

Evolución de los conocimientos sobre aspectos clínico-epidemiológicos de la Coccidioidomycosis en las Américas

R. NEGRONI

Centro de Micología, Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Paraguay 2155, p 11 (1121) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: E-mail: ricnegroni@hotmail.com

RESUMEN

La coccidioidomycosis es una micosis sistémica endémica exclusiva de América, producida por dos especies de hongos dimorfos del género *Coccidioides*: *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*. En este artículo se presenta una revisión histórica de la evolución de los conocimientos sobre la coccidioidomycosis en varios países del continente americano. La mayor parte de los hallazgos epidemiológicos, patogénicos, clínicos y terapéuticos se realizaron en los EE. UU. La enfermedad fue descubierta a fines del siglo XIX en la Argentina por Alejandro Posadas. En las últimas dos décadas, el nordeste brasileño se sumó a las áreas endémicas de esta micosis. Varios países de la región como México, Guatemala, Honduras, Venezuela y la Argentina llevaron a cabo estudios epidemiológicos que permitieron una mejor caracterización de las áreas endémicas y de la clínica de esta infección fúngica.

Palabras clave: coccidioidomycosis, epidemiología, historia, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*

ABSTRACT

Historical evolution of some clinical and epidemiological knowledge of coccidioidomycosis in the Americas. Coccidioidomycosis is a systemic endemic mycosis caused by two dimorphic fungi of the *Coccidioides* genus: *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii*. This fungal infection is only endemic in the American Continent. The majority of the epidemiological, pathogenic, clinical, mycological and therapeutical findings were obtained in the U.S.A. Coccidioidomycosis was discovered in Argentina, at the end of the XIXth century by Alejandro Posadas. In the last two decades, a new endemic zone was found in the northeast of Brazil. Several countries of the region such as Mexico, Guatemala, Honduras, Venezuela and Argentina have performed epidemiological studies which allowed a better knowledge of the endemic areas and of the clinical characteristics of this mycosis.

Key words: coccidioidomycosis, epidemiology, history, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*

INTRODUCCIÓN

La coccidioidomycosis es una micosis sistémica endémica exclusiva del continente americano, producida por dos hongos dimorfos del género *Coccidioides*: *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*. La fase saprobia de estos microorganismos se desarrolla en la tierra de las áreas endémicas y la infección de los seres humanos, así como de varias especies de animales, se produce por vía inhalatoria.

La evolución clínica de estas infecciones es sumamente variable y depende de la carga infectante (cantidad de esporos inhalados) y de la capacidad de la respuesta inmune mediada por células T CD₄⁺ del huésped, para generar una respuesta de citoquinas de tipo Th₁ que controle la infección. La mayor parte de las infecciones son asintomáticas o subclínicas, pero los casos clínicos progresivos, que representan el 1 a 2/1000 de las infecciones, pueden llegar a originar procesos graves de evolu-

ción fatal. La importancia de esta micosis como problema de salud pública no es igual en toda la región; la zona más afectada es el sudoeste de los Estados Unidos y el noroeste de México, que es también la región endémica más densamente poblada.

En este artículo se hará mención a aquellos trabajos científicos que fueron verdaderos mojones en el conocimiento de esta infección fúngica y que abarcaron no sólo el conocimiento clínico de la enfermedad y su agente etiológico, sino también su epidemiología, los procedimientos de diagnóstico y los tratamientos empleados en esta afección.

EVOLUCIÓN DE LOS CONOCIMIENTOS EN LOS DISTINTOS PAÍSES DE AMÉRICA

Estados Unidos

Yoas Furtado-Silveira fue un inmigrante de las islas Azores que en 1886 se radicó en el Valle de San Joa-

quín (California, EE. UU.), en la localidad de Modesto, para trabajar en una granja. Después de un tiempo, Furtado-Silveira notó una lesión nodular en el cuello y su salud comenzó a deteriorarse. Por este motivo se trasladó a San Francisco, donde trabajó en los muelles del puerto. Como su enfermedad continuó progresando, fue atendido en el Cooper Medical College por el Dr. Emmett Rixford y en la Universidad Johns Hopkins por el Dr. T. C. Gilchrist. Ambos profesionales estudiaron las lesiones del paciente y llegaron a la conclusión de que se trataba de una infección producida por un protozoario. Le efectuaron numerosos tratamientos locales que no alteraron el curso progresivo y grave de la afección, hasta que Furtado-Silveira murió el 31 de enero de 1895.

Poco tiempo después, José Texeira Pereira, otro inmigrante de las islas Azores radicado en el Valle de San Joaquín, fue atendido en el Hospital St. Mary's de San Francisco por lesiones cutáneas y un cuadro de deterioro del estado de salud general. La biopsia cutánea que se le practicó fue estudiada también por Rixford y Gilchrist, quienes comprobaron los mismos hallazgos que en el caso de Furtado-Silveira. Estos médicos comunicaron ambas observaciones, atribuyeron la enfermedad a un protozoario, vecino de los coccidios, al cual llamaron *C. immitis*, que significa parecido al coccidio y no leve, debido a la virulencia demostrada (15). El Dr. Welch de la Universidad Johns Hopkins puso en duda que el microorganismo fuese un protozoario y Montgomery encontró que todos los intentos de cultivos presentaban un moho blanquecino, que fue descartado como un contaminante (15).

