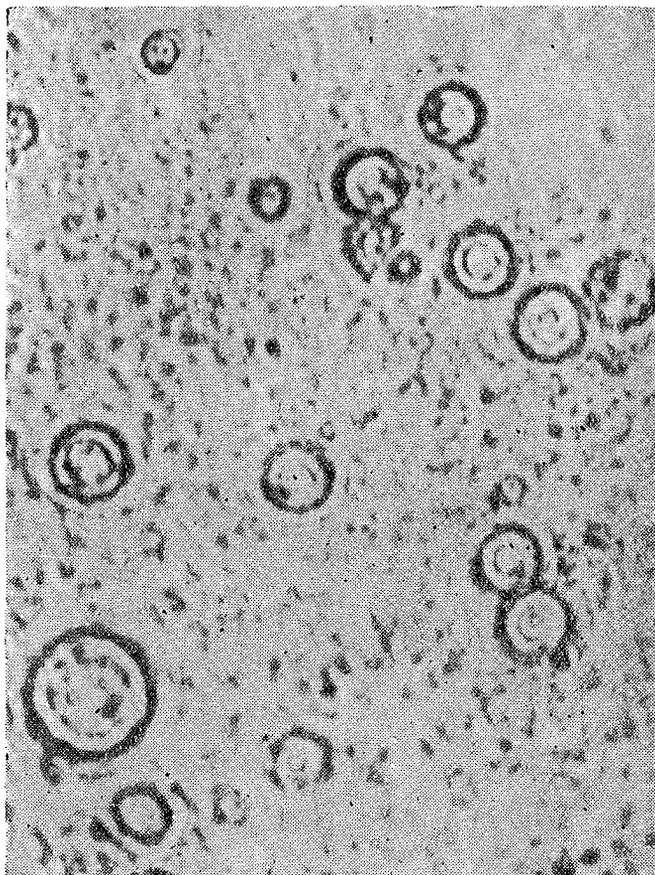
(FIG. 5)

Esporangio joven de
C. IMMITIS
en un preparado fresco,
proveniente del raspado de
una lesión cutánea.

LAMINA IV

COCCIDIOIDES IMMITIS
FASE PARASITARIA

**Microcultivo en cámara húmeda del raspado de una
lesión cutánea**

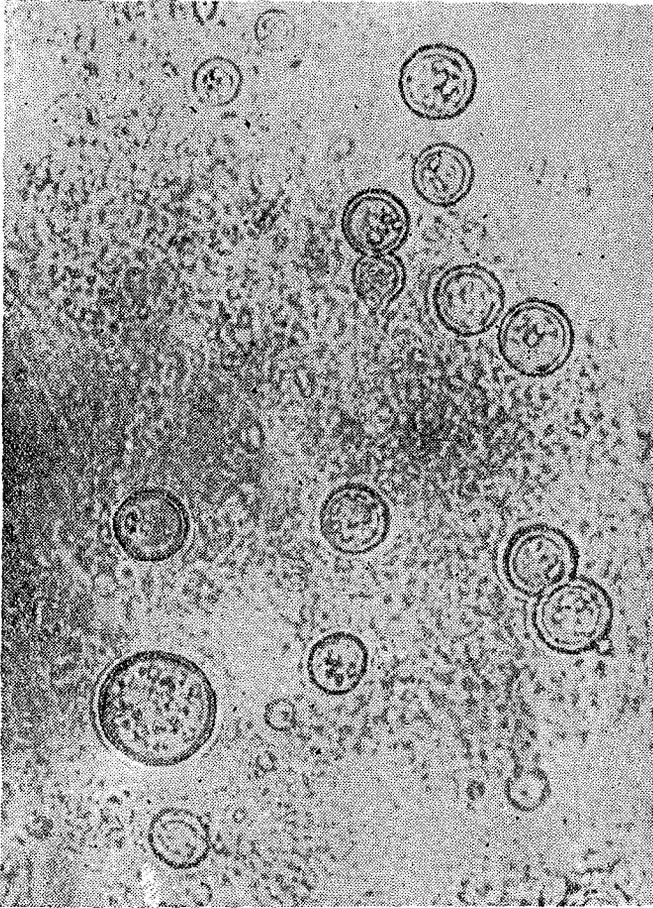


(FIG. 6)

Un preparado reciente con abundantes esférulas jóvenes, con su gruesa membrana. Aún no existe esporulación.

COCCIDIOIDES IMMITIS
FASE PARASITARIA

**Microcultivo en cámara húmeda del raspado de una
lesión cutánea**



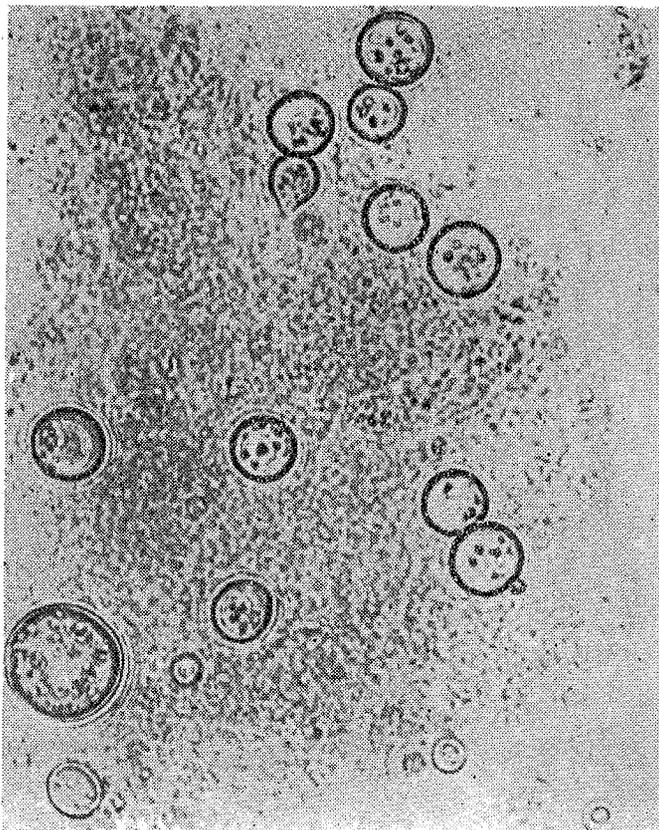
(FIG. 7)

El mismo campo microscópico observado a los 4 días; presencia ya de endosporas en cada esférula.

LAMINA VI

COCCIDIOIDES IMMITIS
FASE PARASITARIA

**Microcultivo en cámara húmeda del raspado de una
lesión cutánea**



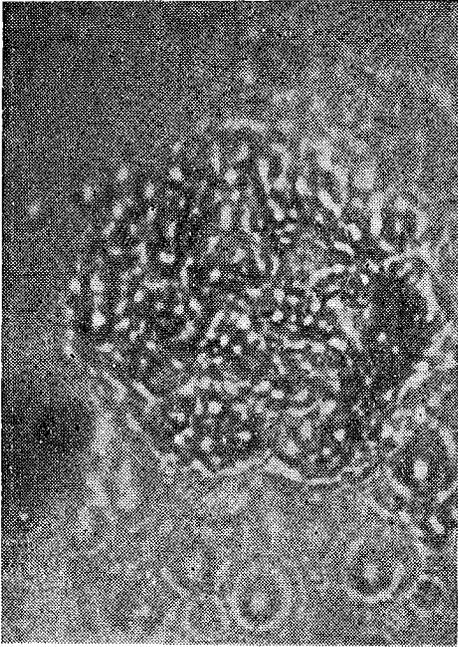
(FIG. 7 a.—)

El mismo campo microscópico observado a los 6 días; las esférulas
contienen endosporas en vías de maduración.

COCCIDIODES IMMITIS

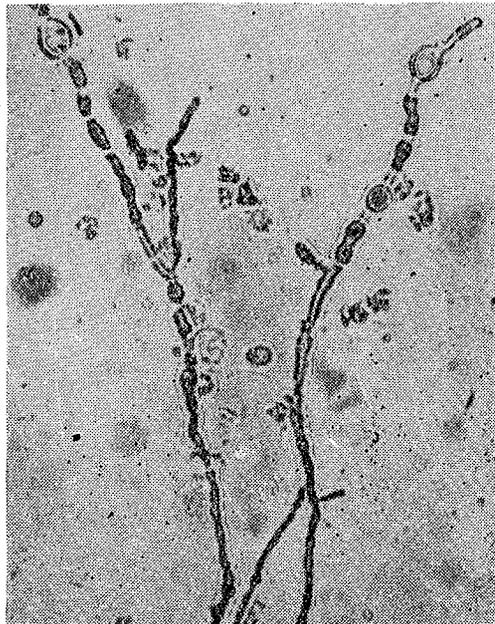
FASE PARASITARIA

Microcultivo en cámara húmeda del raspado de una lesión cutánea



(FIG. 8)

Desarrollo de una colonia a partir de una esférula; presencia todavía de esporas y aparición de hifas embrionarias.



(FIG. 9)

Dos hifas jóvenes con tendencia a la ramificación; además de su aspecto tabicado se aprecia clamidosporos intercalados.

COCCIDIOIDES IMMITIS
FASE NO PARASITARIA

Cultivo en el medio de Sabouraud.

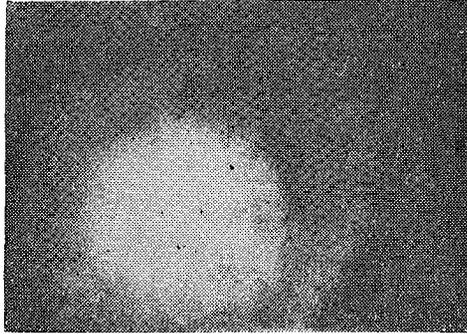
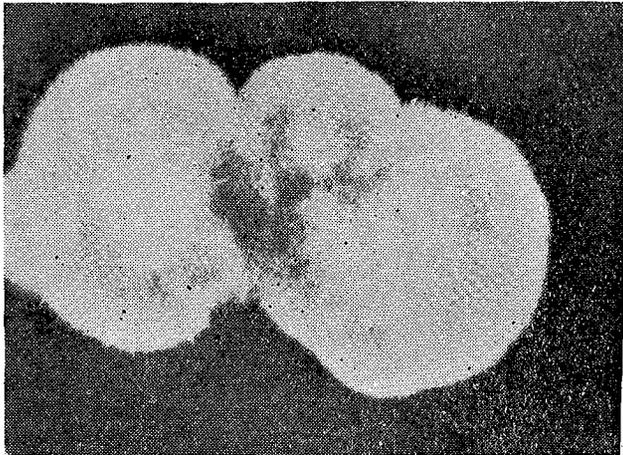


FIG. 10)

Colonia joven, blanquecina, traslúcida
membranosa y adherida a la superficie del
medio.



(FIG. 11)

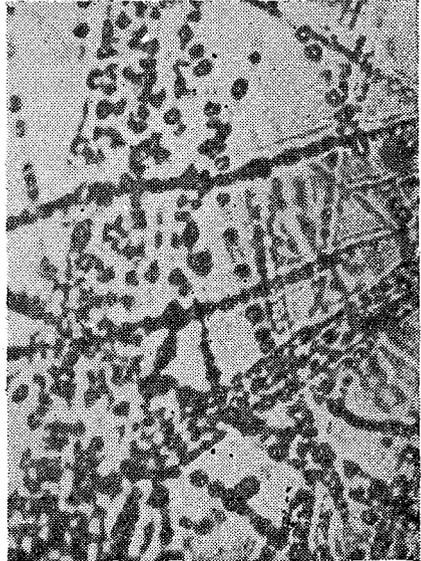
Tres colonias en pleno desarrollo, con abundante micelio, blanco, aéreo
y algodonoso

COCCIDIOIDES IMMITIS
FASE NO PARASITARIA
Cultivo en el medio de Sabouraud.



(FIG. 12)

Micelios tomados de una colonia joven; presentan estructura tabicada y presencia de escasas artrosporas.



(FIG. 13)

Grupos de micelios tabicados con numerosas artrosporas en formación.

COCCIDIOIDES IMMITIS
FASE NO PARASITARIA
Cultivo en medio de Sabouraud



(FIG. 14)

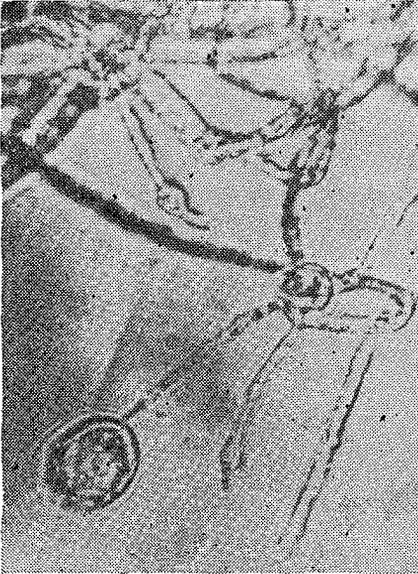
Micelios jóvenes con clamidosporos aislados.



(FIG. 15)

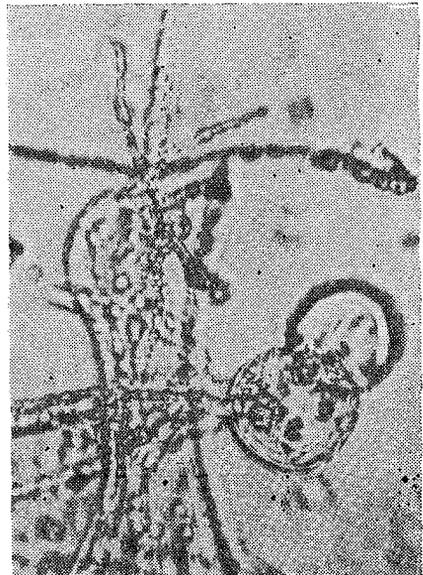
Abundantes micelios maduros con clamidosporos dispuestos en rosario.

COCCIDIOIDES IMMITIS
FASE NO PARASITARIA
Cultivo en medio de Sabouraud



(FIG. 16)

Micelios con escasos clami-
dospóros y presencia de un espo-
rangio en uno de ellos.



(FIG. 17)

Micelios, artroporas y dos
grandes esporangios jóvenes.

todos los estadios de desarrollo; el segundo ratón, que también sucumbió, acusó en sus tejidos lesiones similares y la presencia de esférulas.

Se han hecho también inoculaciones experimentales en la pequeña carpa dorada (**Carassius sp**) y en tres especies de lagartijas (**Scelopus sp Phrynosoma**) obteniendo iguales resultados. Los autores de estas experiencias ponen de manifiesto que los cabrajos, la carpa y la rana soportan sólo las formas saprofíticas del **C. immitis**, es decir los micelios y astroporas; en cambio las lagartijas y mamíferos dan lugar al desarrollo de las formas en esporangio. De hecho la temperatura del cuerpo de los anfibios, que es más baja que la de los mamíferos, no ha impedido el desenvolvimiento de la fase parasitaria.

¿El hongo de que manera se mantiene en la naturaleza conservando el poder patógeno? Sabemos ya que el material patógeno que se desprende de las lesiones y como es lógico pensar también, de los cadáveres de los hombres y de los animales que han sucumbido a esta enfermedad, es muy rico en esporas y en esférulas repletas de endosporas; son, pues, las esporas en el mundo exterior los elementos infectantes. Existe ahora la tendencia a considerar el **Coccidioides immitis** en las zonas endémicas como un hongo que existe y vegeta en el suelo al amparo de condiciones climatológicas y telúricas apropiadas.

CAPITULO IV

EPIDEMIOLOGIA

Estudiaremos primeramente las condiciones climatológicas y telúricas de las regiones endémicas.

CLIMA Y SUELO.—En **Estados Unidos** las zonas endémicas, especialmente el Valle de San Joaquín, se hallan a poca altura sobre el nivel del mar y son áridas, semiáridas, polvorientas, de clima cálido, o por lo menos templado, durante la estación de verano. En los meses calurosos de verano la temperatura del día oscila entre los 32 a 40 grados C.; son zonas de escasas lluvias, con precipitaciones que generalmente varían entre 13 y 22 centímetros por año. En las zonas endémicas de Arizona, Texas y Nuevo México abundan los arbustos de creosota (**Larrea tridentada**); el suelo es alcalino.

En **México**: la cuenca del Tepalcatepec, de donde procedía el caso estudiado por Pérez Reyes y Larre, "es de clima seco y caliente, algo semejante al de las regiones endémicas del Norte de México y del Sur de Estados Unidos". La Baja California, en donde se han hecho estudios epidemiológicos con resultados positivos, comparte de este clima.

En **Venezuela**, según Campins, Scharyj y Vera Gluck, el pueblo de San Miguel, de donde procedía un paciente, perteneciente al Estado de Lara, "está situado a 1.031 metros de altura sobre el nivel del mar, en una montaña que se levanta sobre un extenso valle. Ambos, pueblo y valle son muy áridos. El clima es seco

y la temperatura es de 24°C. en el pueblo y 27°C. en el valle". Las poblaciones del Estado de Lara, en las cuales se han obtenido cutireacciones positivas a la coccidioidina, se hallan a una altura que oscila entre 425 y 735 metros sobre el nivel del mar, a excepción de San Miguel que está a 1.031 metros; la temperatura varía entre 24°C. y 28°C. Según dichos autores la vegetación de estas regiones es pobre y se halla constituida casi exclusivamente de cactus y otras plantas xerófilas.

En **Argentina**, según Negróni y colaboradores, la zona endémica está en la pendiente oceánica, entre los ríos Colorado y Negro, en el territorio del Río Negro; es de clima de estepa. Su temperatura oscila entre 5 y 42°C., de acuerdo con las estaciones; la vegetación es predominantemente xerófila. El Prof. Niño nos ofrece los siguientes datos climatológicos de la región endémica: isothermas de verano 22 a 28°C.; isothermas de invierno de 8 a 16°C.; isobaras de verano 756-757; isobaras de invierno 762; precipitaciones pluviales de verano 50 a 200 mm.; precipitaciones pluviales de invierno de 0 a 50. Aspecto: árido (estepa); semiárido (sierra y campos); semihúmedo. Clima: cálido y templado.

En **Ecuador**, consideraremos las tres localidades de donde procedían los enfermos: Valle de los Chillos (Prov. de Pichincha); San Miguel de Salcedo (Prov. de Cotopaxi), y Cevallos (Prov. de Tungurahua).

Valle de los Chillos: Se halla situado entre 2.468 a 2.574 metros sobre el nivel del mar, su temperatura oscila entre 5,8°C. y 23,2°C., siendo la media más frecuente de 15°C.; en la estación meteorológica de Sangolquí se recogieron los siguientes datos pluviométricos: en la estación seca o de verano, como se dice en el país, (junio a octubre), promedio mensual de 3,5 mm.; en la estación lluviosa o de invierno (noviembre a mayo) un promedio mensual de 156 mm.; el clima es cálido, semihúmedo, cubierto en su mayor parte por cultivos de maíz y cereales. En verano es seco y el viento levanta abundante polvo. De acuerdo con el mapa geológico del Ecuador, trazado por W. Sauer, el suelo está constituido de sedimentos fluviolacustres de material volcánico,

tobas volcánicas y morrenas. Las faldas de las montañas se hallan formadas de rocas volcánicas, andecitas, dacitas y basaltos.

San Miguel de Salcedo: Se halla a 2.628 metros sobre el nivel del mar; es de clima templado y seco, de escasa vegetación; predomina en dicha localidad los cultivos de árboles frutales y de gramíneas. Durante la estación seca, el viento levanta bastante polvo. Según el mapa geológico de Sauer, la naturaleza del suelo es igual a la de la región anterior.