William Ophüls, quien fue el primer Profesor de tiempo integral de Patología y Bacteriología del Cooper Medical College, consideró importante estudiar el moho blanquecino que desarrollaba en los cultivos que le mostraron sus ayudantes, Herbert Moffit y May Ash. Estos cultivos habían sido obtenidos de las lesiones de un tercer inmigrante azoriano del Valle de San Joaquín que había muerto de la infección el 6 de febrero de 1900. Mediante la inoculación experimental de estos cultivos en cobayos, estos investigadores demostraron la naturaleza fúngica del agente causal de la coccidioidomicosis y fueron capaces de satisfacer los postulados de Koch (56, 57).

En los cinco años siguientes, Ophüls propuso que la puerta de entrada de la infección era pulmonar, comprobó la formación de hifas a partir de esferas de *Coccidioides* y concluyó, mediante sus estudios histopatológicos, que los endosporos de las esferas tenían un importante papel quimiotáctico para los leucocitos polimorfonucleares. Ophüls registró la evolución de los 11 casos de esta micosis conocidos hasta 1908, de los cuales 9 habían muerto, uno tenía aún la enfermedad progresiva y el restante debió sufrir la amputación de un pie. Creó el nombre de "granuloma coccidioidal" para referir-

se a las formas progresivas de esta micosis, a la cual consideró como una afección casi siempre fatal (58).

En 1932 Stewart y Meyer aislaron del suelo *C. immitis*; las muestras de tierra habían sido obtenidas de un refugio ubicado en una granja en la que habían muerto cuatro granjeros de origen filipino como consecuencia de una coccidioidomicosis grave (77). En esa época, el número de inmigrantes que se establecieron en el Valle de San Joaquín había crecido, y había numerosos casos de una enfermedad respiratoria y autolimitada conocida luego como fiebre del Valle de San Joaquín (*San Joaquín Valley fever*). Esta afección se acompañaba frecuentemente de neumonía y eritema nudoso. Como algunos casos se presentaban también con eosinofilia, la Dra. Myrnie Gifford, asistente del Jefe del Departamento de Salud del condado de Kern, en el sud de California, comenzó a estudiar esta afección y su posible vinculación con la ascaridiasis. Sin embargo, el Dr. Ernest Dickson, de la Universidad Stanford le pidió su cooperación para estudiar algunos casos en que la neumonía había precedido a la presentación del granuloma coccidioidal. Registraron un total de 15 casos, de los cuales tres habían presentado eritema nudoso. En el período 1935-1936 examinaron 6 enfermos más con estas características y comprobaron que todos ellos presentaban una prueba cutánea de hipersensibilidad retardada fuertemente positiva frente a un antígeno obtenido del hongo. Al año siguiente comunicaron una encuesta con intradermorreacción de coccidioidina en 60 trabajadores, inmigrantes radicados en el condado de Kern. Al mismo tiempo describieron una incidencia estacional de esta infección y comprobaron una mayor gravedad en las razas no blancas (17, 25).

El 28 de agosto de 1929, un estudiante de medicina de la Universidad Stanford que trabajaba en el laboratorio de Dickson abrió una placa de Petri que contenía un cultivo viejo de *C. immitis* e inhaló una nube de esporos. Este estudiante, llamado Harold Chape, presentó una neumonía con eritema nudoso, semejante a la observada en los trabajadores del Valle de San Joaquín, y luego de una convalecencia prolongada se recuperó sin secuelas. Su lugar en el laboratorio de Dickson fue ocupado por Charles Smith, quien fue enviado a Toronto a estudiar Salud Pública con una beca de la Fundación Rockefeller. Luego volvió a la Universidad Stanford y en 1937 emprendió un estudio sistemático de la epidemiología de la coccidioidomicosis en San Joaquín, con fondos provistos por la Fundación Rosemberg. Cada semana estaba 3 ó 4 días en el Valle de San Joaquín, allí practicaba pruebas cutáneas con coccidioidina y observaba a los enfermos. Recorría los condados del valle con un automóvil Ford provisto por la Universidad, al que él había apodado "the flying chlamyospore". En un lapso de 18 meses observó más de 400 pacientes que presentaron eritema nudoso o multiforme acompañado de pruebas cutáneas positivas frente a la coccidioidina. Además,

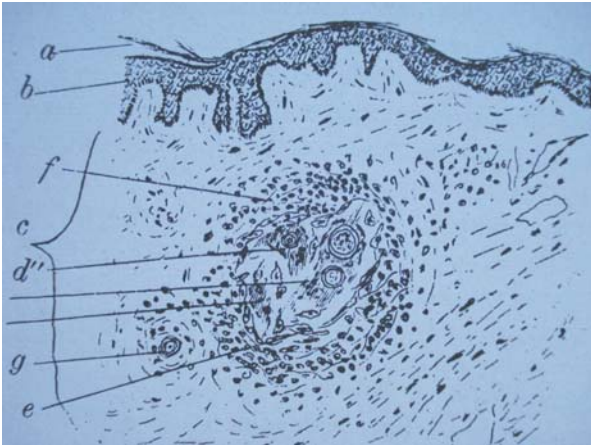


Figura 1. Diseño en cámara clara efectuado por Alejandro Posadas de un examen histopatológico de piel del paciente Domingo Ezcurra. En la dermis profunda se observa un granuloma epitelioides con una esfera de *Coccidioides*.