Cevallos: Se halla a 2.766 metros sobre el nivel del mar; su clima, vegetación, cultivos y la estructura geológica del suelo son casi idénticas a las de la localidad anterior. Por estar San Miguel de Salcedo y Cevallos a pocos kilómetros de la ciudad de Ambato, y dentro de una región con iguales factores climatológicos, proporcionaremos algunos datos meteorológicos de esta ciudad, tomados del Boletín Meteorológico N° 4 del Observatorio Astronómico.

Datos meteorológicos de Ambato:

	Años	
	1950	1953
Altura (Escuela de Agricultura) :2.577 mts.		

Temperatura del aire en °C.

Media	13,9	14,1
Máxima media	20,5	19,8
Mínima media	8,8	9,7
Máxima absoluta	27,2	24,5
Mínima absoluta	1,0	0,0

Humedad:

Relativa (%)	79	79
Tensión del vapor (nbs.)	12,6	12,7

Lluvias:

Suma mensual en mm.	677,9	580,1
Máxima en 24 horas	32,0	33,0
N° de días de lluvia	172	143
Nubosidad (décimos)	6	8

Estos datos nos están indicando que dicha región, desde el punto de vista climatológico, ofrece condiciones favorables para la existencia y desarrollo de la coccidioidomycosis. Son sobre todo los valles de la Región Interandina, destacándose entre ellos el Chota, Guayallabamba, Patate, Paute y Gualaceo, Yunguilla y Catamayo, los que ofrecen condiciones óptimas para la presencia y propagación de esta micosis; son valles de clima cálido y seco, con escasas precipitaciones fluviales, de suelo arenoso y con vegetación pobre; los espinos (**Cereus sepium**), las tunas (**Opuntia tuna**), los cabuyos negro (**Agave americana**) y blanco (**Fourcroya sp**) y otras plantas espinosas y xerófilas prosperan en estos valles; en éstos como también en los lugares estériles de las provincias de Pichincha, Cotopaxi y Tungurahua, los árboles de molle (**Schinus mollis**) y los árboles frutales, con el verdor de sus frondosas copas, cambian el aspecto seco, arenoso y estéril de estos lugares, por lo menos en los sitios planos y laborables.

COCCIDIOIDOMICOSIS EN LOS ANIMALES DOMESTICOS Y SILVESTRES.— Desde el punto de vista epidemiológico todos ellos y desde el aspecto veterinario los primeros, en dichos animales, es muy importante el estudio de esta enfermedad.

Coccidioidomycosis canina.— Keith T. Maddy en el Simposio sobre Coccidioidomycosis del que ya se ha hecho relación, presentó un interesante estudio de 100 casos de coccidioidomycosis diseminada en los perros de Arizona; el diagnóstico se estableció por el examen microscópico directo del material obtenido de las lesiones, que permitió descubrir las esférulas del **C. immitis**, y también, en todos los casos, mediante cultivo del hongo en agar dextrosa de Sabouraud. La mayor parte de los casos de coccidioidomycosis diseminada se observó en perros menores de dos años de edad, siendo los de la raza Boxeres y Doberman Pinscher los más predispuestos a la infección; entre los perros comprendidos en la casuística y que tenían de 6 meses a un año de edad, 19 eran machos y 9 hembras. Si se acepta que en el hombre la coccidioidomycosis diseminada ocurre en la proporción de 2 por cada

mil casos de primoinfección, en el perro esta proporción es más elevada. También en la coccidioidomicosis diseminada de los caninos los síntomas pulmonares son los primeros en aparecer; algunos canes presentan períodos intermitentes de escalofrío y de altas elevaciones térmicas; en 45 se observó diarrea crónica; en 8 se registró ascitis; la cojera y derrengadura, seguida a menudo de atrofia de los músculos de las piernas, se observó en 58 perros. Al examen radiológico de 14 canes que acusaban síntomas de diseminación, pudo constatar densidad de la área hilar, zonas de condensación al rededor de los grandes bronquios, y lesiones, en diverso número y en varios tamaños, en las áreas pulmonares. Las radiografías óseas pusieron de manifiesto neoformaciones de consideración, asociadas algunas de ellas con destrucción ósea (osteítis ósificantes y rarificantes). La cutireacción a la coccidioidina en 91 perros dió una positividad del 76,9%. El examen post-mortem puso al descubierto extensas lesiones en los pulmones, en los nódulos linfáticos del tórax, en el hígado, riñones, bazo, pericardio y vejiga.

Coccidioimicosis bovina.—Charles J. Prchal presentó al citado Simposio un interesante trabajo sobre este tema, en el cual ofreció las siguientes observaciones: 1º La enfermedad, al examen físico, no se revela por disturbios del aparato respiratorio; los animales infectados se conservan gordos, activos y sin manifestaciones de alzas térmicas. 2º Se descubren lesiones de la enfermedad en ganados de todas las edades, desde los terneros de 10 a 14 meses hasta vacas y toros de 5 a 9 años. 3º Casi sin excepción se descubren lesiones coccidioidimicóticas en los animales que se los pasta en áreas endémicas; el ganado procedente de zonas no endémicas y que se ha despostado en Arizona se halla libre de esta micosis. 4º De algunos lotes sacrificados, sólo el 20 % acusan lesiones coccidioidimicóticas. 5º Las lesiones que se han podido demostrar se hallan localizadas en los pulmones, bronquios y nódulos linfáticos del mediastino; son discretas y en escaso número las lesiones pulmonares. Una lesión macroscópica de los pulmones debe más bien ser considerada como área de circunscripción o de encapsulamiento de los granulomas puru-

lentos. Estos granulomas se hallan constituidos por un núcleo central formado de materia purulenta, adhesiva, de color y aspecto cremoso. Los cambios que se observan en los pulmones y en los nódulos, posiblemente, obedecen a mecanismos defensivos del animal enfermo. El examen del pulmón y de los nódulos afectados pone de manifiesto la presencia de lesiones correspondientes a granulomas encapsulados, y se hallan constituidas estas lesiones por células epiteliales, células gigantes y por un infiltrado celular propio de las inflamaciones crónicas; además, se descubren focos de leucocitos polimorfonucleados y a veces esférulas de **C. immitis** englobadas unas dentro de las células gigantes, y otras, rodeadas de picitos.

Estos estudios sobre coccidioidomicosis canina y bovina son de trascendental importancia en la epidemiología de esta micosis en la Sierra ecuatoriana, por ser ésta una Región esencialmente ganadora y poseer abundante población canina, que vive en íntimo contacto con el hombre y casi la totalidad de ella fuera del control sanitario.

Coccidioidomicosis de los roedores silvestres.— F. E. Swatek y O. A. Plunkett han realizado interesantes investigaciones al respecto; han demostrado que en el sur de California sólo un pequeño porcentaje de los roedores se hallan naturalmente infectados, figurando entre éstos la rata canguro (**Dipodomys sp.**), el ratón de bolcillo (**Perognathus sp.**) y la liebre americana. La predisposición de estos animales a las infecciones por el **C. immitis** fué determinada en condiciones de laboratorio. Los roedores capturados en trampas y aclimatados por varias semanas, ninguno contrajo la infección natural. La inoculación intraperitoneal con 0,25 mgs. de emulsión preparada de artroporos ocasionó la muerte de todos los roedores dentro de un período de 5 a 94 días, presentando infección diseminada. De ahí que los autores consideran que la coccidioidomicosis de los roedores en la naturaleza debe ser accidental, y expresan que si en dichos animales esta micosis es limitada, como parece seguro, el rol que los roedores juegan en la ecología de esta enfermedad debe ser despreciable; estas experiencias conducen, por otra parte, a considerar el papel in-

significante de los roedores como reservorios del virus en la naturaleza. Los resultados de estas experiencias ofrecen enorme interés si tenemos en cuenta que muchos autores consideran que la coccidioidomycosis es propagada en las zonas endémicas por los roedores silvestres.

Coccidioidomycosis en otros mamíferos.— Keith T. Maddy señala la existencia de la enfermedad también en los siguientes animales: caballos, burros, borregos, cerdos, llamas, monos y chinchillas; algunos investigadores han observado esta micosis en el gato doméstico. Por consiguiente, el problema veterinario y epidemiológico de esta enfermedad va cada vez teniendo mayor importancia.

DEPOSITOS DEL VIRUS.—En 1.950, S. R. Rosenthal y F. H. Elmore comprobaron en las zonas endémicas de la enfermedad la existencia de las esférulas del **C. immitis** en el suelo. Observaron que "la forma vegetativa del **Coccidioides immitis** se desarrolla al aire libre especialmente en la tierra expuesta al sol o mantenida a la sombra. Se conserva en la sombra sin tierra y menos los expuestos al sol sin tierra. Después de los 30 días para la observación de las formas vegetativas, pero la parasitaria, o sea la esférula, es visible hasta los 240 días de exposición".

Ann Frank Elconin, Roger O. Egeberg y Robert Lubarsky reportaron observaciones interesantes acerca de las variaciones, de acuerdo con las estaciones, de los porcentajes de aislamientos del **C. immitis**: en las muestras de suelo tomadas a mediados de enero de 1.954 (fin de la estación seca del año) encontraron el 4,2% de positividad en cuanto a la presencia del **C. immitis**; cerca de abril del siguiente año (1.955), (a continuación la estación húmeda), dicho hongo estuvo presente en el 16% de las muestras. Constataron, además, que prescindiendo del factor estación, el porcentaje de culturas positivas era relativamente más alto en las muestras tomadas del fondo de las cuevas de los roedores que en las tomadas al azar de la superficie o del subsuelo. Los citados investigadores hicieron posteriormente cultivos de 438 muestras de

suelo de algunos lugares cercanos a Mckittrick, California, obteniendo una positividad del 7,2%; en 275 muestras tomadas al final de la estación seca los resultados fueron negativos; en cambio en 153 muestras tomadas al fin de la estación húmeda se obtuvo el 20,2% de positividad; en 115 muestras sacadas de cuevas dió una positividad del 15,6%, y en 313 muestras recolectadas al azar de la superficie y del subsuelo el 4,1% fueron positivas. A base de varias otras observaciones, los citados autores llegan a las siguientes conclusiones:

1º—El **C. immitis** se le encuentra en el suelo más fácilmente en las primeras semanas calurosas que siguen a la estación lluviosa.

2º—En esta época del año el **C. immitis** está presente principalmente en la pulgada superficial del terreno y en el suelo de las cuevas de los roedores.

3º—El **C. immitis** se le encuentra en el suelo sólo ocasionalmente durante la época calurosa, estación seca.

4º—La facilidad con la que el **C. immitis** se le encuentra en el suelo en dos años sucesivos indicaría que el suelo es el reservorio de este hongo y que el hombre, junto con los animales, es sólo huésped accidental.

5º—Además, los autores hacen estas interrogaciones: ¿Podría el calor abrazador del verano ser necesario a la vida del **C. immitis**? ¿Le prepararía un ligero lecho de capa superficial relativamente estéril, la cual necesita sólo humedad para favorecer la invasión del hongo que vive debajo y adyacente a él? ¿Podría el calor ser un aliado del **C. immitis** que produce, por un breve período de tiempo, un desarrollo mediano imperturbado por antagonistas y competidores?

Por tanto, en las zonas endémicas, según el criterio de estos autores, el suelo sería el medio habitual del **C. immitis**, el cual haría su aparición en la superficie de acuerdo con los cambios estacionales; el hombre y los animales, en este caso, vendrían a ser huéspedes accidentales de dicho germen. De acuerdo con estos investigadores, el concepto de Emmons de que la coccidioidomycosis es una enfermedad enzótica de los roedores silvestres y de que

éstos contaminan el suelo y mantienen el carácter endémico de esta micosis, cambiaría totalmente.

TRANSMISION.— El concepto acerca de las vías de acceso del hongo al organismo humano ha sufrido modificaciones: cuando se descubrieron los primeros casos de granuloma coccidioidal se creyó que el hongo invadía al huésped humano a través de las lesiones cutáneas preexistentes; luego después cuando se comprobó la enorme frecuencia de infecciones pulmonares, especialmente inaparentes y benignas, se admitió la infección del hombre únicamente por la vía respiratoria, figurando las localizaciones cutáneas como una de tantas manifestaciones de la coccidioidomicosis diseminada. Ahora se aceptan ambas vías, siendo la vía respiratoria la más corriente y la cutánea, ocasional.

Vía respiratoria.— Jores y Bushnoff, Stewart, Mayer y otros investigadores han comprobado en Estados Unidos que la enfermedad se agudiza en verano y otoño, coincidiendo con la época en la cual el viento moviliza el polvo y las esporas del suelo, las cuales pueden ser inhaladas por el hombre y los animales de la zona. En el 95 % de los casos con cutireacciones positivas a la coccidioidina se ha demostrado que la infección la han contraído por vía respiratoria, por ser primitiva la infección pulmonar. Es sabido, pues, que las contaminaciones por vía inhalatoria produce primero una primoinfección pulmonar, la cual desaparece posteriormente en la mayor parte de los casos, persistiendo en otros en forma latente, para reactivarse el proceso infeccioso y constituir las localizaciones pulmonares el punto de partida de las formas diseminadas, cuando disminuye la resistencia orgánica o intervienen otros factores desencadenantes. Los casos de primoinfección evolutiva y grave son muy contados. Según Smith, en todos los casos de infección primeria "el individuo retiene la alergia", respondiendo positivamente a la cutireacción con coccidioidina; es exactamente igual a lo que sucede con la infección tuberculosa.

Dickson tuvo oportunidad de reportar un caso de infección accidental por vía respiratoria: su ayudante al destapar un frasco que contenía cultivo de **C. immitis** inhaló la nubecilla de polvo

que se desprendió del cultivo, y contrajo un cuadro típico de coccidioidomicosis primaria pulmonar, figurando el eritema nudoso entre las varias manifestaciones de la primoinfección. Negroni, en la Argentina reportó un caso semejante.

Vía cutánea.—Como se ha indicado ya, en la actualidad se ha vuelto a admitir la penetración del *C. immitis* al organismo humano a través de la piel, pero siempre que exista una puerta de entrada, tales como heridas cutáneas o picaduras de espinas contaminadas.

¿Cuál es el papel de la vía digestiva en la patogenia de esta micosis? Es sabido que en el ganado vacuno no existe las localizaciones de la enfermedad en el tubo digestivo, y que en el hombre sobrevienen estas localizaciones sólo en los casos de la coccidioidomicosis diseminada. Por patología comparada y por las observaciones en medicina humana, parece que la vía digestiva no permite el desarrollo de las esporas, que pueden ser ingeridas con los alimentos contaminados.

CONTAGIOSIDAD.— Rosenthal y Elmore al mantener en un mismo ambiente cuyes sanos y cuyes enfermos con manifestaciones pulmonares, se contagiaron los primeros, presentando cutireacción positiva a la coccidioidina, lesiones pulmonares y al examen histopatológico de éstas la aparición de esférulas; pero Ch. Smith y colaboradores, en iguales circunstancias no han conseguido el contagio de los animales sanos, lo cual han demostrado mediante la cutireacción, la serología y el examen histológico, que han resultado negativas.

En epidemiología humana no se ha podido comprobar la infección directa del animal al hombre, ni de hombre a hombre. Ch. E. Smith, D. Pappagianis y Margaret T. Saito, al tratar del significado de la coccidioidomicosis en salud pública, sostienen que en las personas en quienes se ha localizado la primoinfección el riesgo de una remota diseminación es virtualmente cero. Han dicho, por otra parte, que la diseminación de la enfermedad puede ocurrir varios años después de la infección primaria; pero que experiencias bien observadas han probado que tales temores deben

ser infundados; si es verdad que han encontrado en algunas víctimas de la enfermedad lesiones con fibrosis y calcificaciones, además formas agudas, pero argumentan, con mucha razón, que no es justo establecer analogías entre estos pacientes que son inmunologicamente defectivos con respecto al **C. immitis** y el vasto volumen de la gente que cuenta con mecanismos efectivos de inmunidad contra dicho hongo. Los citados autores como también Winn, con sobrada experiencia, han expresado en forma categórica su opinión en contra de alguna posibilidad de contagio. Aseguran que los familiares que han permanecido en contacto con pacientes que presentaban cavidades de naturaleza coccidioídica y que han vivido fuera de las áreas endémicas, no responden positivamente a la coccidioidina. Además indican que fuera de las áreas endémicas, en Estados Unidos la clase médica está alerta para detectar dicha micosis, y que han diagnosticado infecciones coccidioidales contraídas en Laboratorio e infecciones adquiridas durante un solo viaje, a prisa, en automóvil o en tren a través de áreas endémicas.

Acerca **del contagio por vía genital** existen dos hechos que pueden coordinarse: H. M. Weyrack, F. W. Norman y J. B. Bassett han reportado el caso de un hombre con coccidioidomicosis diseminada con propagación al tracto genital, que acusó coccidioides en el semen; pero que fué desgraciadamente difícil controlar a la esposa de un posible contagio. Y Conant y Hyman relatan, en cambio, el caso de una mujer embarazada que acusaba una endometritis coccidioidal, sin localización cutánea ni pulmonar, que tuvo un parto normal, pero que tres meses después sufrió la generalización de la micosis, sobreviniéndole una localización pulmonar y la muerte. La puerta de entrada en este caso se sospechó que podría haber sido el útero. Por consiguiente no queda descartada la posibilidad, aunque excepcional, de contagio por vía genital.

En cuanto a la **infección congénita** de la enfermedad, pese a que no se ha reconocido el contagio interhumano, Smale y Birner estudiaron los cadáveres de cuatro mujeres fallecidas a consecuencia de coccidioidomicosis en el postparto; obteniendo en

dos de los hijos reacciones de fijación del complemento débilmente positivas; descubriendo, además, en una de las placentas granuloma coccidioidal típico. En estos casos pasaron la barrera trasplacentaria las esporas o sólo los anticuerpos humorales de la madre? El problema requiere estudios más detenidos.

FACTORES HUMANOS.— Edad.— La coccidioidomicosis ataca a la especie humana en todas las edades de la vida; se ha visto la infección en niños de tres meses de edad y en individuos hasta de setenta años. La mayoría de los enfermos se hallan comprendidos entre 25 y 35 años. Si nos fijamos en los reactores de la cutireacción el porcentaje aumenta en la niñez y juventud, a medida que avanzan en edad.

Sexa.— Durante la infancia la infección parece ser igual en ambos sexos; pero en las demás edades se ha registrado mayor número de casos y de reactores entre los varones. Los tres casos reportados por el autor fueron del sexo masculino. Conant y colaboradores señalan que de doscientos doce casos, 176 (83%) fueron varones. Ch. Smith indica que en las áreas endémicas el número de fallecimiento de los varones blancos es tres veces mayor que el de las mujeres de la misma raza.

Raza.— Según Conant y colaboradores "El tipo progresivo granulomatoso de la enfermedad se desarrolla con mucha mayor frecuencia en las razas de piel pigmentada, como entre los negros, filipinos, indios y mexicanos y la proporción de mortalidad es más elevada en esos grupos humanos". Ch. Smith da a conocer que durante los 5 últimos años (1.952-1.957) en las áreas endémicas de Estados Unidos el número de muertes por coccidioidomicosis en varones de razas de color excede en el 10% al de varones de la raza blanca. La diseminación sobreviene sobre todo en los individuos de color, siendo felizmente la incidencia muy escasa. De nuestros tres enfermos con granuloma coccidioidal, el único caso benigno fue de la raza blanca y de los dos casos graves, el uno fué de la raza mestiza y el otro, de la india.

Ocupación.— Todos los investigadores, en forma unánime, aceptan que en las áreas endémicas los trabajadores del campo

se hallan más expuestos a esta infección que los que viven en las ciudades y que en aquellos se ven las formas más severas y malignas de la enfermedad. La coccidioidomicosis es también patrimonio de los individuos pertenecientes a las fuerzas armadas que se acantonan en las áreas endémicas. Sweigent, Turner y Gillespie en la segunda guerra mundial han reportado el 8% de formas cavitarias en 77 casos diagnosticados en un campo militar de Arizona; Willelt y Weiss en un campo militar de California observaron el 6% de dichas formas en una serie de 753 casos hospitalizados pertenecientes a 4 campos de fuerzas aéreas establecidas en el Valle de San Joaquín. Paul G. Hugenholtz, al practicar, de febrero de 1.953 a marzo de 1.954, el test cutáneo en el personal de una base de las fuerzas aéreas de Arizona, de 1.629 pruebas obtuvo 258 positivas, o sea el 15,83%. Dicho autor en su estudio refiere la siguiente observación: un grupo de recién llegados al campo de las fuerzas aéreas de Arizona con cutireacción negativa a la coccidioidina fue sometido cada tres meses de intervalo al test cutáneo simultáneamente con coccidioidina e histoplasmina: 44 individuos de los 188 reaccionaron positivamente en el período de un año; aproximadamente el 30% de ellos acusaron lesiones pulmonares residuales y un 25% revelaron la presencia de anticuerpos cen el suero; uno de estos individuos fue clínicamente diagnosticado y hospitalizado de coccidioidomicosis. Los contingentes pertenecientes a dichas Fuerzas Aéreas, durante el año de 1.957, acusaron un índice de infección del 23,4%. Smith sostiene que al 25% del personal del ejército de Estados Unidos se encuentra infectado, presentando miembros del ejército una sintomatología clínica y algunos, procesos de diseminación.

En California el número de enfermos entre el personal de las Fuerzas Aéreas establecidas en las zonas endémicas fue elevándose cada vez más, lo cual obligó a las autoridades tomar medidas profilácticas. La causa determinante de la coccidioidomicosis en dicho personal no era sino la inhalación del polvo contaminado de esporas del hongo y levantado por el movimiento de las hélices de los aviones. La coccidioidomicosis pulmonar en las zo-

nas endémicas, por esta razón, ha pasado a la categoría de enfermedad del trabajo o profesional.

El personal que trabaja en los laboratorios de Micología, al manejar cultivos de *C. immitis*, están expuestos a contraer la enfermedad principalmente por inhalación.

ENCUESTAS DE REACTORES A LA COCCIDIOIDINA.—En el siguiente cuadro haremos constar las principales encuestas realizadas en la mayor parte de los países americanos afectados por esta enfermedad.

TEST CUTANEO A LA COCCIDIOIDINA EN AMERICA

País y localidad	grupo de población	Nº de casos	Positif.	Autor	Año
Estados Unidos					
Arizona	Coleg. blancos	1.324	40,8	K. Maddy y Colb.	1.956
Arizona	Coleg. color	69	45,1	K. Maddy y Colb.	1.956
Arizona	Niños indios	(?)	75—97	Cita Connt	
Arizona	Fuerz. Aéreas	1.138	15,6	Hugenholtz	1.953
México					
Alta California	(?)	495	17,21	González O. García	
21 Estados	Conscriptos	7.000	32—63	Glusker, Fuentes y Gómez Campo	1.948
Estado Jalisco	(?)	669	13,77	Ochoa, Santoscoy y Arreola	1.950

Panamá

Panamá Indígenas 1.000 8% H. A. Turker 1.951

Venezuela

Estado Lara General 6.166 10,4 H. Campins 1.950

Ecuador

Quito Disp. Tb 7,3 R. Dávalos 1.952

Pomasqui Escolares 100 6 Lasso M. 1.953

Guayaquil Adultos 387 0 J. D. Rodríguez 1.958

Argentina

Varios lugares Adultos 833 2,88 Niño y Ferrada Urzúa 1.950

CAPITULO V

SINTOMATOLOGIA

De acuerdo con la vía de penetración del germen al organismo, respiratoria o cutánea, la enfermedad se instala y evoluciona bajo dos aspectos: A) iniciándose como micosis profunda; en este caso evoluciona revistiendo dos formas: 1º como coccidioidomicosis pulmonar primaria; 2º como coccidioidomicosis progresiva o diseminada, figurando entre sus diversas localizaciones la cutánea. B) iniciando como lesión cutánea, para luego después invadir las vísceras y terminar como micosis profunda. La sintomatología de la enfermedad depende, pues, de la localización y evolución del proceso infeccioso.

A—COCCIDIOIDOMICOSIS PRIMARIA PROFUNDA.—Evoluciona en dos períodos: **I.—Coccidioidomicosis pulmonar primaria.**—Conocida vulgarmente con los nombres de **fiebre del Valle, fiebre del desierto, fiebre de San Joaquín, bumps, reuma del desierto,** etc. Después de un período de incubación, que dura de 10 a 14 días, aparece el proceso infeccioso, que desde el punto de vista sintomático puede tomar tres formas: a) como infección inaparente, que se la descubre sólo mediante el test cutáneo; este tipo de infección se produce en el 90% de los casos que viven o han permanecido en una zona endémica; se trata de una infección asintomática, pero latente; b) como infección benigna del aparato respiratorio y que desaparece dejando o no secuelas, y c) como infección grave del aparato respiratorio; este

tipo clínico se le observa en el 1% de los casos. La coccidioidomycosis pulmonar primaria se inicia como un simple resfrío o simulando una infección gripal, con escalofrío, fiebre, sudoración nocturna, fatiga, astenia, anoroxia y síntomas del aparato respiratorio, los cuales comienzan por una rinofaringitis para luego dar paso a los síntomas broncopulmonares, entre los cuales se destacan: la tos, la expectoración y el dolor torácico. La fiebre puede ser ligera, de mediana intensidad o bastante elevada, que dura de uno a varios días y a veces de dos a tres meses. La tos es seca o ligeramente productiva, y según Mac Donald y Goldstein es intensa en el 80% de los casos. La expectoración es al principio mucosa, después mucopurulenta y en ocasiones débilmente hematoica. Existen dolores musculares generalizados, cefalea y dolores de espalda; las artralgias son menos frecuentes, pero cuando se presentan son generalizadas y van acompañadas de hinchazón y de dolores tendinosos, especialmente de las muñecas, rodillas y tobillos. Este es el cuadro que en Estados Unidos se le conoce con el nombre de **fiebre del Valle, reumatismo del desierto, bumps, etc.**

En otros casos la enfermedad debuta como un franco proceso bronconeumónico, con alta temperatura, tos intensa y dolorosa, expectoración mucopurulenta o típicamente hematoica y dolor espontáneo del tórax; la postración es notable. En otros casos se instala como una pneumonitis grave, y a veces toma el carácter de una pleuresía. El cuadro clínico desaparece al cabo de 3 a 6 semanas, dejando muchas veces secuelas que se descubren a los exámenes radiológicos; pero también la enfermedad puede prolongarse dando lugar a la aparición de adenitis mediastínica, de cavernas, infiltrando miliar, seguidas de caquexia, revistiendo la micosis en estos casos un cuadro igual al de una tuberculosis pulmonar.

Al examen físico del aparato respiratorio se descubre, a menudo, datos poco reveladores de los trastornos pulmonares; a lo mucho existen rales, matiteces, disminución o supresión de las vibraciones bronquiales, roces pleurales y otros síntomas de poca significación.

Al cabo de unos 15 días de haberse iniciado la sintomatología pulmonar aparecen erupciones de carácter alérgico, en un porcentaje de casos que varía de acuerdo con el sexo y la raza de los pacientes; en Estados Unidos se ha observado un caso de cada cinco mujeres enfermas, y uno de cada 20 hombres; 30 en cada 100 mujeres blancas y 2 en cada 100 mujeres de piel fuertemente pigmentada. Estas erupciones alérgicas comúnmente revisten el carácter de **eritema nudoso**; aparacen bajo la forma de nódulos dolorosos, nada móviles y sin tendencia a la supuración; se asientan de preferencia en la superficie anterior de las piernas y de los muslos, pero sobre todo por debajo de las rodillas; aparecen con menos frecuencia en las extremidades superiores; son de color rojo púrpura, de 1 a 10 cms. de diámetro; duran de dos a tres semanas y dejan en su lugar áreas de color café púrpura que desaparecen posteriormente. Con menos frecuencia estas manifestaciones alérgicas tienen el carácter de **eritema multiforme**; se localizan de preferencia en las extremidades superiores, en la cara, cuero cabelludo, nuca y tórax. Pueden en ocasiones revestir el aspecto de lesiones nodulares, ulcerosas y necróticas; a veces simulan lesiones verrucosas, epiteliomatosas o tienen la apariencia de tuberculides y tricofítides. Algunos autores a estas manifestaciones dérmicas les han dado, por analogía, el nombre de **coccidioidides**. Las erupciones de eritema nudoso las de eritema multiforme, las lesiones ulcerativas y las demás manifestaciones cutáneas de carácter alérgico desaparecen lentamente al cabo de pocos días, unas en forma definitiva, otras transitoriamente, para más tarde extinguirse en forma radical.

Estas lesiones cutáneas son debidas, no a la propagación hasta la piel del proceso infeccioso, sino a la difusión por vía hematogena de los productos tóxicos elaborados por el hongo a nivel de los pulmones; son, pues, manifestaciones de la hipersensibilidad cutánea a dichos productos. Desde el punto de vista del diagnóstico de la coccidioidomicosis pulmonar primaria, estas erupciones de tipo alérgico tienen gran importancia, porque son las que delatan la existencia de esta micosis en el organismo de

un paciente con síntomas infecciosos del aparato respiratorio.

Algunos artritis que se presentan durante este período de la enfermedad pertenecen también al grupo de manifestaciones alérgicas.

Cualquiera de estas formas alérgicas, al examen de la sangre, por regla general van acompañadas de cierto grado de eosinofilia.

II.—**Coccidioidomycosis diseminada.** La primoinfección pulmonar puede haber llegado a desaparecer en cuanto a su sintomatología, pero al cabo de semanas, meses y aún años, partiendo de su localización pulmonar y siguiendo la vía hemática, se propaga al resto del cuerpo, comprometiendo en el proceso infeccioso a las vísceras, huesos, articulaciones, ganglios, sistema nervioso, tejido subcutáneo, piel, etc. Los pacientes en quienes la primoinfección evoluciona bajo la forma de neumonitis aguda, bronconeumonía, pleuresía y que se acompañan de lesiones cavitarias, de adenitis mediastínica o de focos supurativos, se hallan expuestos a la diseminación del proceso infeccioso. El traumatismo, el surmenage, las infecciones virales, bacterianas y parasitarias de los pulmones pueden reactivar una coccidioidomycosis primaria, sea benigna o inaparente, realizándose la generalización del mal con mayor frecuencia a partir de las formas agudas de dicha micosis. Conant y colaboradores, Jores y Bushnoff calculan que del 1/1000 al 1/5000 de las personas infectadas con el **C. immitis** llegan a sufrir la diseminación de la enfermedad. Hemos dicho ya que los negros, indios, filipinos y mestizos y de éstos sobre todo los varones pagan con prediposición y gravedad su tributo a las formas diseminadas de este mal. Hemos señalado también que la coccidioidomycosis primaria es relativamente benigna; pero en cambio la coccidioidomycosis diseminada es grave y fatal en el 50% de los casos, comportándose más virulenta en las razas de color.

Quando se produce la diseminación de la enfermedad se agravan o se establecen nuevamente los **síntomas broncopulmonares**: la tos se vuelve más intensa, frecuente y dolorosa; la expectación se torna mucopurulenta y abundante y a veces franca-

mente hemotoica; la disnea y los dolores torácicos atormentan al enfermo. Por otra parte se agravan los síntomas de orden general: aparecen con mayor intensidad los escalofríos, la sudoración nocturna, la fiebre, anorexia y la postración; además, en este estado suelen comprometerse las pleuras, apareciendo los derrames serofibrinosos o purulentos. Esta sintomatología revela la diseminación de la coccidioidomicosis en los pulmones, bronquios y serosas pleurales. Existe también los signos y síntomas de la invasión del proceso infeccioso a los demás órganos de la economía.

Puede producirse la diseminación **miliar y generalizada**; ésta se manifiesta clínicamente por temperatura bastante elevada, por sudores profusos, gran anorexia y postración; se trata de una forma casi siempre fatal; la muerte sobreviene a los pocos días de haberse declarado la enfermedad.

Se registra la invasión coccidioidica a las demás serosas, al hígado, a los riñones y en muy contados casos al intestino.

La **meningitis coccidioidal** evoluciona en forma aguda o crónica y presenta los mismos signos y síntomas de la meningitis tuberculosa, a diferencia de las alteraciones citológicas y químicas del líquido cefalo-raquídeo. Según Conant, esta meningitis coccidioidal se le descubre en las necropsias en el 25% de los casos.

J. S. Schwartzman asegura que las **coccidioidomicosis ósea y articular** se observan corrientemente durante la diseminación de esta enfermedad; en el 20% de los casos de generalización se comprometen los huesos y articulaciones. Los esporos, siguiendo la vía hematógica, llegan a localizarse en dichos órganos produciendo focos activos especialmente en los huesos esponjosos y en los tejidos blandos que los recubre; se toman también las sinovias y tendones. Los focos infecciones exteriormente dan enrojecimiento, hinchazón y dolor local, luego después, fluctuación y sensación de foco purulento; en ciertos casos se produce la salida, a través de la piel, del pus proveniente de las localizaciones óseas o articulares; pueden presentarse lesiones ulcerativas crónicas e indolentes en comunicación con los focos óseos. Estas lesiones se parecen mucho a la tuberculosis ósea.

Las esporas del **C. immitis**, en el proceso de la diseminación, invaden a menudo los **ganglios profundos** y **superficiales**; entre los primeros se toman de preferencia los del hilio, y entre los segundos, los ganglios cervicales, axilares y epitrocleares. La adenitis coccidioidal superficial, en su mayor parte supura y los focos se abren a través de la piel, dando origen a ulceraciones anfractuosas, profundas y sumamente dolorosas.

Como resultado de la diseminación de la enfermedad pueden presentarse la **coccidioidomicosis subcutánea** y **cutánea**, conocida ésta con el nombre de **granuloma coccidioidal** o **enfermedad de Posadas-Wernicke**. La coccidioidomicosis subcutánea aparece bajo la forma de uno o varios abscesos, de tamaños y evolución variable; exteriormente éstos se manifiestan por rubor, hinchazón y dolor; a menudo se abren a través de la piel dando lugar a la formación de úlceras profundas, sangrantes y cada vez más amplias. La coccidioidomicosis cutánea o granuloma coccidioidal es el resultado de la apertura a través de la piel de los focos óseos, articulares, ganglionares o subcutáneos; es resultado también de la diseminación de la enfermedad hasta el tegumento externo. La coccidioidomicosis cutánea se presenta como lesión ulcerosa, ulcerovegetante o simulando una escrofuloderma, pero, en todo caso, es de carácter granulomatoso; al principio son lesiones pequeñas y en escaso número; más tarde se agrandan, invadiendo los tejidos tanto en superficie como en profundidad, y aumentan en número de tal manera que quedan convertidas dichas lesiones en úlceras que comprometen grandes superficies de piel, en uno o varios segmentos del cuerpo. Las lesiones cutáneas localizadas en la cara y en el cuello son a menudo malignas y fatales. Las que aparecen al rededor de la boca, de los labios y párpados invaden las mucosas con rapidez; este tipo de granuloma coccidioidal se parece mucho, clínicamente, a la blastomicosis sudamericana.

En el tórax y en el abdomen y a veces también en las extremidades la invasión de la piel se hace de preferencia en superficie y la enfermedad adquiere el carácter de una escrofuloderma; otras ocasiones producen lesiones ulcerativas de tipo serpiginoso,

que algunas de ellas dejan en el centro zonas de piel atrófica, que dan la impresión de una blastomicosis norteamericana.

B.—**COCCIDIOIDOMICOSIS CUTIS PRIMARIA.**— La mayoría de los autores consideran esta forma rara y casual, pero, quizá, un estudio más detenido nos haga cambiar de criterio. Desde el punto de vista evolutivo consideramos dos períodos: 1º el granuloma coccidioidal primaria, y 2º la coccidioidomycosis diseminada y profunda.

1.—**Granuloma coccidióidico o coccidioidal primario.** También se le aplica el nombre de **enfermedad de Posadas-Wernicke**. Esta forma se instala en la mayor parte de los casos en la cara, cuello y extremidades superiores, es decir en las partes descubiertas y expuestas a heridas, rasguños, picaduras con espinas contaminadas, etc. o a infecciones accidentales de Laboratorio. Veamos algunos ejemplos bastante demostrativos tomados de la literatura y de las observaciones personales. Rixford ha referido el caso de un trabajador del campo que presentó una lesión verrucosa en la parte anterior del cuello que estuvo en contacto con un collar; la lesión, después de haber permanecido estacionada durante ocho años, se propagó al resto del cuerpo. En los casos estudia por Guy y Jacob parece que el germen fué introducido en el pulgar a consecuencia de la picadura con una espina de cactus; la enfermedad principió por un pequeño absceso que se formó en el sitio de la picadura; después aparecieron lesiones similares a lo largo del brazo, siguiendo un cordón linfático, hasta llegar el proceso a comprometer los ganglios axilares. Wilson, Smith y Plunkett citan el caso de un embalsamador que contrajo la infección a través de una herida de un dedo mientras preparaba el cadáver de una persona que había muerto a consecuencia de una coccidioidomycosis diseminada; en el sitio de la inoculación presentó una ulceración de base endurecida que tomó el aspecto de chancro sifilítico o esporotricósico; al cabo de poco tiempo le aparecieron ocho nódulos en el brazo a lo largo de un cordón linfático, habiendo sido el proceso seguido de adenitis epitroclear y axilar. Wilson también nos refiere que Trimble y Doucette estu-

diaron el caso de un paciente que accidentalmente en un Laboratorio de Micología sufrió la inoculación a nivel de una herida cutánea, de las esporas de un cultivo de **C. immitis**; en el sitio que se produjo la infección le apareció una lesión chancriforme. El caso ecuatoriano de la Fig. 18, que era agricultor, atribuyó que su enfermedad le principió por haberse raspado con las uñas una espinilla que le apareció en el labio superior; luego la lesión se transformó en un pequeño nódulo rodeado de una zona eritematosa, que no tardó en ulcerarse; la úlcera, endurecida en su base y bastante dolorosa, fué agrandándose cada vez más, hasta que a los cinco meses adquirió las impresionantes proporciones que constan en la Fig. 19. El examen del raspado de la lesión cuando se encontraba en el período inicial, ya reveló la presencia de numerosas esférulas (Figs. 2 y 3). El caso correspondiente a las Figs. 21 y 22, que era un niño indio, indicó que la enfermedad le principió con un nódulo localizado en el borde inferior derecho de la mandíbula, y que se hizo abrir con un objeto cortante, de cuya lesión no salió sino un líquido sanguinolento; a partir de dicho corte la enfermedad se propagó a ambos lados del cuello, al tórax, a las axilas, etc. El examen del raspado dió como resultado la presencia de numerosas esférulas de **C. immitis**. Veremos posteriormente la evolución que tomaron estos dos casos.

Wilson, Smith y Plunkett dan las siguientes bases para la admisión de la coccidioidomicosis cutánea primaria:

1º—No debe haber antecedentes de enfermedad pulmonar inmediatamente antes de la aparición de las lesiones cutáneas.