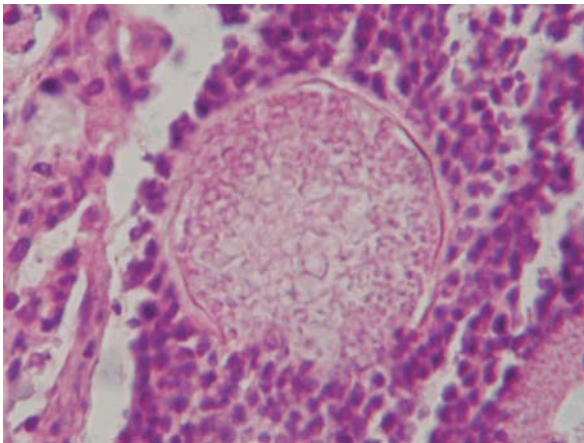


Figura 2. Esfera de *Coccidioides posadasii*, estudio histopatológico de una infección experimental en rata, hematoxilina-eosina, 400X.

pudo establecer el período de incubación de la infección y su incidencia estacional, también desarrolló una prueba serológica con coccidioidina que fue usada a lo largo de muchos años. Durante la Segunda Guerra Mundial, Smith continuó sus estudios sobre coccidioidomycosis como consultor de la Secretaría de Guerra. Tuvo la oportunidad de documentar, mediante estudios clínicos e inmunológicos, 39.500 infecciones por *C. immitis* en los campos de aviación situados en el sur de California; asimismo demostró la utilidad de las pruebas cutáneas y serológicas con coccidioidina, el espectro clínico de la enfermedad, la predisposición racial de los descendientes de africanos y filipinos a presentar formas clínicas más graves y el valor pronóstico de la intradermorreacción con coccidioidina (73, 74).

Dos discípulos de Smith, Demosthenes Pappagianis y Hillel Levine, continuaron sus importantes estudios



Figura 3. Aspecto macroscópico de colonias de *Coccidioides posadasii*, forma micelial del paciente N. G. con coccidioidomycosis diseminada.

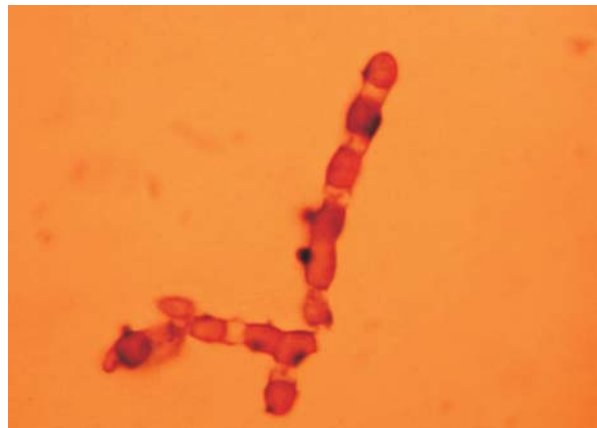


Figura 4. Examen microscópico del cultivo anterior, preparación por disociación en azul de lactofenol, 1000X.

epidemiológicos. Levine utilizó un antígeno de esferas de *Coccidioides* llamado esferulina en encuestas epidemiológicas realizadas en los EE. UU. y Méjico y también efectuó los primeros ensayos de vacunación preventiva (36, 37). Pappagianis, aún activo, perfeccionó los métodos serológicos de diagnóstico, realizó numerosos estudios epidemiológicos y demostró la existencia de coccidioidomycosis espontánea en mamíferos marinos de la costa de California (22, 59, 65).

En 1956, William Winn comprobó la utilidad de la anfotericina B en el tratamiento de esta micosis y entre 1956 y 1984 se llevaron a cabo cuatro simposios internacionales sobre coccidioidomicosis en los EE. UU., que fijaron la mayor parte de los conocimientos sobre esta enfermedad. En 1980 David Stevens, discípulo de Levine, publicó un libro en el que actualizaba las investigaciones realizadas a partir de 1958 (76).

En el sur de California, en especial en el condado de Kern, se observa el índice más alto de infección, con pruebas cutáneas positivas en el 50 al 90% de los habitantes aparentemente sanos de la zona. Hacia el norte de ese estado se registran índices más bajos de infección y fuera del estado de California la coccidioidomicosis es muy frecuente en Phoenix y Tucson (Arizona), en el oeste y sudoeste de Texas, y menos común en New Mexico, Utah y Nevada (18, 40, 60).

En 1977 se registró una gran epidemia de coccidioidomicosis en el sur de California, producida por una fuerte tormenta de viento, y entre 1991 y 1994 se comprobaron dos epidemias de gran magnitud en el mismo estado. La primera ocasionada por una prolongada sequía seguida de lluvias, al final del verano, y la segunda producida por el terremoto del Valle de San Fernando, el 17 de enero de 1994. Este último fenómeno natural produjo una nube de polvo rica en esporos, que se desprendió desde las montañas de Santa Susana e ingresó en el Valle de Simi; esto ocasionó centenares de infecciones sintomáticas (31, 75).