2º—La historia de la enfermedad debe ser sugetiva en el sentido de que la inoculación a través de una abrasión en la piel concuerda con el sitio de la primera lesión cutánea aparecida. Una simple avería, tal como una contusión o magulladura, debe ser considerada insuficiente.

3º—Debe transcurrir sólo un corto período de incubación, variable entre una a tres semanas, antes de la aparición de la lesión cutánea.

4º—La primera lesión debe semejarse a un "chancro", como aparece en la sífilis en su período inicial o en la tuberculosis pri-

maria cutánea, antes que un absceso o úlcera cutánea tórpida.

5º—La precipitina-reacción a la coccidioidina será rápidamente positiva. Debe declinar algo más lentamente de lo que se observa cuando la enfermedad se ha iniciado en los pulmones.

6º—La respuesta a la inyección intradérmica con coccidioidina debe ser positiva y aumentar en sensibilidad (en dilución al 1/1000), a menos que la inmunidad desciende en su desarrollo.

7º—La reacción de fijación del complemento debe ser negativa al principio y permanecer así por varias semanas, después de lo cual tiene que presentarse positiva sólo a bajo título, salvo que venga una caída inmunológica.

8º—La linfangitis y linfadenitis deben aparecer, pero solamente, en la región comprometida. Se observa el desarrollo de nódulos similares a los que se ven en la esporotricosis.

9º—La curación del síndrome dérmico primario debe presentarse dentro de pocas semanas (excepto el caso de que el paciente sea inmunológicamente defectivo).

Las pautas de los numerales 8 y 9 no deben englobar todos los casos; además de la disminución o falta de las defensas inmunológicas se tendrán en cuenta los siguientes factores: a) Posición geográfica de las zonas endémicas, ya que la enfermedad parece ser mucho más virulenta en la región intertropical; b) Todos los autores están de acuerdo que la enfermedad es mucho más virulenta en la raza de color y especialmente en los varones; c) Las lesiones faciales y cervicales son más graves y de evolución más rápida y no siempre se acompañan de procesos linfangíticos, si comparamos con las primoinfecciones que se localizan y evolucionan en las extremidades, y d) En los organismos desnutridos y minados por otras enfermedades, la coccidioidomycosis cutánea primitiva es de caracteres más graves.

Desde el punto de vista dermatológico la coccidioidomycosis cutánea primaria reviste las mismas formas clínicas que se observan en la coccidioidomycosis diseminada, con la diferencia de que al principio de la enfermedad las lesiones son únicas y no van acompañadas, sino posteriormente, de síntomas generales.

II.—**Coccidioidomycosis diseminada.** La coccidioidomycosis

cutánea primaria tarde o temprano constituye punto de partida de la diseminación del mal en el organismo. En los casos benignos la enfermedad permanece localizada y estacionada en la piel hasta 8 años, al cabo de cuyo tiempo se propaga a los ganglios linfáticos, al tejido celular subcutáneo, a los músculos y a los demás órganos de la economía; en los casos graves la propagación sobreviene después de 3 a 6 meses dando un cuadro clínico tan maligno y fatal como el que observamos cuando la diseminación parte de los pulmones. A igual que en ésta la coccidioidomicosis diseminada que parte de la piel, además de los factores geográficos, étnicos e inmunológicos, la desencadenan las infecciones intercurrentes, los traumatismos, la diabetes, el surmenage, etc.

La diseminación del proceso infeccioso parece hacerse al principio por vía linfática, pero más tarde la vía hematógena se encarga de la difusión de los esporos en el resto del organismo. Las lesiones cutáneas siendo muy sangrantes no es difícil que en ellas las esporas, fagocitadas por los leucocitos y, quizá, también en estado de libertad, entren al torrente circulatorio y determinen la metástasis de la enfermedad.

FORMAS CLINICAS.— Smith clasifica a la coccidioidomicosis en: 1º **infección primitiva coccidioidal**: a) forma asintomática, b) forma sintomática, c) forma cavitaria; y 2º) **forma diseminada** (granuloma coccidioidal): a) forma sin particularidades; b) forma de tipo neumónico o gripal, y, c) proceso de necrosis en el área de la neumonitis. En las **formas agudas** se describe la **escrofulodérmica** con la presencia de nódulos y úlceras cutáneas que aparecen en las partes descubiertas del cuerpo.

De acuerdo con la sintomatología que hemos estudiado no debemos menospreciar en la coccidioidomicosis diseminada las formas bronconeumónicas, neumónicas, pleurales, miliares, meningíticas, genitales, óseas, articulares, subcutáneas y cutáneas. Estas últimas pueden ser ulcerovegetantes, tumoral (Coccidioidoma) y de aspecto escrofulodérmico. No olvidemos que en las extremidades la coccidioidomicosis cutis primaria puede ser berucosiforme, chancroide y esporotricoides.

SINTOMATOLOGIA
de la
COCCIDIOIDOMICOSIS



Fig. 18.—Granuloma coccidioidal inicial, de localización nasolabial, aproximadamente de unos dos meses de evolución.

COCCIDIOIDOMICOSIS



Fig. 19.—El mismo paciente de la figura anterior observado a los cinco meses; el proceso micótico, con carácter virulento, ha destruido totalmente los labios, la quijada y los tejidos blancos y cartilajinosos de la nariz; se aprecia gran edema del resto de la cara.

(Foto tomada con la valiosa colaboración del doctor Guillermo Vasco).

COCCIDIOIDOMICOSIS



Fig. 20.—Niño con coccidioidomycosis cutánea, forma escrofulodérmica. El raspado de las lesiones de la muñeca acusó presencia de algunas esférulas de *C. immitis*.



Fig. 21.—Niño atacado gravemente de granuloma coccidioidal, procedente del Valle de los Chillos; el raspado de las lesiones reveló la presencia de numerosas esférulas y de escasos esporangios. La radiografía pulmonar y la prueba a la tuberculina practicadas por LEA fueron totalmente negativas.



Fig. 22.—El mismo paciente observado por el lado izquierdo. Además de la piel se encuentran tomados los ganglios axilares.



Fig. 23.—El mismo paciente de las figs. 21 y 22, a los cuatro meses; las lesiones del cuello del lado derecho se profundizaron tanto que dejaron al descubierto los vasos y nervios. El edema de la cara, del tórax y de la nuca se hizo bastante manifiesto; se tomaron los labios, encías, paladar y rinofaringe, impidiendo al enfermito ingerir alimentos y respirar normalmente; se presentó accesos de tos bastante dolorosos.



Fig. 24.—El mismo paciente de las figs. 21, 22 y 23, en quien se puede apreciar la profunda lesión del cuello y el edema de la cara y especialmente de los labios.

CAPITULO VI

ANATOMIA PATOLOGICA

AUTOPSIA.—Al examen de los pulmones, del hígado y de los demás órganos abdominales y de los ganglios linfáticos internos se descubren áreas de necrosis y abscesos; en el parenquima pulmonar puede observarse procesos de neumonía caseosa, abscesos, procesos de esclerosis, lesiones cavitarias, y en las serosas pleurales, derrames serofibrinosos y purulentos. Formaciones similares a los tubérculos suelen encontrarse en las vísceras. En los huesos y articulaciones se constata periostitis, osteitis y procesos supurativos con o sin vías de comunicación cutánea. La presencia de abscesos a nivel de los ganglios mediastínicos y de los superficiales es relativamente frecuentes. Tanto en la coccidioidomicosis cutis primaria como en las secundarias, por diseminación de la enfermedad, las lesiones ulcerosas, fistulosas y las de aspecto escrofulodérmico suelen descubrirse al examen.

HISTOPATOLOGIA.— En las lesiones coccidioídicas no existe un cuadro anatomopatológico peculiar de las infecciones a **C. immitis**. Consideremos las lesiones pulmonares que son las que dominan en la enfermedad. Robert W. Huntington, en muestras de pulmón tomadas de casos fallecidos con coccidioidomicosis ha observado: neumonía caseosa, pleuresía fibrinosa, tubérculos endurecidos, nódulos caseosos, cavidades pulmonares, pequeñas y grandes masas constituidas de polimorfonucleados, que demosttra-

ban un asombroso paralelismo con las lesiones pulmonares ocasionados por el **Mycobacterium tuberculosis**; sólo la presencia de las esférulas nos puede conducir al diagnóstico de la coccidioi-domicosis; es de gran valor la demostración de los esporangios maduros con todos sus características conteniendo esporas en formación o esporas maduras; pero es corriente encontrar en mayor abundancia y con mayor frecuencia las esférulas inmaduras. Los esporangios maduros se descubren en los microabscesos, ya completos o con restos adheridos de protoplasma, fuera o dentro de grandes células gigantes. En las áreas de lesiones neumónicas son abundantes las esférulas en sus diferentes estadios de madurez; en las áreas sujetas a necrosis o superación dichos elementos se encuentran relativamente esparcidos; en cambio en las secciones que presentan áreas de lesiones granulomatosas las esférulas son generalmente más numerosas. En los nódulos fibrocaseosos y en las cavidades pulmonares, son, al contrario, poco abundantes; Huntington ha demostrado la presencia, a veces, en las paredes de las cavidades estructuras miceliales.

En la osteomielitis coccidioidal las lesiones son de carácter granulomatoso, pero de aspecto inespecífico; presentan una infiltración de polimorfonucleados, células necróticas, células gigantes y tubérculos epiteloideas en formación, además, las esférulas con su gruesa membrana, que aparenta ser de doble contorno. El exudado purulento proveniente del drenaje de las lesiones revela la presencia de dichas esférulas y de esporas, que se ponen de manifiesto al examen microscópico directo y en los cultivos de dicho material.

En las lesiones de la piel, la histopatología varía, como es natural, de acuerdo con el período de la enfermedad. En las lesiones iniciales el proceso puede ser esencialmente purulento; el tejido contiene un infiltrado leucocitario que forma micro-abscesos rodeados por una pared de células plasmáticas, linfocitos y tejido conectivo; se encuentra también algunas células gigantes y mononucleares. Suelen presentarse lesiones granulomatosas con un predominio de células epiteloideas y células gigantes; los tubérculos en vez de la necrosis central acusan fibrosis y en ocasio-

nes, calcificaciones. El **C. immitis**, bajo la fórmula de esférulas, en varios estadios de evolución, se le descubre en gran número en los abscesos y en los tubérculos. Las esférulas en la intimidad de los tejidos se encuentran en libertad o se hallan en mayor o menor número englobadas por las células gigantes, como podemos nosotros apreciar en las micro-fotografías que ilustran este capítulo.

En los ganglios superficiales y profundos se presentan, igualmente, abscesos y lesiones de tipo granulomatoso, además, como es natural, un gran infiltrado linfocitario y de polimorfonucleados; a nivel de estas lesiones abundan las esférulas en estado de libertad o dentro de células gigantes.

Véase las micro-fotografías adjuntas.

CAPÍTULO VII

DIAGNOSTICO

Se establece desde el punto de vista epidemiológico, clínico, radiológico y de laboratorio, debiendo también figurar, con el descubrimiento de la anfotericina B, el diagnóstico terapéutico.

DIAGNOSTICO EPIDEMIOLOGICO.— Es de suma importancia saber que un paciente, con la sintomatología estudiada ya, procede de una zona endémica conocida; pero cuando se ignora la existencia de la enfermedad en un país o comarca, se tendrá muy en cuenta las condiciones climatológicas, telúricas y los factores humanos que hemos señalado en el capítulo de la epidemiología. Se ha dado ya a conocer que la permanencia de pocos días y aún el simple recorrido en tren o en auto a través de una zona endémica, es suficiente para que una persona adquiera la enfermedad. Las infecciones accidentalmente contraídas en los laboratorios escapan a estas consideraciones.

DIAGNOSTICO CLINICO.— Todo proceso infeccioso de apariencia gripal o que se acompañe de una sintomatología broncopulmonar, seguida de eritema nudoso o eritema multiforme, de dolores articulares y musculares, nos debe hacer sospechar en una coccidioidomicosis pulmonar primaria, sobre todo si no hay relación entre la gravedad de los síntomas broncopulmonares y generales y los datos recogidos al examen físico del aparato respiratorio.

Para el diagnóstico de la coccidioidomicosis diseminada es necesario tener presente los datos anamnésticos correspondientes a la primoinfección micósica, y después, la aparición con carac-

teres cada vez más graves del cuadro broncopulmonar y los síntomas generales. Si a ésto sumamos la aparición de lesiones óseas, articulares, ganglionares y a veces meníngeos, la presencia de abscesos subcutáneos y lesiones tegumentarias de tipo ulceroso o úlcero-vegetante, aislada, simultánea o sucesivamente, nos hará sospechar en una coccidioidomicosis diseminada. Sólo la infección tuberculosa da un cuadro algo semejante.

La coccidioidomicosis ganglionar, subcutánea y el granuloma coccidioidal, resultantes de la diseminación micósica, aparecen precedidas o acompañadas de las lesiones viscerales, y comprométense varios ganglios y varias regiones o sitios de la superficie cutánea. El granuloma coccidioidal primario se distingue porque siempre principia como lesión única, en las partes descubiertas y tomando el carácter de chancro sifilítico o esporotricósico y porque se propaga comprometiendo a menudo los conductos linfáticos y ganglios de la región invadida; por lo demás debemos tener en cuenta los puntos de vista propuestos por Wilson, Smith y Plunkett.

DIAGNOSTICO RADIOLOGICO.— En la coccidioidomicosis pulmonar primaria el examen radiológico, generalmente y por desgracia, no aporta dato alguno; en ciertos casos a lo mucho se descubre en la región hilar sombras de un infiltrado peribronquial, pero son nada características. En las infecciones con manifestaciones clínicas graves suele observarse una imagen débil de infiltración de tipo neumónico o bronconeumónico, localizada con más frecuencia en la porción media o en las bases de los campos pulmonares; en las áreas de infiltración, Wilson señala la presencia de nódulos bien circuscritos que hacen sospechar en imágenes correspondientes a metástasis malignas. En las formas cavitarias, las paredes de las cavidades son delgadas y el parenquima circundante libre de infiltrado, lo cual hace pensar más bien en cavidades quísticas. Es de advertir que estas imágenes de las lesiones cavitarias no se las descubre en las simples radiografías, sino en las planigrafías. La efusión múltiple en los campos pulmonares se observa en el 20% de los casos, pero de intensidad

mínima y siempre con tendencia a desaparecer. Pueden descubrirse también imágenes de adenopatías hiliares o mediastínicas, siendo su presencia, muy a menudo, signos de mal pronóstico.

En la coccidioidomicosis pulmonar primitiva, Conant y colaboradores resumen los resultados radiológicos en cinco puntos: 1º espesamiento hilar; 2º imágenes de neumonitis o de infiltraciones homogéneas que se extienden desde el hilio hasta la parte media o hasta las bases de los campos pulmonares; 3º muy comúnmente imágenes de lesiones pulmonares aisladas de aspecto nodular; 4º adenopatías mediastínicas e hiliares; y, 5º datos de pequeños derrames pleurales costofrénicos. Rakofsky y Knickerbocker, del estudio de 60 casos, ofrecen los siguientes datos radiológicos: 1º Lesión nodular en el 22% de los casos; 2º Infiltración peribronquial en el 22,5%; con adenopatía hilar en el 16,5%, y sin adenopatía hilar, en el 6%; 3º Consolidación confluyente en el 20%; 4º Linfadenopatía hilar en el 24,5%, con infiltración peribronquial en el 8%, y sin infiltración peribronquial en el 16,5%; 5º Compromiso pleural (derrames y adherencias) 5%; 6º Formación cavitaria, 5%; y, 7º Diseminación nodular bilateral en el 20%.

Son datos radiológicos que anuncian una posible diseminación de la coccidioidomicosis pulmonar primaria: la presencia de cavidades, de nódulos, de adenopatías hiliares y mediastínicas. Conant y colaboradores, en las formas progresivas de la enfermedad indican que pueden hacer sospechar la diseminación los siguientes datos: 1º La consolidación pulmonar progresiva; 2º La infiltración que simula la tuberculosis pulmonar, con espesamiento, moteado, fibrosis y cavernas en la zona apical y subapical; 3º Las adenopatías mediastínicas e hiliares y, 4º Los compromisos óseos y articulares.

Producida la diseminación, las imágenes radiológicas pulmonares son en su mayor parte del tipo neumónico y bronconeumónico, a veces los correspondientes a una granulía. A estos datos radiológicos se suman aquellos que nos revelan la diseminación de la enfermedad al hígado, a los huesos y a las articulaciones.

J. S. Schwartzmann nos indica que el examen radiológico de

los huesos y articulaciones, aunque no nos suministra datos específicos, es de suma importancia en el diagnóstico de la enfermedad. Radiológicamente, la localización de esta micosis en la parte reticular o esponjosa de los huesos y en las prominencias o tubérculo, se manifiesta por simple destrucción o lisis de la porción afectada, tendiendo a revestir las imágenes una apariencia quística. Se descubren también frecuentemente imágenes que corresponden a proliferaciones subperiósticas. Schwartzmann nos da a conocer que en una revisión de 22 casos de coccidioidomicosis ósea, con 40 puntos de infección, se observó la osificación subperióstica sólo en un caso, que correspondió a un niño de 5 años de edad, en quien la coccidioidomicosis evolucionó en forma fulminante y fatal. Las imágenes radiológicas de los huesos varían, como es natural, a medida que la enfermedad progresa; se observan desde aquellas que demuestran lesiones mínimas hasta aquellas que revelan marcados procesos de osteolisis, y ésto en lapsos muy variables.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO.—Comprende varios procedimientos:

1º—**Examen microscópico directo.** Es de enorme importancia y muchas veces concluyente, sobre todo en el granuloma coccidioidal. Entre porta y cubreobjeto y utilizando objetivo seco y de mediano aumento se examina, en varias preparaciones, una pequeña porción de esputos, de pus que emana o se extrae de las lesiones óseas, articulares, subcutáneas o ganglionares, y en caso de tratarse de granuloma coccidioidal, el material que se obtiene del raspado de las lesiones. Cuando se trata de una infección coccidioidal es fácil descubrir entre los piocitos, leucocitos, hematíes y células epiteliales las esférulas en varios tamaños y en diferentes períodos de madurez, con las características morfológicas que se dió a conocer en el capítulo III; cuando se descubren en el material patológico generalmente son abundantes. Una vez localizadas las esférulas las examinaremos con objetivo de mayor aumento, a fin de apreciar mejor las características de la membrana envolvente, la masa central o las endosporas en for-

mación o en estado de madurez. Recorriendo la preparación es posible descubrir uno que otro esporangio, de tamaño mucho más grande que el de las esférulas; en su interior se encuentran gran cantidad de esporas maduras o en diferente grado de desarrollo.

El preparado microscópico si lo mantenemos dentro de una cámara húmeda, en días sucesivos podemos observar el desarrollo de las esférulas, el proceso de formación, crecimiento y maduración de las endosporas, y no raras veces podemos asistir a la ruptura espontánea de las esférulas maduras y de los esporangios y a la salida o dehiscencia de las endosporas, (Fig. 6, 7 y 7^a). En estas preparaciones conservadas en cámara húmeda es posible observar después de unos 4 días la formación y desarrollo de elementos miceliales a partir de los restos de la membrana envolvente o de las esporas maduras (Figs. 8 y 9).

El material patológico puede ser coloreado por el método de May Grunwald-Giemsa, Wright, Leishman u otro método pancromático; pero, si bien las esférulas toman el colorante, no podemos reconocer en forma satisfactoria la estructura de ellas, ni de las esporas.