Entre 1987 y 1996 se estableció la relación entre la coccidioidomicosis y la infección por el VIH. La coccidioidomicosis fue considerada enfermedad definidora de SIDA: en el 41% de los casos fue la primera afección grave; el 65% de los pacientes presentó un proceso pulmonar difuso con patrón radiológico retículo-nodulillar y alta tasa de mortalidad; las pruebas cutáneas con coccidioidina fueron negativas en el 21% de los pacientes, la mayoría de estos enfermos presentaban recuentos de células CD₄ positivas inferiores a los 200/μl, y la supervivencia media fue de 2 meses (1, 2, 14, 84).

Durante la década pasada se comprobó un importante aumento de incidencia de coccidioidomicosis en Arizona (1, 14); se observó un caso de transmisión intrauterina (12) e infecciones en mamíferos marinos que vivían en libertad (22, 65). Además, se estudiaron 32 mujeres grávidas que contrajeron la micosis durante la epidemia de California (9). Este último estudio permitió concluir que la gravidez no empeora tanto el pronóstico de esta enfermedad como se suponía. También se comprobaron varias microepidemias en turistas que contrajeron la infección al visitar áreas endémicas y que presentaron los síntomas o evidencias serológicas de la infección fuera del área considerada endémica (13, 16, 26, 62, 85).

En un estudio sobre 905 casos observados en el condado de Kern, se identificaron los siguientes factores de

riesgo para las formas pulmonares y diseminadas: diabetes, tabaquismo, edad superior a los 60 años, raza negra, embarazo e ingresos anuales inferiores a los 15.000 dólares (70). El porcentaje de reactores positivos a la coccidioidina disminuyó durante los últimos 60 años en California (33).

En el año 2002, Fisher *et al.* (24) demostraron que las cepas no californianas de *Coccidioides* constituían una nueva especie denominada *C. posadasii*, con características genéticas propias. Ambas especies son morfológicamente idénticas y las enfermedades que causan no pueden distinguirse, ya que las diferencias observadas no son mayores que las variaciones regionales de cualquier enfermedad infecciosa. En general, los casos clínicos de California parecen más graves que los de otras regiones endémicas. Quizás la existencia de esta nueva especie justifique algunos hechos epidemiológicos poco claros, como la frecuente asociación entre coccidioidomicosis y SIDA en el estado de Arizona y su relativa rareza en California (1, 14).

Méjico

Los primeros casos de coccidioidomicosis en pacientes mejicanos residentes en Los Ángeles fueron comunicados por Cicero y Perrin en 1932. El primer caso documentado de coccidioidomicosis autóctono de Méjico fue estudiado por Madrid en 1946 (39). Este investigador también llevó a cabo una pequeña encuesta epidemiológica con pruebas cutáneas de coccidioidina en el Hospital de Hermosillo (Sonora), y demostró un 14% de positividad sobre 248 pruebas.

En 1944, González Ochoa y García (28) realizaron el primer estudio epidemiológico en los estados de Sonora y Baja California, en el que encontraron numerosas pruebas cutáneas positivas a la coccidioidina y observaron una relación entre las zonas endémicas de coccidioidomicosis y la presencia de una planta llamada *Larrea tridentata*. En otros estudios similares conducidos por Gluker, Fuentes Villalobos y Gómez del Campo (1950), Slim-Villegas y Aranda Reyes (1953), y Madrid y Contreras (1963) pudo comprobarse la existencia de un área endémica en el norte de Méjico, adyacente a la zona estadounidense en donde la coccidioidomicosis es observada con frecuencia (42, 78).

Entre 1961 y 1965, González-Ochoa llevó a cabo una investigación sistemática del área endémica de coccidioidomicosis en Méjico. El estudio incluyó más de 53 comunidades en todo el país y se realizaron más de un millón de intradermorreacciones con coccidioidina. Fueron reconocidas tres regiones endémicas: 1) la zona norte, en la frontera con los Estados Unidos, que presentó un gradiente descendente de positividad de oeste a este, 50% en Sonora y Baja California a 5 ó 10% en el sud de Tumulipas; 2) la zona del litoral del Pacífico, que hacia el norte es una prolongación de la parte oeste de la región anterior hasta el estado de Michoacan y reaparece

un poco más al sur, en el estado de Guerrero, después de dejar entre ambas una parte del litoral no endémica; y 3) la zona central, separada de la región norte por la Sierra Madre Oriental, donde la prevalencia de reacciones positivas a la coccidioidina decrece del noroeste al sudeste. La existencia de microrregiones endémicas en los valles tropicales de Colima, Michoacán y Guerrero fue reconocida por primera vez; esto se basó en una incidencia de reacciones positivas a la coccidioidina que varió entre el 10 y el 30%, y en la observación de casos autóctonos de coccidioidomicosis en niños (28).

González-Ochoa y Velasco-Castrejón registraron una primoinfección cutánea en 1976 (29), y Velasco-Castrejón *et al.* comprobaron la utilidad del factor de transferencia en el tratamiento de la coccidioidomicosis diseminada grave refractaria a la anfotericina B (79). En los años posteriores, Laniado-Laborín *et al.* (35); González-Benavidez (30); Padua y Gabriel *et al.* (61); y Mondragón-González *et al.* (44) observaron un aumento en la incidencia de coccidioidomicosis en todo el norte de Méjico, desde Tijuana hasta Nueva León, comprobado por pruebas cutáneas o serológicas.