Cultivos.—Se utiliza como medio de cultivo el agar glucosado de Sabouraud; R. Stewart recomienda para el aislamiento primario el agar al 2% en el siguiente medio:

Cloruro de amonio	1,00	grs.
Acetato de sodio	1,00	grs.
Fosfato dibásico potásico	0,20	grs.
Fosfato monobásico potásico	0,20	grs.
Sulfato de magnesio	0,01	grs.
Agua destilada	100	c.c.

El raspado de las lesiones, los derrames pleurales, el pus de las lesiones óseas, articulares y subcutáneas y aún los esputos sirven para las siembras. Pero no olvidemos que la presencia de bacterias y de otros hongos patógenos o saprofitos, provenientes de infecciones sobreañadidas que se encuentran en el material infectivo, dificultan el correcto aislamiento y cultivo del **C. immitis**;

HISTOPATOLOGIA
de la
COCCIDIOIDOMICOSIS

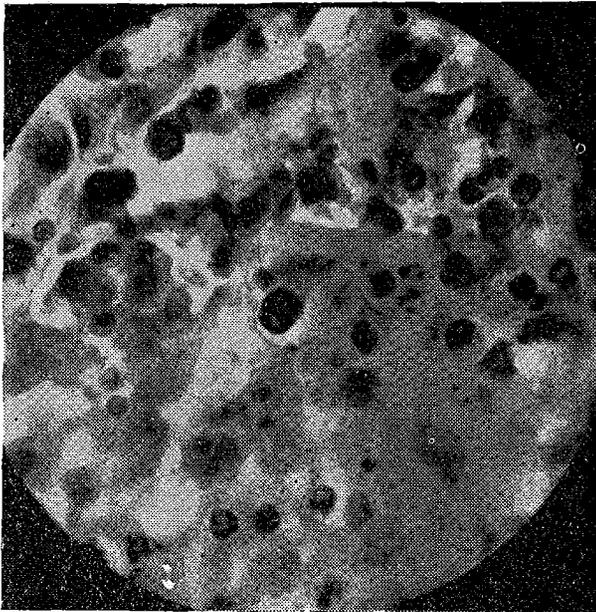


Fig. 25 Corte histológico de piel a nivel de un granuloma coccidioidal. Apréciase numerosas esférulas jóvenes, poco características.

COCCIDIOIDOMICOSIS

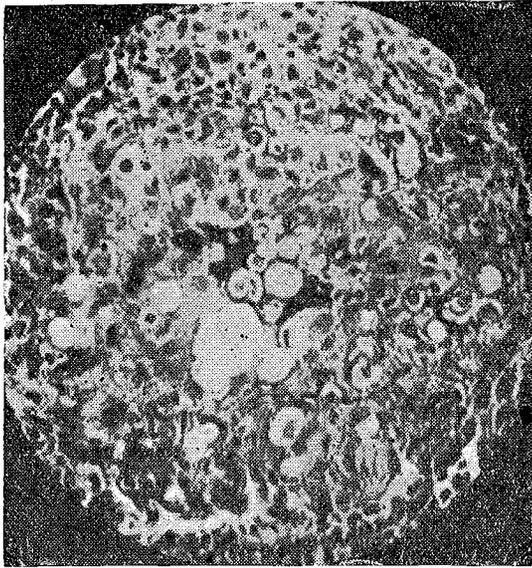


Fig. 26.—Corte histológico de un ganglio superficial; obsérvese la gran cantidad de esférulas, muchas de ellas desprovistas de masa central y esporas.

(Con la colaboración del doctor Galo Hidalgo).

COCCIDIOIDOMICOSIS



Fig. 27.—Corte histológico del mismo ganglio, en cuya porción se encuentran abundantes células gigantes, muchas de ellas englobando esférulas.

COCCIDIOIDOMICOSIS

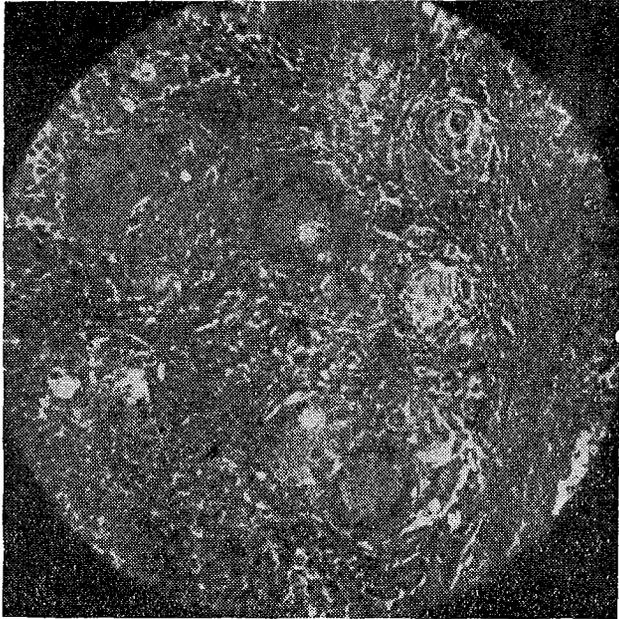


Fig. 28.—Corte histológico del mismo ganglio, en el cual se aprecian numerosas células gigantes y proceso granulomatoso.

COCCIDIOIDOMICOSIS

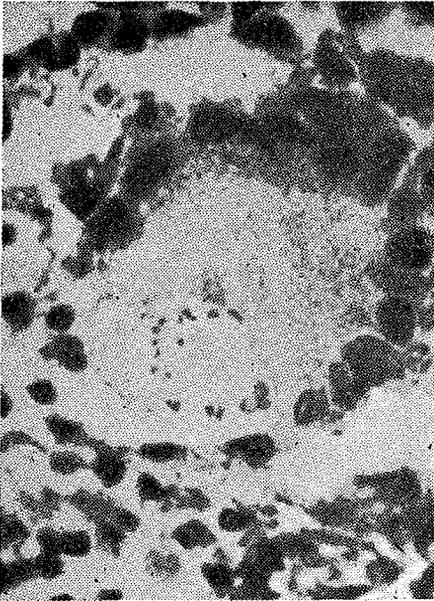
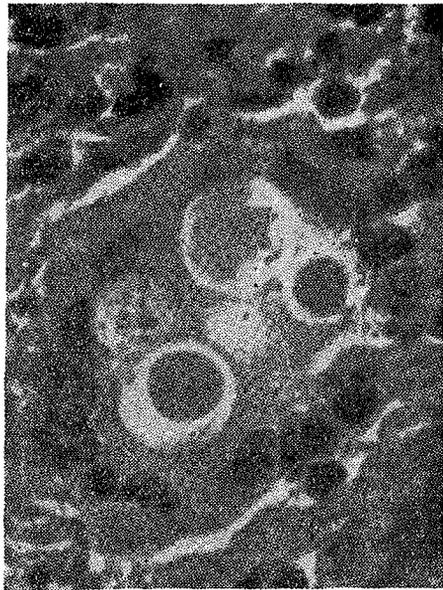


Fig. 29.— Microfotografía ampliada de una célula gigante, en cuyo interior se encuentra una esférula con sus endosporas poniéndose en libertad.

Fig. 20.— Microfotografía ampliada de otra célula gigante, la cual se halla englobando cuatro esférulas, dos de ellas jóvenes provistas de masa central, y las otras dos en pleno proceso de esporulación.



para evitar estos inconvenientes Smith aconseja la adición de sulfato de cobre, existiendo la desventaja de que dicho hongo se desarrolla lenta y pobremente. Ahora se emplea como medio selectivo corriente para el **C. immitis** la adición de antibióticos y de cicloheximida, que impiden el desarrollo de las bacterias y hongos saprofitos; para ésto, previamente se añade mil unidades de penicilina y de estreptomycin a cada mililitro del especimen infectivo; cuando éste es viscoso se le homogeniza diluyéndole en solución salina y agitando la suspensión con perlas de vidrio; se pone el material en incubación. La solución antibiótica con el material infectivo se centrifuga a 3.200 r. v. p. durante 20 minutos; el sedimento se coloca en solución salina estéril, quedando el material listo para los cultivos o las inoculaciones a los animales de laboratorio.

Si dentro de cuatro semanas no ha brotado el cultivo, éste debe considerarse negativo. En caso contrario debemos analizar dichas colonias; las características de éstas, como también de las hifas y de las demás formaciones que se encuentran en el cultivo del **C. immitis** dimos ya a conocer suficientemente al tratar de la etiología de la enfermedad; pero de acuerdo con Friedman y colaboradores, es conveniente advertir que existen variaciones morfológicas bastante considerables en el aspecto de las diferentes preparaciones, según la edad de los cultivos, las condiciones aerobias o anaerobias, la composición del medio, etc., circunstancias que han dado lugar a confusiones y dificultades en la identificación del hongo; pues, dicho investigador en un grupo de 47 culturas encontró cinco diferentes tipos de colonias, siendo también muy variable el aspecto microscópico. De ahí que se aconseja realizar la inoculación a los animales para poder distinguir mejor al hongo en su fase parasitaria, con su morfología peculiar.

Con el fin de observar el nacimiento y desarrollo de las hifas y apreciar mejor la estructura de éstas, la formación y disposición de las esporas, se realiza el microcultivo a partir de una cepa identificada (Fig. 9). Se puede utilizar con ventaja la técnica de Rivalier y Seydel.

Inoculaciones. El material infectivo, después de haber sido tratado con los antibióticos, o una preparación a base del cultivo sirven para las inoculaciones experimentales. Para la inoculación del cultivo se toma asépticamente con una asa de platino una porción de micelios, se prepara una suspensión en solución salina estéril y se inyecta a los animales de laboratorio. Es aconsejado escoger unos 4 ratones y practicar en ellos la inoculación intraperitoneal de la suspensión; a las 4 semanas se los sacrifica y se procede a la investigación de las esférulas a nivel de los tejidos o en el material purulento de las lesiones; a la vez se toma de éstas material para el examen histopatológico. Cuando se emplea el cobayo, se debe hacer la inoculación intratesticular de 1 c.c. de la suspensión; el inoculum del **C. immitis** produce orquitis y dentro de 2 a 4 semanas, la muerte del animal; en los tejidos de éste podemos investigar y descubrir las esférulas.

Al tratar de la etiología dimos también a conocer los animales en los cuales se pueden hacer las investigaciones experimentales.

REACCIONES.— La investigación de los fenómenos inmunológicos y de las sustancias o anticuerpos que aparecen en los individuos infectados por el **C. immitis**, sirven también para el diagnóstico de la enfermedad. Se vienen utilizando tres tipos de reacciones: la cutireacción a la coccidioidina, la precipitinó-reacción y la reacción de fijación del complemento. Veremos previamente qué es la coccidioidina.

Coccidioidina. Cocke, Davis y Jacobson en 1915 ensayaron el test cutáneo utilizando extractos en dilución de cultivos de **C. immitis**, que le llamaron a la sustancia **coccidioidina**, con la cual llegaron a obtener en las personas infectadas una respuesta parecida a la que se tiene con la tuberculina en la infección tuberculosa. El extracto contiene todo el material antigénico del **C. immitis** en cultivo; es un producto con un alto grado de especificidad; más el grado antigénico varía de acuerdo con las cepas del hongo; por lo cual conviene disponer para su preparación de numerosas cepas. El medio de cultivo corrientemente empleado

en la producción de la coccidioidina cuenta con la adición de sales orgánicas, citrato de hierro, glucosa, glicerina, agua y un compuesto orgánico que puede ser proteínas, ácidos aminados, asparagina, etc., sustancias que se las puede posteriormente separarlas por diálisis de la coccidioidina.

La coccidioidina es considerada como una gran molécula orgánica, principalmente de estructura polisacárida, conteniendo pequeño porcentaje de nitrógeno; su estructura no proteica se la descarta mediante las reacciones de millón, xantoproteica, ácido tricloroacético, etc.; pero los estudios de electroforesis demuestran la presencia de mínimas proporciones de proteínas, probablemente, en íntima conexión con la molécula polisacárida.

Las diferentes técnicas de preparación se basan en el cultivo del hongo en el medio sintético ya indicado, y extracción del principio activo.

La coccidioidina, además de su especificidad, se caracteriza por su estabilidad, lo cual le distingue de los demás antígenos similares empleados en el diagnóstico de otras infecciones micóticas; en diferentes diluciones conservadas a temperatura del cuarto se mantiene por varios meses y a veces años, siempre que no se contamine con bacterias, no porque éstas destruyen dicho principio activo, sino porque pueden dar reacciones positivas falsas. Un ligero grado de turbidez de la coccidioidina nos indica contaminación de ella. La coccidioidina tiene la particularidad también de ser incapaz de inducir a la sensibilización de los animales sanos; pues, animales que han recibido grandes cantidades de sustancia por vía subcutánea e intraperitoneal no responden positivamente a las tres pruebas que se practican, utilizando la coccidioidina como antígeno. Sin embargo la inyección por vía endovenosa de la sustancia ha sido indicada en esta enfermedad con fines terapéuticos.

El hongo considerado como parásito del organismo, en cambio, es capaz de producir sustancias alergizantes, que se manifiestan positivamente en las tres pruebas utilizadas para el diagnóstico de la enfermedad.

Test cutáneo o cutireacción. En el diagnóstico de la enfermedad se utiliza por vía intradérmica 0,1 c. c. de una solución de coccidioidina estandarizada al 1%; la lectura se hace a las 24 horas. La coccidioidina preparada en solución estéril al 1% puede durar hasta 9 años; diluída, hasta 6 meses. En los casos agudos está aconsejado emplear la solución al 1/1000. Una cutireacción a la coccidioidina es positiva cuando se forma una pápula eritematosa y edematosa de unos 5 milímetros de diámetro en el sitio de la inyección; según la intensidad de la respuesta cutánea el resultado será interpretado con una, dos o tres cruces. Una reacción positiva nos indica que el individuo en el momento de practicarse el test ha tenido o tiene la infección coccidioidal; pero es necesario recalcar que el resultado positivo no siempre indica enfermedad. La conversión del test cutáneo de negativo a positivo en un proceso infeccioso del aparato bronco pulmonar nos permite establecer el diagnóstico de coccidioidomicosis pulmonar primaria.

El test cutáneo positivo, además de la presencia de la enfermedad en unos, nos revela la existencia de la infección en forma latente o asintomática en la mayoría de los casos. En las infecciones intensas, con gran reacción inmunológica, dicho test puede llegar a determinar edema y necrosis de la piel. Los enfermos con manifestaciones alérgicas, principalmente con eritema nudoso o multiforme y eosinofilia, responden regularmente al test cutáneo con mayor intensidad, presentando reacciones positivas a la coccidioidina hasta en dilución al 1/10.000. Estos pacientes son considerados como resistentes en el más alto grado a las formas graves de la enfermedad, como es la granulomatosa; por otra parte, son pacientes que disponen de grandes defensas inmunológicas y en quienes las reactivaciones de la enfermedad y las reinfecciones no se registran casi nunca, a menos que el eritema nudoso tenga otro origen o sea falsamente interpretado. Desde el punto de vista de la reacción se tiene al otro extremo, enfermos en quienes se observa sólo una débil reacción durante la infección pulmonar primaria o en las formas diseminadas, lo cual nos indica pobreza de sus defensas inmunológicas.

Es sabido que esta reacción no se mantiene con igual intensidad en un período de tiempo, sino que se incrementa o decrece, razón por la cual en el campo clínico, según Wilson, el test debe repetirse con intervalos de 2 a 6 semanas; si esta reacción decrece en un corto intervalo de tiempo debe interpretarse, en la mayor parte de los casos, como que disminuye también en ellos la resistencia a la enfermedad; en cambio, si hay incremento, con mayor intensidad de la reacción, se interpreta como aumento de la resistencia orgánica. Según Smith la alergia creada por la infección coccidioidal puede resistir hasta 30 años.

El test cutáneo en la infección coccidioidal es negativo: durante la primera y a veces hasta la segunda semana de la enfermedad; cuando no existe infección activa, y cuando en los casos graves, las reacciones de positivas se tornan en negativas, debido a una anergia negativa.

Existen causas de error en la interpretación del test cutáneo; según Smith estas causas son: 1º lectura temprana o tardía; 2º uso de jeringuillas o varillas que hayan absorbido o se hayan impregnado de tuberculina u otros productos biológicos; y, 3º contaminación de la coccidioidina diluída. Rubinstein añade como causas de error la inyección insuficiente de antígeno o el empleo accidental de la vía subcutánea en vez de la intradérmica.

Se han señalado reacciones cruzadas con la tuberculina y con la histoplasmina. En esto se basa Grassi para asegurar que "este método de investigación inmunológica es notablemente inseguro en el estudio de las micosis y que los antígenos micóticos adolecen de fallas que limitan seriamente su uso como material de diagnóstico". Pero debemos tener presente que son muy raros los casos en los cuales se observa el cruzamiento de las reacciones, y que el test cutáneo no pierde su valor en las encuestas epidemiológicas.

Precipitina-reacción. Fué inicialmente propuesta por Cooke en 1.915, y luego utilizada por Smith y colaboradores. En esta reacción se utiliza como antígeno también la coccidioidina. La precipitina-reacción es recomendable principalmente en el diagnóstico de la coccidioidomicosis pulmonar primaria, antes que la

enfermedad haya tenido tiempo de desarrollarse. Wilson indica que el 50% de las personas infectadas dan la reacción positiva al final de la primera semana y un 90%, al final de la tercera semana de enfermedad. Si en un caso inicial se observa la **conversión** de una precipitina-reacción negativa a positiva después de una a dos semanas, nos permitirá diagnosticar oportunamente la enfermedad en su período inicial, si es que tiene, además, positivo el test cutáneo. Se ha dicho ya que una cutireacción positiva en la mayoría de los casos nos indica que una persona ha sido infectada, pero no asegura que se halle enferma. Si un individuo salva de su estado morbo, quedando alérgico, la precipitina-reacción no persiste, y ésta, tan pronto como ceden los síntomas o es dominada la primoinfección, tiende a negativizarse y finalmente, a desaparecer. Una precipitina-reacción positiva nos está, pues, indicando que la enfermedad en el momento de la prueba se halla activa.

Reacción de fijación del complemento. Para el diagnóstico de la enfermedad se viene utilizando también la técnica de Kolmer modificada por Wassermann; como antígeno se emplea la coccidioidina. Cooke en 1.915 hizo los primeros ensayos, pero con resultados contradictorios; luego Davis mejoró la técnica, siendo C. E. Smith y Kesseil los que llegaron a perfeccionarla. Establecieron una estrecha relación entre el título de la prueba con el suero del enfermo y el grado de severidad de la dolencia en el momento de practicarla. Mediante el test cutáneo es difícil establecer el estado de la enfermedad en todos sus grados, especialmente en los intermedios. Se ha observado que en la totalidad de los enfermos en quienes se descubrieron infecciones pulmonares primarias no había positividad de las reacciones en los sueros, a diluciones mayores del 1-16, y que este título tendía a convertirse en cero tan pronto como cedía el proceso infeccioso; a la inversa, en quienes progresaba la enfermedad, con tendencia a la diseminación, la reacción era positiva a diluciones del suero al 1-32, y el título tendía a aumentar a medida que progresaba la enfermedad.

La reacción de fijación del complemento no sólo sirve para determinar la virulencia de la enfermedad, sino también la extensión o volumen de las lesiones; se puede con ella apreciar la cantidad de formas parasitarias activas del hongo que entran a tomar parte en la producción de la enfermedad en el momento de practicarse la prueba. De manera que la reacción de fijación del complemento tiene importancia clínica; pues, las reacciones positivas nos revelan que estamos en presencia de una coccidioidomicosis en actividad. Además, es una reacción específica, salvo en algunos casos de micosis profunda, tales como la histoplasmosis, y quizá también la blastomicosis y la esporotricosis, en las cuales dicha prueba puede ser positiva.