Fuera del área endémica norteamericana, también se detectaron microepidemias de coccidioidomicosis sintomática entre personas que habían visitado Méjico con propósitos turísticos (8, 85).

Centroamérica

El primer caso centroamericano de coccidioidomicosis fue estudiado en Honduras por Castro y Trejos. Estos autores realizaron un estudio epidemiológico en el valle de Comayagua y comprobaron un índice de positividad del 15,7% sobre un total de 1.587 pruebas de coccidioidina. La incidencia de reacciones positivas crecía con la edad, desde el 2,6% en menores de 10 años hasta más del 50% en mayores de 40 años. Las personas que vivían en el pueblo de Comayagua presentaron el índice más elevado de positividad, 26% (42). Las características fitogeográficas de la zona fueron coincidentes con las de otras regiones endémicas: temperatura media anual de 24 °C, pluviometría anual de 30 pulgadas y vegetación xerófila (43).

Andrade llevó a cabo el primer estudio sobre coccidioidomicosis en Guatemala: realizó 1.200 intradermorreacciones con coccidioidina en la ciudad de Guatemala, donde observó un 0,5% de positividad. En 1960, Ferri y Correa presentaron los primeros casos guatemaltecos de coccidioidomicosis en perros y vacas, y Pérez y Rosales diagnosticaron el primer caso humano (43).

Como consecuencia de la observación de una infección sintomática en un soldado de 19 años que había estado durante tres semanas en el Valle de Motagua (Guatemala), Mayorga investigó la posible existencia de un área endémica en esa región. Los estudios fueron realizados en 1967 y 1970, y confirmaron la sospecha de Mayorga *et al.* Algunas zonas como Zacapa, Teculután,

Río Hondo y Gualán mostraron índices de positividad en la prueba cutánea con coccidioidina del 42%. En su último estudio Mayorga incluyó algunas zonas de Nicaragua, las que presentaron una proporción muy baja de pruebas positivas (42, 43). En 1959, Llerena comunicó la existencia de tres casos autóctonos de coccidioidomicosis en El Salvador (6). No han habido publicaciones centroamericanas sobre el tema en los últimos años.

Venezuela

En 1948, Campins, Schary y Gluck registraron el primer caso humano de coccidioidomicosis en Venezuela. Más tarde, Campins realizó dos encuestas epidemiológicas en los años 1949 y 1965, en ellas efectuó 11.500 pruebas cutáneas de coccidioidina y pudo demostrar la existencia de zonas endémicas en los estados de Lara, Falcón y Zulia, incluyendo algunas localidades como Aguada Grande (Lara), con una incidencia de pruebas positivas del 46% (10, 11).

Colombia

Sales-Sales publicó el primer caso humano autóctono de coccidioidomicosis en Colombia, en 1958 (71). El segundo caso fue comunicado por Robledo en 1965 (68) y en 1968 este investigador, en colaboración con otros, llevaron a cabo un estudio epidemiológico que demostró la existencia de un área endémica de coccidioidomicosis en la península Goajira, con baja prevalencia de infección (69). Esta región tiene características de un desierto tropical.

Ecuador

León comunicó la observación de tres casos autóctonos de coccidioidomicosis en Ecuador (34). Sin embargo, el material gráfico aportado por esta publicación deja dudas en cuanto a la certeza del diagnóstico.

Bolivia

Mackinnon publicó el único caso boliviano de coccidioidomicosis conocido hasta ahora (38). Sin embargo, como el paciente había estado en el Chaco paraguayo, es posible que hubiese adquirido allí la infección.

Brasil

El primer caso observado en Brasil fue estudiado por Gomes *et al.* en 1978 (32). El paciente procedía de Pirapiranga (Estado de Bahía) y sufría un proceso pulmonar crónico y progresivo. El segundo caso fue detectado un año después por Vianna *et al.* (80). Se trataba de un habitante del estado de Piauí que padecía un proceso pulmonar con nódulos, algunos calcificados, por lo que se sospechó que estaba curando espontáneamente.

En 1994, Wanke dio a conocer la primera microepidemia en el estado de Piauí, entre cazadores de armadillos (*Dasyus novencinctus*) (81). En 1999, Wanke *et al.* informaron la aparición de nuevos casos en el nor-

deste de Brasil y puntualizaron las características fitogeográficas y los factores de riesgo para adquirir coccidioidomocosis en esa zona (82).

Varias publicaciones presentaron casos clínicos de coccidioidomocosis originarios de Piauí, Ceará, Bahía y Maranhao (21, 72, 81, 82).