En cuanto a la presencia y duración de la positividad de esta prueba, para evitar causas de error, debemos tener en cuenta 1º que la aparición de los anticuerpos para fijar el complemento no se hace inmediatamente instalada la enfermedad; para aparecer positiva a veces transcurre tres meses desde la fecha en la cual se ha obtenido un test cutáneo positivo; 2º que la actividad para fijar el complemento no persiste ni a bajo título (en diluciones al 1-8) años después de que la enfermedad ha sido curada. En consideración de todo esto, Wilson dice lo siguiente: **“Dentro de estas limitaciones, una reacción positiva a la prueba de fijación del complemento indica la presencia de coccidioidomicosis en la fase activa al momento del test”**.

Desde el punto de vista del pronóstico esta reacción tiene gran valor, porque sirve en clínica como medida exacta del número de elementos coccidioidales activos a los cuales debe combatir el organismo del enfermo. Dentro también de ciertas limitaciones, los intervalos de pocas semanas entre los resultados de esta prueba y el test cutáneo, clínicamente pueden constituir una guía de mayor confianza en el pronóstico de la enfermedad, que cualquier otra combinación que se puede establecer entre el criterio clínico, los signos físicos, los rayos X y los estudios de laboratorio. Así tendremos que, en ausencia de signos de haberse comprometido el sistema nervioso central, el hecho de permanecer la cutireacción positiva y la prueba de la desviación del complemen-

to a título bajo o ausente, clínicamente constituye un dato prometededor de mejoría; a la inversa, si en paciente que acusa la forma diseminada, el test cutáneo se mantiene bajo o ausente y la prueba de fijación del complemento es alta en su título y existe tendencia a incrementarse en las pruebas sucesivas, nos anuncia esta última prueba, gravedad del proceso infeccioso.

Los resultados de esta prueba, como es lógico pensar, no permanecen invariables por largo tiempo, sino que pueden cambiar en un sentido o en otro, según se modifique el curso de la enfermedad.

D. Pappagianis, Ch. E. Smith, M. T. Saito y G. S. Kobayashi, del Departamento de Bacteriología del Laboratorio Biológico Naval y de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de California, estudiaron la preparación y propiedades de un antígeno para la fijación del complemento a partir del micelio del **C. immitis**, siguiendo el siguiente método, encaminado a obtener antígenos de células libres de dicho micelio: este material fué suspendido en agua y lisado por adición de tolueno y encubado durante tres días a 37°. El producto del lisado se descubrió que era activo como antígeno para la prueba de fijación del complemento, relativamente, en altas diluciones con el suero provenientes de casos humanos de coccidioidomicosis; este lisado fué destituido de actividad anticomplementaria. La actividad de fijación del complemento fué detenida en la fracción no dializable del lisado, la cual contenía al rededor del 50% del polisacárido y en hidrolisis demostraba la presencia de substancia activa (amino ácidos) anhidria y reductora de azúcares.

Exámenes hemáticos. Hentz, Newton, Horsman, Conant y Hyman han llegado a aislar el hongo en la sangre de casos graves de coccidioidomicosis, pero por lo general es difícil descubrirlo; por tanto, los exámenes de sangre contribuyen, como es natural, no al conocimiento etiológico de la micosis, ya que los datos que se obtienen se encuentran en muchas otras enfermedades, pero sí a la apreciación de la intensidad de proceso infeccioso. En esta micosis se produce una anemia de tipo hipocrómico; en cuanto a la serie blanca, un paciente por largo tiempo

puede acusar leucocitosis moderada o una discreta leucopenia y una eosinofilia que oscila entre el 4 al 20%. Al principio de la enfermedad y en las formas cavitarias la eritrosedimentación es casi siempre normal, pero se eleva durante el curso de la enfermedad, sobre todo en las infecciones diseminadas y graves.

DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO.—Hemos tratado suficientemente en el capítulo VI; pero no olvidemos señalar que mientras no se decubran en las preparaciones histológicas las esférulas con sus endosporas, el diagnóstico histopatológico no es concluyente, puesto que el infiltrado leucocitario, las células gigantes, las formaciones micósicas redondas con apariencia de estar rodeadas de doble membrana, se encuentran también en la blastomycosis norteamericana, y la estructura histopatológica, con formaciones micósicas redondas dentro o fuera de las células gigantes, se observa, por otra parte, en la blastomycosis sudamericana.

DIAGNOSTICO TERAPEUTICO.—Cuando estudiemos el tratamiento veremos las drogas que nos sirven para establecer el diagnóstico terapéutico de la enfermedad.

CAPITULO VIII

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Consideraremos: 1º de la forma pulmonar primaria; 2º de las formas diseminadas, y 3º de las formas cutáneas.

A.—DE LA COCCIDIOIDOMICOSIS PULMONAR PRIMARIA.

Se establecerá con las siguientes enfermedades:

1º—**Con una infección gripal.** Sólo la cutireacción y la precipinoreacción positivas, la aparición de los eritemas nudosos o multiformes y el hallazgo del **C. immitis** en los esputos y las respectivas comprobaciones micológicas nos permite determinar la naturaleza del proceso infeccioso en el sentido de la coccidioidomycosis.

2º—**Con las neumonías bacteriana y viral.** Es fundamental practicarse los exámenes directos, los cultivos desde el punto de vista bacteriano y micótico y las pruebas de diagnóstico para inclinarnos a la etiología neumocócica y coccidioidomycótica. La aparición de los eritemas nos hará clínicamente establecer el diagnóstico a favor de esta última. El tratamiento de ensayo, después de tomar el material para los exámenes de laboratorio, es muy importante: el proceso bacteriano cede a los antibióticos y quimioterápicos usuales; en cambio la infección coccidioidal sólo mejora y cura con la anfotericina B. La neumonía viral constituye un problema de diagnóstico; pero son las pruebas y los exámenes de laboratorio los que aportan datos para su diferenciación.

3º—**Bronconeumonía.** Los fundamentos clínicos, las pruebas de diagnóstico, los exámenes de laboratorio, las inoculaciones, el tratamiento y los datos radiológicos servirán para determinar la naturaleza etiológica de dicho proceso.

4º—**Con los abscesos pulmonares.** Los abscesos de origen bacteriano pueden confundirse con los de origen coccidioidomícico; en estos casos se practicarán con detenimiento: los exámenes de laboratorio, las pruebas de diagnóstico dadas a conocer para el reconocimiento de la micosis; los cultivos y los tratamientos de ensayo son bastante útiles. La confusión ocurre sobre todo con los abscesos amibianos primarios del pulmón; en éstos casos, a los datos anteriores hay que sumar la investigación de las amebas en los esputos y el tratamiento de ensayo, empleando la emetina y la anfotericina B.

5º—**Con la tuberculosis pulmonar.** Los escalofríos, la temperatura, la anorexia, la tos espontánea y dolorosa, la expectoración mucosa o mucosanguinolenta y no raras veces hemotoica, la adenitis hilar o mediastínica, la eritrosedimentación acelerada y los datos radiológicos son comunes a las dos enfermedades. Vimos ya que al examen histopatológico las lesiones coccidioidomícicas presentaban un paralelismo sorprendente con las de origen tuberculoso; existe sólo la diferencia de que, mientras en la tuberculosis principian y se asientan de preferencia las lesiones en los vértices, en la micosis se hace en la parte media o inferior de los pulmones. Por tanto, con cuadros clínicos, radiológicos y con una base histopatológica casi idénticos, estamos obligados a practicar todos los exámenes de laboratorio, las inoculaciones de los esputos, las pruebas de diagnóstico indicadas para cada una de estas dos enfermedades, etc. para poder determinar su naturaleza etiológica.

6º—**Con la histoplasmosis.** Esta enfermedad micósica en sus localizaciones profundas casi siempre se inicia comprometiendo los pulmones y dando una sintomatología bien parecida con la coccidioidomycosis primaria pulmonar; inclusive en la histoplasmosis se presentan los dolores articulares y pueden los tests cutáneos dar resultados positivos por cruzamiento. En estos casos

estamos también obligados a realizar las pruebas, los exámenes de laboratorio, las inoculaciones y especialmente las investigaciones micológicas más detenidas.

7°—**Con otras micosis profundas.** En la América del Sur, inclusive en el Ecuador, tenemos la criptococosis, la blastomicosis sudamericana y las moniliasis, sobre todo a **Candida tropicalis**, que en sus localizaciones pulmonares dan un cuadro clínico muy parecido al de la enfermedad que nos ocupa. En estos casos, las pruebas de diagnóstico y los exámenes micológicos deben ser cuidadosamente practicados. El diagnóstico terapéutico no permiten diferenciarlas, puesto que todas estas micosis ceden a la anfotericina B; difiere con la blastomicosis sudamericana en que ésta responde a la sulfadiazina y la coccidioidomicosis no.

8°—**Con la toxoplasmosis.** Esta parasitosis puede en el adulto revestir, entre sus diferentes tipos clínicos, la forma de neumonitis atípica primaria, que se manifiesta con fiebre, tos, expectoración mucosa y erupción cutánea máculo-papulosa; aún más, las radiografías pueden dar imágenes de tipo neumónico, calcificaciones y adenitis hiliar y mediastínica. En estos casos se impone practicarse los tests cutáneos correspondientes, las pruebas de fijación del complemento, los exámenes de los esputos y las inoculaciones experimentales.

9°—**Con los tumores broncopulmonares.** Cuando la micosis se presenta bajo la forma tumoral (**coccidioidoma**), debe establecerse el diagnóstico diferencial con el carcinoma broncogénico y con los tumores benignos y malignos de localización pulmonar; ya hemos indicado que al examen radiológico en la coccidioidomicosis se descubren con frecuencia imágenes que pueden hacer pensar en la presencia de lesiones tumorales. Se hacen imprescindibles, por consiguiente, los exámenes de los esputos, las pruebas de diagnóstico, las inoculaciones y las investigaciones micológicas y citológicas de los esputos, del lavado bronquial o de las biopsias y también de los derrames pleurales, en caso de existir. Sería imperdonable que a un enfermo con un coccidioidoma pulmonar se le deje morir pensando que se trata de un tumor maligno.

B.—DE LA COCCIDIOIDOMICOSIS DISEMINADA. Estas formas de infección coccidioidomycóticas ofrecen verdaderos problemas clínicos, que es necesario encontrarse advertidos para no incurrir en errores de diagnóstico. Especialmente debemos diferenciarla de las siguientes enfermedades:

1º—**Tuberculosis generalizada.** El cuadro pulmonar cada vez más grave, las elevaciones térmicas, la tos persistente y dolorosa, la expectoración abundante y de aspecto mucopurulento o francamente hemotoico, las lesiones óseas y articulares, los síntomas meníngeos, la caquexia, la sudoración profusa, la eritrosedimentación cada vez más acelerada, la anemia, etc. que se encuentra en la coccidioidomicosis diseminada, hacen que se la confunda casi siempre con la tuberculosis generalizada. No es extraño que aún en la mesa de autopsia y a los exámenes histopatológicos de los cadáveres, se confunda una enfermedad con otra, si tenemos en cuenta el sorprendente paralelismo que existe en las lesiones de ambas enfermedades. De ahí que se aconseja, en estos casos, recurrir a todos los métodos posibles de diagnóstico para evitar lamentables equivocaciones que, como es natural, repercuten en la familia y en la sociedad.

2º—**Histoplasmosis y otras micosis profundas.** La histoplasmosis, como también la blastomicosis, la criptococosis, la moniliasis y la esporotricosis, cuando se propagan en todo el organismo, son capaces de ocasionar cuadros infecciosos semejantes a los de la coccidioidomicosis diseminada; pues, la temperatura bastante elevada e irregular, los sudores profusos, los trastornos broncopulmonares, la hepatomegalia, la adenitis, la eritrosedimentación acelerada, las erupciones cutáneas y a veces las imágenes radiológicas son un denominador común de estas infecciones, cuando se difunden en el organismo enfermo. En estos casos los exámenes micológicos especiales, las pruebas de diagnóstico, las inoculaciones indicadas para cada enfermedad decidirán de la naturaleza etiológica de la infección micótica. La histopatología no aporta datos concluyentes, y en muchas de ellas, ni los ensayos terapéuticos.

3º—**La brucelosis.** Cuando la coccidioidomycosis diseminada no llega a comprometer los tegumentos, puede simular una brucelosis y sobre todo una enfermedad de Bang; la hipertermia prolongada e irregular, los sudores profusos, la hepatomegalia, las lesiones óseas y articulares, la adenitis generalizada, el cuadro hemático nada estable ni característico y a veces hasta los síntomas meníngeos que observamos en una y en otra enfermedad, no descartan la posibilidad de confundirlas clínicamente. El diagnóstico diferencial se hará apelando a las pruebas de precipitación, a los tests cutáneos, a los cultivos hemáticos y de los esputos, a los ensayos terapéuticos, etc.

4º—**Coccidiosis.** En el capítulo I, al tratar de la Historia de la Coccidioidomycosis, vimos que Stiles en 1.896 dió al germen de esta enfermedad el nombre de **Coccidioides** por semejarse a las **Coccidias**. Sabemos por otra parte que las Coccidias son parásitos que producen en el hombre lesiones del intestino y del hígado; la coccidiosis hepática da procesos inflamatorios, supurativos y degenerativos de la víscera y adherencias con los órganos vecinos, etc. ocasionando siempre la muerte del enfermo, cuando clínicamente no ha sido diagnosticado. En la coccidioidomycosis diseminada podemos también encontrar localizaciones de la enfermedad en el hígado, dando un cuadro clínico, anatómico e histopatológico muy semejante a lo que observamos en la coccidiosis hepática (Figs. 34 y 35). De ésto se deduce que cuando existen localizaciones hepáticas en las dos parasitosis, es posible incurrir en errores de diagnóstico. En la literatura médica nacional, por ejemplo, existe una publicación sobre coccidioidomycosis en la cual aún se confunde lamentablemente su agente etiológico coccidioides, designándole con los nombres de "Coccidium Immitis", "Coccidias", etc.

5º—**Enfermedades tumorales.** La enfermedad de Hodgkin, cuando reviste las formas, mediastínica, tifoidea, ósea y aguda, es capaz de dar clínicamente lugar a confusiones con la coccidioidomycosis generalizada; además de los síntomas de orden general, en las dos enfermedades tenemos la eosinofilia, la eritrosedi-

mentación acelerada, la adenitis generalizada, la caquexia y la evolución del proceso morboso cada vez más grave.

El linfosarcoma debe figurar entre las enfermedades tumorales que da algunos síntomas semejantes a los de la micosis que nos ocupa.

El examen citológico de la pulpa ganglionar, el estudio histopatológico de las biopsias, las pruebas de diagnóstico empleadas en la coccidioidomicosis, los cultivos positivos o negativos, darán mucha luz en el diagnóstico.

C.—COCCIDIOIDOMICOSIS CUTANEA. Las siguientes enfermedades pueden dar margen a equivocaciones:

1º—**La blastomicosis sudamericana.** Hemos dicho ya que al principio se confundió mucho entre una y otra micosis; efectivamente, desde el punto de vista clínico es muy difícil diferenciarlas entre sí; ambas enfermedades son de tipo granulomatoso; las dos comprometen la piel y las mucosas nasales, bucofaríngeas y palpebrales; una y otra provocan adenitis superficial y la ulceración de los ganglios comprometidos; al examen histopatológico ambas dan lesiones idénticas y la presencia de esférulas fuera y dentro de las células gigantes, y todavía más, al examen del raspado de las lesiones cutáneas y ganglionares en ambas se encuentran elementos micóticos esferulares muy semejantes, existiendo la diferencia de que en la blastomicosis sudamericana dichos elementos tienen brotaciones externas y carecen de las endosporas; pero hemos señalado en páginas anteriores que, debido a la circunstancia de que en las esférulas del **C. immitis** a veces se adosan las esporas libres en la superficie externa, pueden presentarse en las preparaciones frescas y en los cortes histológicos de los tejidos enfermos, esférulas algo semejantes a las del **Paracoccidioides brasiliensis** (Figs. 31 y 32). En cuanto al diagnóstico diferencial terapéutico, se ha indicado ya al tratar del diagnóstico diferencial de la coccidioidomicosis primaria. Por consiguiente la diferenciación entre las dos enfermedades se hará por un examen micológico detenido, tanto de las preparaciones frescas como de los cultivos; tienen gran importancia los tests cu-

táneos, la precipitinoreacción y la prueba de fijación del complemento.

2°—**Histoplasmosis.** Esta enfermedad en sus localizaciones cutáneas y mucosas da lesiones ulcerativas de tipo granulomatoso; produce también la invasión y ulceración de los ganglios superficiales, amén de los síntomas generales; al examen histológico de las lesiones cutáneas y ganglionares de origen coccidioidomicótico es posible descubrir grandes células cargadas de corpúsculos que dan la impresión de células parasitadas por histoplasmas (Fig. 33). Ante cuadros clínicos bastante semejantes, el diagnóstico diferencial se hará por los exámenes micológicos, las pruebas cutáneas, las reacciones de fijación del complemento y por las inoculaciones experimentales.

3°—**Esporotricosis.** Las infecciones coccidioidales que se inician en la piel, sabemos que en su mayor parte dan linfangitis, linfadenitis y lesiones ulcerativas en las regiones comprometidas; ahora bien, las lesiones ulcerativas de la esporotricosis son igualmente de tipo granulomatoso, y al examen histopatológico presentan también células gigantes y gran infiltración leucocitaria. Las investigaciones micológicas, las pruebas de diagnóstico, los ensayos terapéuticos, etc. empleados en cada una de estas enfermedades esclarecerán el problema.

4°—**Tuberculosis cutánea.** De las diferentes formas clínicas de la tuberculosis cutánea la escrofuloderma es la que puede ocasionar confusiones con la forma escrofulodérmica de la coccidioidomicosis cutánea. El aspecto clínico es muy semejante; pues, en ambas encontramos ulceraciones en superficie, abscesos en la periferia y adenitis superficial; al examen histopatológico en ambas enfermedades observamos células gigantes; pero en la micosis se ven esférulas dentro y fuera de dichas células. Para el diagnóstico diferencial es necesario poner en juego todos los medios de investigación etiológica aconsejados para cada una de estas enfermedades.

5°—**Leishmaniasis tegumentaria.** Las formas ulcerativas graves, la tuberculoides y las linfadeníticas de esta flagelosis pueden dar margen a confusiones con las formas similares de la

ALGUNOS ASPECTOS PROBLEMATICOS DEL EXAMEN MICROSCOPICO
DE LA COCCIDIOIDOMICOSIS

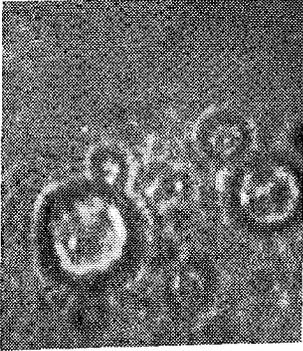


Fig. 31.—Esporas de *C. immitis* adosadas a la superficie externa de las esférulas, dando la falsa imagen de esférulas de *Paracoccidioides brasiliensis*.

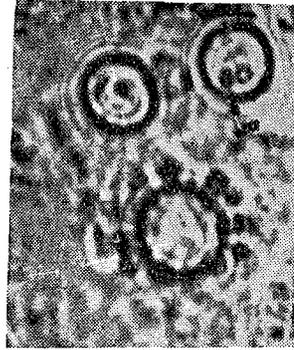


Fig. 32.—Otro aspecto semejante al de la fig. 31. Pero es necesario fijarse bien la presencia en el preparado de esférulas con endosporas.