La situación epidemiológica de Brasil en la actualidad puede sintetizarse así: se han registrado 77 casos humanos en Piauí, 20 en Ceará, 5 en Maranhao y 2 en Bahía; las edades variaron entre 6 y 82 años, hubo neto predominio del sexo masculino. La mayor parte de los pacientes eran jóvenes y cazadores de armadillos, 4 casos correspondieron a cultivadores de mandioca, un enfermo era cavador de pozos y otro paciente adquirió la infección por actividades de recreación. Se han detectado 10 microepidemias en tres estados (Piauí 5, Ceará 4 y Maranhao 1), que produjeron en total 67 casos clínicos. La infección fue frecuente y grave entre los canes; en total se detectaron 38 perros con coccidioidomocosis, los que participaron en 8 epidemias junto a los casos humanos. Tuvieron un cuadro infeccioso grave con síntomas respiratorios y presentaron una tasa de mortalidad del 21%. *C. posadasii* fue aislado en muestras de tierra de Piauí (82) y también a partir de los órganos del 11,5% de los 26 armadillos capturados (21). El área endémica es semiárida, cálida, con vegetación de tipo cerrado o sabana, raras veces con palmeras, y la temperatura media anual es de 28 °C.

Desde el punto de vista clínico pudo fijarse el período de incubación en alrededor de 10 días. De los 82 casos observados en los estados de Piauí y Maranhao, todos tuvieron cuadro infeccioso y compromiso pulmonar, éste fue agudo en 67 pacientes y crónico en los restantes; se comprobaron localizaciones extrapulmonares en la piel (14 casos), las mucosas (3 casos), los huesos (2 casos), el sistema nervioso central (2 casos) y los ganglios (1 caso). Murieron 7 enfermos de los 82 registrados (tasa de mortalidad 8,5%). Ningún paciente era inmunocomprometido ni tenía antecedentes de enfermedades de importancia. La incidencia parece haber aumentado en los últimos años; entre 1999 y 2005 se registraron en Brasil 90 casos.

Paraguay

En 1950, Gómez estudió un foco endémico de coccidioidomocosis en el Paraguay (27). La investigación comenzó a raíz de haberse detectado dos casos de primoinfección sintomática en la zona del Chaco, situada en el noroeste del país. Esta región es desértica y estaba habitada entonces por aborígenes Guazuyangue y por empleados de una compañía norteamericana de petróleo. Pudo comprobarse que el 43,9% de los indígenas y el 50% de los empleados de la compañía petrolera eran reactores positivos a la coccidioidina, en tanto que en la ciudad de Asunción sólo comprobaron 0,9% de positividad en 2.133 pruebas cutáneas. No se han llevado a cabo nuevos estudios sobre coccidioidomocosis en Paraguay.

República Argentina

La historia de la coccidioidomocosis en la Argentina comenzó en 1892 en la Ciudad de Buenos Aires, cuando el Dr. Bengolea solicitó la realización de un estudio histopatológico de las lesiones cutáneas de un paciente que tenía el diagnóstico presuntivo de micosis fungoide. El estudio fue realizado por el estudiante de medicina Alejandro Posadas, en el laboratorio del Profesor Dr. Roberto Wernicke (3). El paciente se llamaba Domingo Ezcurra, era un soldado de caballería de 36 años que había prestado servicios en la línea de frontera de la provincia del Chaco. De acuerdo con la historia clínica escrita por Posadas, el paciente Ezcurra vivió en la zona norte de la provincia de La Pampa, en el sud de San Luis, en el centro y este de Santiago del Estero y en el oeste del Chaco; debe tenerse en cuenta que en aquella época los límites interprovinciales no eran los actuales. Su enfermedad había comenzado en 1889, cuando vivía en el Chaco, con una lesión cutánea en la mejilla derecha y su afección fue lentamente progresiva. En el momento de la realización del estudio histopatológico, Ezcurra estaba internado en el Hospital Rawson de Buenos Aires, que entonces era hospital militar. Lo que llamó la atención de Posadas fue la observación de un granuloma epiteliode con zonas de necrosis caseosa y la ausencia de bacilos ácido-alcohol-resistentes (3). No era infrecuente encontrar granulomas tuberculoides en los estudios histopatológicos de los pacientes del Dr. Bengolea, pero lo que más atrajo la atención de Posadas fue la presencia de unos parásitos esféricos, de aspecto quístico, con endosporos, a los que denominó "psorospermias" y los consideró protozoarios vecinos de los coccidios (3). Bajo la dirección del Profesor Wernicke, Posadas efectuó una meticulosa evaluación del caso clínico, de los aspectos histopatológicos de esta nueva infección, reprodujo experimentalmente la enfermedad en varias especies de animales e, inclusive, hizo intentos de cultivos. Estos estudios fueron publicados por Posadas en la Revista del Círculo Médico Argentino en 1892 (63), y más tarde en París (64); Wernicke los publicó en Alemania (83).

Domingo Ezcurra presentó una forma diseminada crónica de coccidioidomocosis, de la que finalmente falleció en 1898. Se realizó una autopsia completa y las piezas anatómicas fueron guardadas en el Instituto de Clínica Quirúrgica de la Facultad de Medicina de Buenos Aires, de donde fueron recuperadas en 1948 por el Profesor Dr. Flavio L. Niño (54).

Después del descubrimiento de la coccidioidomocosis, Alejandro Posadas completó sus estudios de Medicina en 1894 y presentó su tesis de doctorado titulada "Psorospermiosis infecciosa generalizada" (actualmente, coccidioidomocosis diseminada).