Fig. 33.—Corte histológico de una lesión ganglionar coccidioidal, en la cual se puede observar la presencia de una gran célula cargada de esporas, pero que da la impresión de tratarse de una célula parasitada por *Histoplasma capsulatum*.

COCCIDIOIDOMICOSIS

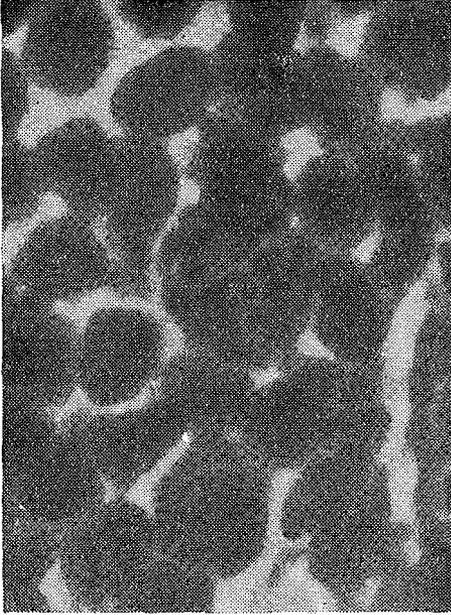


Fig. 34.—Corte histológico de la misma lesión ganglionar en la cual se aprecia, en cambio, una célula con endosporas, pero que da la impresión de un pseudoquistes de *Toxoplasma gondii*.



Fig. 35.—Un oocisto de *Coccidia* en el parenquima hepático, de un caso de coccidiosis hepática humana reportado en Quito por L. A. León y F. Guerrero.

COCCIDIOIDOMICOSIS

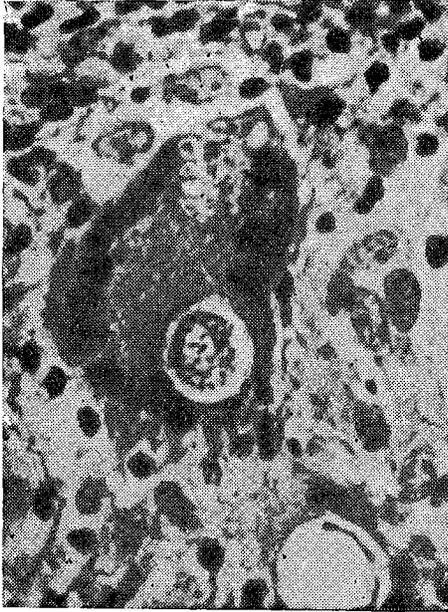


Fig. 36.— Célula gigante englobando dos esporangios de *Coccidioides immitis*, uno maduro, situado en la parte superior, y otro joven, situado en la parte inferior; este último se parece mucho a la coccidia de la figura precedente.

coccidioidomicosis cutánea. El examen histopatológico de la piel en la leishmaniasis de varios meses de evolución pone de manifiesto la presencia de células gigantes; por consiguiente no es difícil confundir una enfermedad con otra. Los exámenes de laboratorio, los cultivos, inoculaciones experimentales, las pruebas de diagnóstico, etc. indicadas en cada enfermedad servirán para diferenciarlas.

6°—**Tumores cutáneos.** Son especialmente los tumores malignos de la piel, tales como los carcinomas basocelulares y espinocelulares y los sarcomas los que pueden confundirse con las formas graves y virulentas del granuloma coccidioidal. En estos casos recurriremos a los exámenes histopatológicos correspondientes y a todas las pruebas de diagnóstico y análisis de laboratorio empleados en la determinación etiológica de la micosis coccidioidal. Un experimentado histopatólogo de Quito, al caso de las Figs. 18 y 19 le diagnosticó como un "sarcoma a células redondas"; pero la presencia de esférulas en el raspado de las lesiones, los cultivos y la presencia de esférulas dentro y fuera de las células gigantes en los cortes histológicos, permitió el diagnóstico de coccidioidomicosis.

CAPITULO IX

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

TRATAMIENTO.— Robert A. Stewart aconseja los siguientes métodos terapéuticos en el granuloma coccidioidal, que nos limitaremos a dar un extracto de dichos métodos.

1º—**Terapéutica de sostén general.**— Igual que en la tuberculosis, en las formas generalizadas: reposo en cama, dieta con alto contenido calórico, etc.

2º—**Determinación de las diluciones de coccidioidina.** Después de verificar varias pruebas cutáneas por diluciones al 1/1000, se selecciona la dilución más alta que dé la prueba cutánea positiva para usarla en el siguiente tratamiento.

3º—**Coccidioidoterapia.** Se inyecta coccidioidina por vía endovenosa 2 o 3 veces a la semana; se principia por una inyección de 0,01 c. c. de la reacción más alta que haya dado resultado positivo; se eleva cuidadosamente la dosis de 0,01 c. c. hasta que alcance el nivel de tolerancia, lo cual ocurre entre 0,03 y 0,05 de coccidioidina sin diluir.

4º—**Acido benzoico.** Se le administra por vía oral durante la vigilia; la dosis inicial es la de 0,1 gr. cada cuatro horas; esta dosis se mantiene aproximadamente una semana, al cabo de la cual se eleva a 1,5 gr. cada cuatro horas; la dosis se va subiendo hasta nivel de tolerancia.

Sin embargo dicho autor escépticamente dice: "Ningún tipo de quimio-terapia es de valor en el tratamiento de cualquiera de las dos formas, diseminada o primaria".

Se han ensayado, además, las diamidas aromáticas, la isoniazida y el tratamiento con el etil vanillato, con resultados nada halagadores.

Newcomer y colaboradores han ensayado el **Nystatin** o **Micostatin** por vía bucal, intramuscular y endovenosa. Como resultado de los ensayos, encontraron que la vía endovenosa parece ser la más satisfactoria; pero pudieron constatar que la primera preparación endovenosa llegó a producir una reacción parecida a la de Herxheimer, tromboflebitis y finalmente, esclerosis de las venas; las posteriores preparaciones han sido menos irritantes. Sin sentar conclusiones definitivas, los autores consideran al Nystatin como una droga provista de valor terapéutico en el tratamiento de la coccidioidomycosis humana.

Hasta 1.955 la curación de esta micosis era un grave problema sin solución. Más, después de los ensayos experimentales con la anfotericina B en ratones y en seres humanos se ha llegado a la dosificación exacta de este antibiótico, con resultados curativos sorprendentes en casos de coccidioidomycosis humana, como podemos testificar por nuestra propia experiencia al curar rápida y radicalmente al paciente de las figuras 23 y 24, quien llegó a tal estado de gravedad, que su muerte era casi segura.

Anfotericina B Squibb o Fungizón. La anfotericina B es un antibiótico aislado en 1.956 por Gold, Stout, Pagano y Donovick a partir de una especie de **Streptomyces** obtenido del suelo en las orillas del Río Orinoco, en Venezuela. Los primeros ensayos terapéuticos los realizó Sternberg en la coccidioidomycosis experimental del ratón; luego se hicieron los ensayos en seres humanos atacados por la coccidioidomycosis, obteniendo siempre la curación de los enfermos. En 1.956 se empleó suspensiones de la sustancia por vía endovenosa; se hizo las pruebas correspondientes para la dosificación de la droga, quedando establecidos los resultados beneficiosos de este antibiótico.

Los Laboratorios Squibb elebaron la anfotericina B bajo el nombre de Fungizón; el producto se presenta en forma de un polvo estéril, liofilizado, de color amarillo, cuya administración se le hace por vía endovenosa disuelta, en dextrosa inyecta-

ble F. E. U. al 5%. Según el prospecto cada frasco contiene 50 miligramos de actividad de anfotericina B en combinación con una cantidad aproximada de 41 miligrs. de disoxicolato de sodio con fosfato sódico como amortiguador. Del prospecto tomemos algunos datos de mayor importancia.

Dosis y administración: 1°—Preparación de la solución: "La preparación hidrosoluble de anfotericina B se suministra en forma de un polvo estéril, en frascos que contienen 50 mg. de actividad de anfotericina B. Se recomienda inyectar 10 c. c. de Dextrosa Inyectable F. E. U. al 5% en el frasco y agitarlo vigorosamente hasta obtener una solución clara. Cada c.c. de la solución suministra entonces 5 mg. de actividad de anfotericina B. Luego pueden extraerse con una jeringa cantidades calculadas de actividad de anfotericina B y hacer nuevas diluciones con Dextrosa Inyectable F. E. U. al 5% hasta obtener una concentración óptima de 1 mg. por cada 10 c. c.

"Precaución: no debe usarse solución salina para preparar la solución de Fungizón puesto que causa la precipitación del antibiótico disuelto". "Nota: el polvo seco o la solución recién preparada deben conservarse, cuando no se los usa, fuera de la luz y a temperaturas de refrigeración (4°C.) En estas condiciones, el polvo permanece estable por 6 meses y la **solución recién preparada** por 24 horas. Las soluciones pueden también conservarse por 24 horas a la temperatura ambiente, pero se los debe desechar si no se las usa inmediatamente después de este período".

"2.—Inyección de la Solución: Deben usarse únicamente las soluciones claras, exentas de partículas visibles. Las infusiones intravenosas deben **administrarse lentamente,, en un período aproximado de 6 horas**, durante el cual se debe vigilar al enfermo muy de cerca en búsqueda de manifestaciones tóxicas. En la mayoría de los casos la infusión lenta produce escasas reacciones secundarias de naturaleza tóxica".

"3.—Posología: Se recomienda administrar una dosis inicial de 0,25 mg. de actividad de anfotericina B por kg. de peso, por vía intravenosa. Esta dosis debe incrementarse gradualmente hasta llegar a un margen comprendido entre 0,5 a 1 mg. por kg.

Parece que la dosis óptima es de 1 mg. por kg. de peso, diario, intravenosamente. No obstante, puesto que la tolerancia individual a la administración intravenosa de Fungizón varía de modo considerable, se han empleado dosis de 0,5 a 0,75 mg. diarios por kg. con buenos efectos. **Se debe administrar la máxima dosis posible, dentro de este margen, que no cause reacción tóxica. Se ha identificado el antibiótico en la sangre 24 horas después de una infusión de 1 mg. kg.; su excreción por vía renal parece ser escasa**".

"En ciertas circunstancias se recomienda aumentar la dosis diaria por encima de 1 mg. kg. hasta un nivel que no sobrepase 1,5 mg. kg.; esta dosis puede ser valiosa cuando se la administra en días alternos siempre y cuando no aparezcan síntomas tóxicos, aumento del nitrógeno no proteico o de la úrea en la sangre. El incremento de la dosis diaria por encima de 1 mg. kg. puede no acelerar siempre la respuesta clínica, usualmente lenta de las infecciones micóticas profundas al antibiótico".

"Precaución: **es peligroso administrar por vía intravenosa dosis diarias que exceden 1,5 mg. kg. de peso**".

"Cuando se pone de manifiesto la mejoría clínica del enfermo durante el tratamiento intravenoso diario, se puede administrar el antibiótico en días alternos. Al fin de evitar el escalofrío y la fiebre excesivos cuando se interrumpe la terapéutica para reinstituírsele después de **1 semana o más**, se recomienda nueva-

mente una dosis inicial diaria de 0,25 mg. que debe luego aumentar gradualmente hasta llegar a un nivel óptimo".

"4.—Duración del Tratamiento: La duración del tratamiento depende de la naturaleza de la infección y no se la ha determinado claramente hasta ahora si bien se ha obtenido una significativa respuesta clínica al cabo de 4 a 8 semanas de tratamiento. Los períodos más cortos de tratamiento pueden dar como resultado una respuesta clínica limitada, aún la recaída. A los pacientes a quienes se administra fungizón por un período extenso se les debe someter, a intervalos adecuados, a estudios de las funciones hepáticas, renal y de la médula ósea".

Hemos ofrecido una síntesis del tratamiento con Fungizón, en vista de que este antibiótico es reciente y no se le encuentra todavía en nuestro mercado. Para el tratamiento del caso de las Figs. 21 y 22, la droga se solicitó a la Agencia en Panamá de los Laboratorios Squibb, y gracias a la valiosa donación de un buen lote de frascos que recibió el autor, por medio de la Agencia en Quito, se pudo llevar a feliz término el tratamiento de este grave caso de coccidioidomicosis cutánea, que estaba condenado a morir, si no huiera dispuesto de este maravilloso antibiótico. El tratamiento del caso, por haber el autor solicitado el internamiento del enfermito en el Hospital San Juan de Dios de esta ciudad, se hizo con la colaboración del médico del servicio, doctor Ernesto Cabiedes y del interno, señor G. Santillán. Los magníficos resultados pueden apreciarse en las fotos del enfermito tomadas a raíz del tratamiento (Figs. 36 y 37).

PROFILAXIS.— La prevención de esta terrible enfermedad constituye hasta el momento actual uno de los más serios problemas de salud pública. Si bien se conocen las vías de acceso de las esporas del hongo al organismo y la presencia del **C. immitis** en el suelo de las comarcas endémicas, la ciencia médica se encuentra incapaz de adoptar medidas que impidan la infección humana. Ch. E. Smith y colaboradores creen que la vacunación, que pueda conferir una inmunidad duradera, sería ideal; pero en su técnica de preparación radica la solución del problema. Se indicó ya que la coccidioidina por vía intradérmica e intraperitoneal tiene la propiedad de no inducir a la sensibilización de los animales sanos y de los seres humanos, si bien por vía endovenosa tiene efectos curativos evidentes. Por consiguiente, lo ideal sería obtener vacuna a partir de las formas parasitarias del hongo. Mientras la ciencia no llegue a proporcionarnos la vacuna preventiva, el tratamiento de los casos humanos y de los animales atacados de coccidioidomicosis, en sus diferentes formas, constituye la única medida profiláctica en Salud Pública. Por tanto, el conocimiento y divulgación de esta micosis, como también las encuestas epidemiológicas y el diagnóstico de todos los casos ata-

cados por esta enfermedad, contribuiría a solucionar en algo este gran problema de Salubridad.

OBSERVACIONES

CASO Nº 1 (Fig. 20). N. N., varón de 12 años de edad, raza blanca, escolar, procedente de la parroquia de Cevallos, Prov. de Tungurahua. Ingresa al hospital San Juan de Dios en enero de 1.953, Sala Luis Espejo.

Antecedentes patológicos: Aproximadamente hace unos tres años le apareció en la parte anterior de la muñeca del antebrazo izquierdo un nódulo que se le ulceró; luego se le fueron presentando nódulos subcutáneos y lesiones de la piel en el codo, axila y cuello del mismo lado. Los padres le sometieron a varios tratamientos caseros sin conseguir mejoría. En estas condiciones resuelven traerle a Quito e internarle en el Hospital San Juan de Dios. En el Servicio se le diagnostica escrofuloderma y se le hace los tratamientos correspondientes: estreptomina, vitaminas, calcio, etc. y localmente se le aplica sulfas, sin resultados curativos. Por cuanto el paciente había permanecido durante una corta temporada en un clima tropical, un año antes de su enfermedad, se sospecha también en una afección de los trópicos; con tal motivo el interno solicitó mi colaboración.

Examen. El enfermito, a primera vista daba, efectivamente, la impresión de tratarse de un caso de escrofuloderma; pero los resultados negativos de la cutireacción a la tuberculina, de los exámenes radiológicos del aparato respiratorio practicados en LEA, como también de los exámenes hematológicos y la poca eficacia del tratamiento, que constaban en la historia clínica, exigían nuevas investigaciones. El estado general del niño era satisfactorio; no se descubría nada de anormal en sus aparatos, digestivo, respiratorio, urogenital, circulatorio, endocrino, ni nervioso; acusaba sí varias lesiones ulcerativas y costrosas y lesiones circinadas a lo largo del brazo izquierdo, en la axila, cuello

y región submaxilar del mismo lado; la exploración de los ganglios epitrocLEAR, axilares y cervicales ponía de manifiesto una notable hipertrofia de estos órganos. En la sospecha de una leishmaniasis forma tuberosa y ganglionar se procedió a practicar el raspado de la lesión de la muñeca, que era la más profunda; el resultado fué negativo para Leishmania; en cambio el examen microscópico directo de dicho raspado reveló la presencia de típicas esférulas de **C. immitis**; el cultivo en el medio de Sabouraud dió lugar al desarrollo de colonias e hifas características. Por cuanto los padres no habiendo apreciado mayor mejoría de su hijo durante varios meses, resolvieron llevarlo, sin permitirnos hacer los demás exámenes y los ensayos terapéuticos del caso, ni conocer la evolución posterior de la enfermedad.

CASO Nº 2. (Fig. 18 y 19). F. R., hombre, de 26 años, mastizo, agricultor, residente y procedente de San Miguel de Salcedo, Prov. de Cotopaxi. Ingresa al Hospital San Juan de Dios, Sala San José, el 19 de Septiembre de 1.953. Historia Clínica Nº 721.

Antecedentes. Hace unos 6 meses le brotó un pequeño nódulo o granito en la parte media del labio superior, por debajo del subtabique; luego a su alrededor apareció un halo congestivo; el nódulo no tardó en ulcerarse, siendo la úlcera resultante pruriginosa y dolorosa; dicha lesión fué aumentando de tamaño y presentando sus bordes tumefactos y el fondo, un aspecto granulomatoso. Al cabo de unos dos meses el proceso destruyó la porción inferior del subtabique, el lóbulo nasal y gran parte de la ternilla izquierda. En estas condiciones el paciente resuelve venir a Quito e ingresar al Hospital San Juan de Dios, Sala de San Juan. El Interno del Servicio me pone al corriente sobre este enfermo. El examen externo reveló las lesiones antedichas (Fig. 18); al examen microscópico directo de la úlcera del subtabique se descubrió la presencia de numerosas esférulas de **C. immitis**; el cultivo en el medio de Sabouread dió nacimiento a colonias e hifas características. Los exámenes de sangre acusaron una ligera leucocitosis con polinucleasis; las reacciones de

Wassermann, Kahn y Meinicke se comportaron negativas. Se inicia el tratamiento con sulfadiazina, sin resultado alguno. En este estado, cuando se intentó hacer una biopsia para el examen histopatológico, el enfermo huye del hospital. Al cabo de cuatro meses, (19 de Septiembre de 1.955) vuelve a ingresar al mencionado nosocomio. Historia clínica N° 721. En esta historia clínica, elaborada por el Interno de entonces, Sr. Guillermo Vasco, reza lo siguiente: "El paciente ingresa al servicio con destrucción de las regiones nasal, geniana, orbicular, del labio superior e inferior debido a una infección micótica, de acuerdo al diagnóstico realizado mediante cultivo por el Prof. Dr. Luis León. La porción afectada presenta granulaciones de distinto tamaño, sangrantes a pequeños contactos; el fondo lleno de pus; olor completamente desagradable; los bordes se hallan infiltrados y hay un edema que circunscribe la lesión y que tiene aproximadamente unos 15 cm. de diámetro. Al examen histopatológico realizado en el "Eugenio Espejo" se obtiene como resultado un Sarcoma. Antes de instituirle un tratamiento de fondo el paciente huye". El aspecto era impresionante; pues, el proceso ulcerativo con caracter virulento había destruido totalmente las regiones arriba indicadas, además, gran parte de las mejillas, la porción nasal y el mentón; existía gran edema del resto de las mejillas, de los párpados, de la frente y del cuello (Fig. 19). El paciente también presentaba disfonía, disfagia, accesos de tos, insomnio, enflaquecimiento, gran postración y alzas térmicas. El examen histopatológico de la biopsia practicado en el Hospital "Eugenio Espejo", según se ha indicado ya, dió como resultado "sarcoma a elementos redondos". En cambio, al examen microscópico directo del raspado de uno de los bordes de la lesión, el autor volvió a descubrir abundantes esférulas (Figs. 3 y 4) y uno que otro esporangio de **C. immitis**. El cultivo en el medio de Sabouraud permitió el desarrollo de dicho hongo. Como tratamiento, a lo mucho se llegó a aplicarle sulfas por vía oral y localmente. El enfermo huye a los siete días, sin que se haya podido conocer su paradero en Quito y en su lugar de origen, por más averiguaciones que se hizo. Este es uno de los tantos casos en los cuales la ignorancia, la resistencia

a los exámenes repetidos, el temor a presentarse frente a grupos de médicos y estudiantes, etc. son obstáculos, a veces insalvables, para que se pueda realizar una correcta y completa observación médica y emprender en un tratamiento, cuando es posible.