Entre los principales descubrimientos realizados por Posadas y Wernicke se cuentan la descripción de la respuesta inflamatoria semejante a la de la tuberculosis; las características morfológicas de la fase parasitaria, pare-

cidas a los quistes del género *Coccidia*, pero no idénticas; la observación de dos tipos de esferas, unas de aspecto quístico que se observaban en los huéspedes más resistentes a la infección y otras de aspecto proliferativo, con protosporos, que se encontraban en los huéspedes más susceptibles. Estos autores estudiaron detalladamente la coccidioidomycosis experimental utilizando monos, ratas, conejos, cobayos, perros y gatos. Fue tal la cantidad de animales empleados, que Posadas se disculpó por haber utilizado sólo 26 monos debido a la escasez de estos animales. Los monos fueron los animales más susceptibles tras ser inoculados por vía subcutánea con el macerado de una biopsia humana. Presentaron una forma diseminada aguda de infección, con graves lesiones pulmonares, que determinaba la muerte en 21 días. En las otras especies estudiadas se produjeron procesos crónicos, con lesiones cutáneas nodulares y adenopatías, que mostraban esferas de aspecto quístico en el interior de granulomas epitelioides cuando eran estudiadas histopatológicamente. Los animales de sangre fría fueron refractarios a la infección.

El material obtenido de las muestras cutáneas conservaba su capacidad infectante después de haber sido sometido a temperaturas de 80 °C durante pocos minutos, pero perdía dicha capacidad a 85 °C. Posadas sospechó que las lesiones cutáneas de Domingo Ezcurra no eran primarias, sino el resultado de la diseminación hematogena a partir de una víscera profunda, posiblemente el pulmón. Finalmente, estos autores intentaron obtener cultivos sembrando medios acuosos con granos de cereales, pero los cultivos obtenidos fueron sistemáticamente desechados debido al desarrollo de hongos. Este, quizás, fue el único error de esta notable investigación realizada a partir del primer caso mundial de coccidioidomycosis (3, 54).

Treinta y cinco años después de este descubrimiento, Mazza y Parodi (1929) publicaron el segundo caso argentino, cuya identificación fue inicialmente dudosa y luego confirmada por Floriano de Almeida, en 1932 (54).

A partir de 1948, Pablo Negróni y colaboradores iniciaron un esfuerzo sistemático para definir el área endémica de coccidioidomycosis en la Argentina. Estos investigadores estudiaron la forma micelial de *Coccidioides* y los hongos relacionados, y probaron la existencia de dos tipos de esferas cuya morfología estaba relacionada con los mecanismos defensivos del huésped, lo que confirmaba los hallazgos de Posadas (45, 47, 49, 51).

La primera encuesta con pruebas cutáneas de coccidioidina fue realizada en el norte de la Patagonia, después de la aparición de un nuevo caso clínico en esa área geográfica. Se estudiaron 2.065 niños de edades comprendidas entre 6 y 16 años, y se detectaron entre 7,5 y 10% de resultados positivos. Después de 15 días de estar en el área endémica, uno de los miembros del equipo que realizó el estudio, Consuelo Briz, mostró un

cuadro de primoinfección sintomática acompañado de la positividad de la prueba cutánea de coccidioidina (46). Tres años más tarde se llevó a cabo un nuevo estudio epidemiológico en las provincias de Tucumán y Santiago del Estero. Se estudiaron 2.213 niños de edades comprendidas entre los 6 y los 16 años, y se obtuvo 19,8% de reacciones positivas en Río Hondo y 17,7% en Coronel Borges (48). La última investigación epidemiológica llevada a cabo por este equipo se realizó en 1978 en la Provincia de Catamarca, situada en la parte noroeste de la Argentina. Este estudio incluyó 1.000 niños de 6 a 15 años, y se comprobó una incidencia media de reacciones positivas de 19%; el índice más alto de positividad se detectó en el departamento de Copayan (39,5%) y en la ciudad de Catamarca (22,2%). También observaron una elevada frecuencia de reacciones positivas a la histoplasmina, de entre 7,3 y 12,5%, que los autores atribuyeron a infecciones dobles, dado que la mayor parte de las personas con reacción positiva a la histoplasmina tenían gallineros en la casa. Este estudio fue completado con exámenes radiológicos y pruebas serológicas practicados en los niños con pruebas cutáneas positivas (50).

Niño y Ferrada Urzúa hicieron un estudio epidemiológico con coccidioidina intradérmica en pacientes internados en la Ciudad de Buenos Aires, fuera del área considerada endémica, y verificaron un índice muy bajo de reactores positivos (55).

El primer aislamiento de *Coccidioides* a partir de muestras de suelo de la República Argentina fue obtenido por Borghi y colaboradores en 1977 (7). Estos autores examinaron muestras de suelo del centro de la región endémica y consiguieron aislar este microorganismo de 13 muestras procedentes de la provincia de San Luis y de una de la provincia de La Rioja. El diagnóstico de la especie fúngica fue confirmado en todos los casos por la obtención de esferas *in vitro*, utilizando el método de Converse, y por la demostración de su acción patógena en el ratón.

En 1979, Bonardello y Guiñazú de Gagliardi (5) efectuaron un estudio epidemiológico con intradermorreacción de coccidioidina en la provincia de San Luis. Fueron estudiadas 1.262 personas y encontraron un índice de positividad global del 14,8%. El porcentaje más elevado fue detectado en Salinas del Bebedero (36%), seguida por Fraga (21,7%).