CASO Nº 3. J. T. de 13 años de edad, escolar, raza india, procedente y residente de Taxourco, cantón Rumiñahui, Valle de los Chillos. Ingresa el 2 de Diciembre de 1.958 al Hospital San Juan de Dios, Sala San Juan. Historia Clínica Nº 1254.

Antecedentes. Hace unos seis meses, sin causa aparente, dicen los padres que se le presentó en el borde del maxilar inferior, lado derecho, un pequeño nódulo duro y doloroso; dicha lesión creció y a los tres meses los padres del enfermito le hicieron abrir con un facultativo de Sangolquí; el corte dió salida de un líquido serosanguinolento y a vestigios de pus; le administran antibióticos, sin resultado favorable. Al mes de esta intervención quirúrgica le apareció nódulos en el cuello, región supraclavicular izquierda, en las regiones pre y retroauriculares, en las axilas (Figs. 21 y 22), adenitis de los ganglios epitrocleares e inguinales; además el enfermito acusaba enflaquecimiento, astenia y gran dolor de las lesiones ulcerativas; éstas daban la impresión de que se había formado a partir de los ganglios inflamados, hipertrofiados y ulcerados; su evolución y aspecto nos hizo inmediatamente sospechar en una micosis profunda. En el **Laboratorio de Parasitología y Medicina Tropical** particular del autor se tomó material de los bordes de una de las lesiones para los exámenes bacteriológicos, parasitológicos y citológicos, y, sangre para los exámenes hematológicos y serológicos. El examen microscópico directo reveló la presencia de escasos esporangios y abundantes esférulas, unas, de tamaño pequeño y de doble contorno, con una masa protoplasmática central, y otras, de mayor tamaño, con endosporas (Figuras 5 y 6). El examen bacteriológico acusó la presencia de numerosos estafilococos, y el examen citológico mediante coloración con May Grunwal-Giemsa, numerosos leucocitos, piocitos, células epitelia-

les y elementos esferulares aislados y en agrupaciones. Se sentó el diagnóstico de **Coccidioídomicosis cutánea y ganglionar**, en vías de diseminación. Se tomó material para los correspondientes cultivos. Luego, con autorización de los padres, se solicitó el ingreso al Hospital San Juan de Dios, con el correspondiente diagnóstico. Se le internó y se procedió a practicar los exámenes complementarios: Examen hematológico: hematíes 4'120.000 x mmc. leucocitos: 8.250 x mmc.; hemograma: jóvenes, 0; cayados, 5; segmentados, 63; eosinófilos, 9; linfocitos, 13; monocitos, 10. Dosificación de hemoglobina, 10,50 grs. %; velocidad de sedimentación (Westergreen), 92 y 111.—**Examen coprológico**: presencia de huevos de *Ascaris lumbricoides* (+). **Examen de orinas**: nada de anormal. **Baciloscopia**: negativa. Examen radioscópico de los pulmones y cutireacción a la tuberculina: Negativos (Practicados por LEA (x)). **Examen histopatológico** de las biopsias de uno de los ganglios (practicado por Solca) (xx): "probable coccidioídomicosis". Cutireacción a la coccidioídina con antígeno, gentilmente proporcionado por el Dr. J. Mackinnon, del Instituto de Higiene de Montevideo, Positiva (++). Por cuanto los Médicos del Hospital, de LEA y de SOLCA, por sólo el aspecto clínico, se inclinaron al diagnóstico de una tuberculosis, se tuvo mucho cuidado de realizar los correspondientes exámenes para el diagnóstico de tal enfermedad, siempre con resultados negativos.

Tratamiento. En el servicio hospitalario, a cargo del doctor Ernesto Cabiedes, se administró, del 2 al 17 de Diciembre, 0,50 grs. diarios de estreptomycin; inyecciones de extracto hepático, sedantes y 3 tabletas diarias de isoniazida; el autor, por no disponer todavía de Amfotericina B., aconsejó el tratamiento del ácido benzoico, de acuerdo con las normas dadas por R.A. Stewart, pero como el paciente presentó intolerancia, el médico del servicio volvió a administrarle, del 23 al 30 de Diciembre, estreptomycin, isoniazida y además penicilina y complejo B; del 31 de Diciembre

(x).—LEA: Liga Ecuatoriana Antituberculosa. (xx), SOLCA Sociedad de Lucha contra el Cáncer.

al 9 de Febrero se le dió 4 tabletas diarias de diamezoí. Durante este tiempo un médico extraño al servicio ensayó inyecciones intradérmicas de coccidioidina, y de otras drogas, sin fundamento ni resultado alguno. Pues, el enfermo con estos tratamientos, en lugar de mejorar, fué cada día agravándose más, hasta que el 9 de Febrero se encontró en el siguiente estado: las úlceras del cuello se habían agrandado y profundizado tanto que pusieron al descubierto los grandes vasos y nervios del cuello; las lesiones de las axilas habían aumentado de tamaño; se habían presentado ulceraciones en los labios, encías, región palatina, amígdalas y faringe; hubo gran edema de la cara, de la nuca y del tórax; aparecieron nódulos en el abdomen y en los brazos; los ganglios epitrocleares e inguinales aumentaron de tamaño y se volvieron más blandos y dolorosos; el enfermito tuvo, además, accesos de tos gran anorexia, disfonía y disfagia; la astenia, el insomnio, los intensos dolores de las lesiones cutáneas, la elevación térmica hicieron sombrío el pronóstico del enfermo, esperándose su desenlace fatal de un día a otro. En este estado, habiéndole llegado al autor desde Panamá la Amfotericina B Squibb, de inmediato se procedió, en el Servicio, a la administración de esta droga (x) suspendiéndola en Amigen, a fin de utilizar los efectos estimulantes de este producto, sujetándonos en lo demás a las normas establecidas en el prospecto publicado por los Laboratorios Squibb, para su empleo. Los resultados benéficos no se dejaron esperar: el enfermo, como por un milagro, fué recuperando su vitalidad; las heridas fueron disminuyendo en profundidad y extensión; el insomnio, los accesos de tos, la anorexia, los edemas de la cara de la nuca y del tórax, la disfagia y disfonía y todos los demás síntomas de la enfermedad fueron desapareciendo a medida que progresaba el tratamiento. Al cabo de un mes 12 días de la me-

(x1)—El autor agradece a la Agencia Squibb de Panamá por haberle proporcionado gratuitamente la dosis necesaria de Fungizón para este tratamiento; agradece también al médico del servicio hospitalario doctor Ernesto Cabiedes y al Interno señor Guido Santillán por haber prestado su incondicional colaboración.

COCCIDIOIDOMICOSIS
RESULTADOS DEL TRATAMIENTO CON FUNGIZON

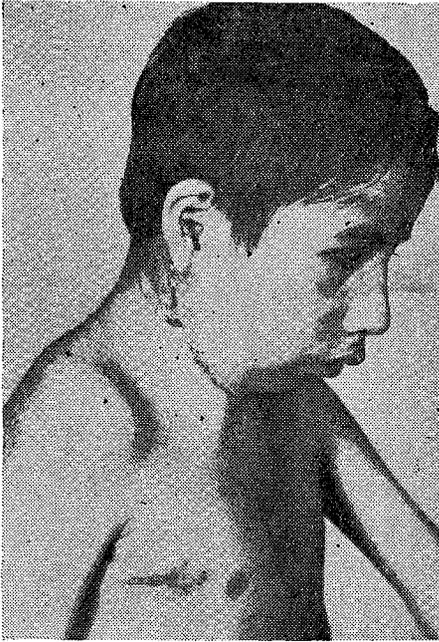


Fig. 37.—Granuloma coccidio-
idal tratado exitosamente con
Fungizón, cuyo enfermo estuvo
desahuciado por todos los médi-
cos del servicio h6spitalario. Las
lesiones cut4neas al curarse han
dejado cicatrices retr4ctiles y de-
formantes. Comp4rese con los
estados del enfermo en los figu-
ras 21, 22, 23 y 24.

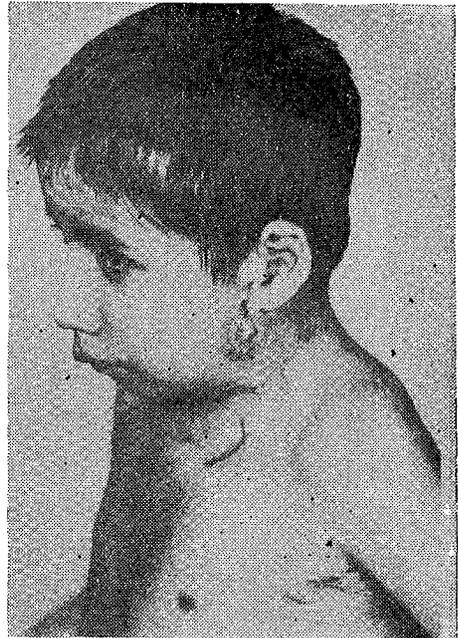


Fig. 38.—El mismo caso ob-
servado por el lado izquierdo. Al
cabo de un mes de tratamiento la
curaci6n fu6 radical; el estado
general mejor6 simult4neamente.

dicación con la amfotericina B Squibb en amígen, el enfermito se encontró fuera de peligro. El 7 de Abril se le dió de alta, quedándole sólo en los sitios correspondientes a lo que fueron lesiones ulcerativas, extensas cicatrices retráctiles y deformantes (Figs. 36 y 37). Posteriormente, él ha venido desde el Valle de los Chillos para el control periódico por parte del autor. No se registró recidivas y sus cicatrices han tendido cada vez a disminuir y desaparecer. El estado físico y mental del niño ha denotado que ésta víctima de la infección coccidioidomycótica, que llegó casi al umbral de la muerte, se ha salvado tan sólo gracias a los efectos curativos y milagrosos de la Amfotericina B Squibb, o Fun-gizón.

RESUMEN

Acerca de la coccidioidomycosis en el Ecuador, desde 1.946 se han tenido datos breves, incompletos y aún dudosos; el autor mediante el presente trabajo declara categóricamente que esta micosis existe en el país. A la vez que da a conocer los principales conceptos de la enfermedad, de acuerdo con el avance de la ciencia, hace el reportaje y estudio de tres casos procedentes de las provincias de Pichincha, Cotopaxi y Tungurahua; plantea las probabilidades de que esta grave dolencia se halle extendida a lo largo de la Región Interandina, sobre todo en los valles, ya que éstos ofrecen condiciones óptimas para el desarrollo del hongo y de la enfermedad. En esta monografía el autor, ilustrándola con fotos y microfotos originales, hace: el estudio clínico de los tres casos de granuloma coccidiódico; los exámenes microscópicos de las esférulas y esporangios en el raspado de las lesiones; los cultivos y descripción de las colonias del **C. immitis**; el estudio histopatológico de las biopsias de la piel y de los ganglios; la comprobación de uno de ellos también mediante el test cutáneo, y el tratamiento a base de la Amfotericina B, con magníficos resultados. La malignidad de la micosis en un indio y en un mestizo induce a sospechar que esta enfermedad en la República del Ecuador, y probablemente en todos los países de la América Inter-

tropical, es muy virulenta, y que, posiblemente, se le esté confundiendo: con la tuberculosis pulmonar, cutánea y generalizada; con otras micosis profundas; con los tumores malignos del aparato respiratorio y de los tegumentos, y con otras enfermedades de los huesos, articulaciones y de la piel. El autor llama la atención sobre la conveniencia de continuar tanto en el Ecuador como en los demás países de la América Intertropical, las investigaciones de esta enfermedad, de gran trascendencia médica y sanitaria.

BIBLIOGRAFIA

- ASH, J. E. and SPITZ, S.—Pathology of Tropical Diseases. An Atlas. pp.—153-154 y 173-176. Ed. W. B. Saunders Company.— Philadelphia and London, 1.945.
- BRUMPT., E.—Précis de Parasitologie. Tome II, pp. 1990-1998 VI Ed. Masson et Cie. editeurs. Paris, 1.949.
- CAMPINS, H. SCHARYJ, M. y GLUCK VERA.—**Coccidioidomycosis (Enfermedad de Posadas)**. Su comprobación en Venezuela, Arch.—Venezolanos de Patolg. Trop. y Parasitg. Méd. Vol. 1, 2, 215-233. Caracas, 1.949.
- CAMPINS, H.—**Coccidioidomycosis pulmonar**. Rev. de San. y Asist. Social. Vol. XVIII, Nos. 162, pp. 177-184. Caracas, 1.953.
- CAMPINS, H.—**Coccidioidomycosis** Un Nuevo Problema de Salud Pública en Venezuela. Rev. de San. y Asist. Social. Vol. XV, Nos. 1-2, pp. 1-8. Caracas, 1.950.
- CLEVE, E. A.—**Coccidioidomycosis residual**. Arch. Méd. Panameños. Vol. 5, Nº 3, pp. 207-218. Panamá, 1.956.
- CONANT, N., MARTIN, D. S. SMITH, D. T. y COIABS.—Manual de Micología Médica. Trad. por el doctor G. Pittaluga. pp. 67-94. M. V. Fresneda Editor. La Habana, 1.948.
- GONZALEZ OCHOA A.—**Las Enfermedades por Hongos en México**. Rev. del Inst. de Salub. y Enfes. Trop. Vol. XV, Nº 3, pp.— 143-144. México, D. F. 1.955.
- JOYEUX, CH.—Précis de Medicine Coloniale. 3ª Ed. pp. 392-394. Masson et Cie. Ed. Paris, 1.944.
- MACKINNON, J. E.—**El Granuloma Coccidióidico en América del Sur**. Anales del Inst. de Hig. de Montevideo. Vol. II, Nº 1 pp. 74-84. Montevideo. 1.948.
- NEGRONI, P. y NEGRONI, BRIZ DE.—**Estudios sobre el Cocci-**

- dioides immitis.** Rixford y Gilchrist. Rev. Arg. de Dermatología. pp. 264-266. Buenos Aires, 1.948.
- NEGRONI, P.—Micosis Cutáneas y Viscerales. pp. 117-118. Lib. y Ed. "El Ateneo". Buenos Aires, 1.944.
- NIÑO, F. L. y FERRADA URZUA, L.—**Contribución al estudio de la Endemia de Coccidioidomicosis en la República Argentina.**— Vol. XXXVII, Nº 48. pp. 2920-2928. Buenos Aires, 1.950.
- NIÑO, F. L. Micología y Micopatología Médica. pp. 293-318. Ed. Cajica. Buenos Aires, 1960.
- NIÑO, F. L.—**Consideraciones sobre algunas micosis de interés Médico-Quirúrgico.** Separata del Bol. del Inst. de Clínica Quirúrgica. Buenos Aires, 1947.
- NIÑO, F. L.—**Hallazgo de una pieza anatómica. Su importancia en la Historia de la Psorospermiosis o Granuloma Coccidióidico.** Bol. de Clínica Quirúrgica. T. XXVI, Nº 188. Buenos Aires, 1.950.
- NIÑO, F. L.—**Las Micosis en sus Localizaciones Nasobucofaríngeas Observadas en nuestro medio.** La Prensa Médica Argentina. Vol. XXXVIII, Nº 46, pp. 2984-2996. Buenos Aires, 1.951.
- PEREZ REYES, R. y LARRE, M. A.—**Primer caso de Coccidioidomicosis en el Estado de Michoacán, México.** Rev. de Patg. y Med. Trop. Vol. III, Nº 3, pp. 125-128. México, D. F., 1.951.
- RIETH, HANS.—**A Classification of Mycoses and their Causative Organisms.** Clinical Excerpts. Bayer. Vol. XX, 4, pp. 79-86. Leverkusen (Germany), 1.958.
- RIOS MOZO, M.—Las Micosis Broncopulmonares. pp. 90-100. Inst. de Inv. Méd. y Clín. de la Univ. de Madrid. Madrid, 1.953.
- RUBINSTEIN, P.—Micosis Broncopulmonares. pp. 309-340. Ed. Beta, Buenos Aires, 1.954.
- SIMONS R. D. G.—PH. Dermatología Tropical y Micología Médica, Vol. II, pp. 1109-1119. Prensa Médica Mexicana. México 1.959.
- SQUIBB E. R. & SONS. **Micosis Sistemáticas.** Mem. Med. Squibb. Nº 14, pp. 10-14. New York, N. Y.
- SQUIBB.—Nuevo Tratamiento Específico para las Infecciones Mucocólicas Diseminadas. Fungizón. Squibb. Información Técnica. (S. a.).
- STRONG, R.—Stitt's Diagnosis. Prevention and Treatment of

- Tropical Diseases. 6ª Ed. Vol. II, pp. 1152-1154. The Blakiston Company. Philadelphia. 1.943.
- VARIOS.—Therapy of Fungus Diseases. An International Symposium. Ed. by Thomas H. Sternberg and Victor D. Newcomer. pp. 260-267. Little Brown and Company. Boston, 1.955 .
- VARIOS.— Proceedings of Symposium on Coccidioidomycosis. Atlanta, Georgia, 1.957.
- VAUCEL, M.—Médecine Tropicale. Vol. II, pp. 1587-1592. Editions Médicales Flammarion. Paris, 1.952.
- WILSON, J. W.—Clinical and Immunologic Aspects of Fungous Diseases. pp. 3-76. Springfield. Illinois. U. S. A., 1.957.

BIBLIOGRAFIA NACIONAL

- DAVALOS, R.—Cutireacciones a la Histoplasmina y Coccidioidina en LEA.—(Información suministrada por el señor doctor Leopoldo Arcos. Quito, 1.959).
- LASSO MENESES, S.—**Coccidioidomycosis en el Ecuador.** Bol. de la Federación Méd. del Ecuador. Año XIII, Nº 55, pp. 3-12. Quito, 1.953.
Rev. de la Confederación Médica Panamericana.— Vol. 1, Nº 1 pp. 30-38. La Habana, 1.954.
- LEON, L. A.—**Diagnóstico Microscópico de las Enfermedades Tropicales de América.** Primera Parte. Rev. Méd. del Hosp. General. Vol. IX, Nº 1. p. 17. México, 1.946.
- LEON, L. A.—Las Acropatías Infecciosas en la América Ecuatorial. Rev. "El Médico de Colombia y el Ecuador". Año 3, Nº 9, p. 10. México, 1.959.
El Día Médico. Año XXXI Nº 78 p. 2122. Buenos Aires. 1959
Gaceta Médica, Vol. XIV, Nº 2, p. 174. Guayaquil, 1.959.
- RODRIGUEZ J. D.—**Revisión de las Micosis Profundas en el Ecuador,** Rev. Ecuat. de Hig. y Med. Trop. Vol. 15, Nº 4 p. 183. Guayaquil, 1.958.