Masih *et al.*, en 1987, estudiaron la endemidad en la provincia de Córdoba y comprobaron que la mayor frecuencia de reactores positivos (34%) se encontraba en las localidades de Río Cuarto y Villa Dolores (41).

Pablo Negróni *et al.* estudiaron detalladamente la relación entre los resultados de las pruebas cutáneas y serológicas en la coccidioidomycosis experimental del cobayo y la presentación de los dos tipos de esferas de *Coccidioides*, que describieron como quísticas y proliferativas (51).

Durante las dos últimas décadas, el grupo integrado por el Centro de Micología de la Facultad de Medicina de Buenos Aires y el Hospital de Infecciosas "Francisco Javier Muñiz" desarrolló varias actividades de investigación. Se estudiaron modelos animales de coccidioidomicosis experimental en cobayos, ratones Rockland, ratas Wistar y hámsteres (20, 23, 53, 54). Estos modelos fueron utilizados con los siguientes propósitos: estudiar la eficacia terapéutica de nuevas drogas antifúngicas como el ketoconazol, el itraconazol y el fluconazol; detectar las alteraciones de la respuesta inmune producidas por la ciclofosfamida y verificar la cinética de las pruebas serológicas (26, 52, 53, 66). La ciclofosfamida produjo cambios muy llamativos en la respuesta inmune estudiada mediante el cuadro histopatológico, las pruebas de inmunodifusión y contrainmunolectroforesis, y las reacciones de hipersensibilidad específica mediante la técnica de tumefacción de la almohadilla plantar (66).

Elías Costa presentó su tesis de doctorado en 1998, en la que estudió un preparado antigénico de *Coccidioides* obtenido por lisis del micelio en agua destilada. Este reactivo presentó seis fracciones glucoproteicas de 14 a 67 kDa, de éstas las de 53 y 55 kDa fueron antigénicas. La capacidad de este antígeno fue probada mediante la tumefacción de la almohadilla plantar, reacciones serológicas de inmunodifusión en gel de agar, contrainmunolectroforesis en agarosa, fijación de complemento y prueba de ELISA para detectar anticuerpos. Estudió, además, las lesiones de las ratas Wistar producidas por la inoculación intracardiaca de artroconidias. Se observó la formación de granulomas en los pulmones, el hígado, el bazo, los riñones y el diafragma. Histopatológicamente, se comprobó que a partir de la primera semana se producía un granuloma epitelioides con fuerte tendencia a la caseosis, y que se presentaban infiltrados de neutrófilos cuando se liberaban los endosporos de las esferas. A partir de la tercera semana de evolución, el granuloma se tornaba compacto y aparecía la fibrosis colágena, lo que indicaba el paso a la cronicidad (20).

Se registraron, además, nuevos casos clínicos, con manifestaciones de primoinfección sintomática, formas pulmonares excavadas y formas diseminadas crónicas (4).

CONCLUSIONES

Después del descubrimiento de Posadas en la República Argentina, la mayoría de los conocimientos actuales sobre la coccidioidomicosis fueron adquiridos sobre la base de estudios desarrollados en los EE. UU. Entre 1930 y 1956 se comprobó la existencia de infecciones asintomáticas o leves que curan en forma espontánea y la presencia de la fase micelial del agente causal en la tierra; se desarrollaron modelos patogénicos en animales de experimentación; se delimitaron las áreas endémicas y se aplicó, por primera vez, un tratamiento capaz de controlar la coccidioidomicosis progresiva. En la segunda mitad del siglo XX se llevaron a cabo numerosos

estudios epidemiológicos con prueba cutánea de coccidioidina en todos los países del continente americano, los que permitieron la delimitación de las áreas endémicas. Estas investigaciones fueron particularmente extensas en Méjico. En nuestro país, las encuestas con coccidioidina se realizaron en los años 1949, 1952, 1978, 1979 y 1987, y permitieron comprobar que la pampa occidental seca y las zonas precordilleranas son zonas endémicas de esta micosis. En los últimos años, las migraciones de habitantes rurales a las ciudades, las obras de irrigación artificial y el reemplazo de caminos de tierra por rutas asfaltadas han hecho disminuir la incidencia de coccidioidomicosis. Paralelamente, se produjo un sorprendente aumento en la incidencia de histoplasmosis y criptococosis relacionado con la infección por el VIH y con los trasplantes de órganos. Estos hechos hicieron disminuir el interés por la coccidioidomicosis en nuestro país. Sin embargo, las contribuciones argentinas fueron importantes en el desarrollo de modelos experimentales de coccidioidomicosis en animales de laboratorio y en la producción de antígenos para pruebas cutáneas y serológicas. También contribuyeron al conocimiento de la influencia de drogas inmunodepresoras en la evolución de la enfermedad y su histopatología, así como en las reacciones serológicas y las pruebas cutáneas en ratas, cobayos y hámsteres.

Esta micosis endémica es actualmente motivo de preocupación en el nordeste brasileño, dado el notable aumento de casos detectados en esa región entre los cazadores de armadillos.

La única región donde la coccidioidomicosis es un problema de salud pública es el sudoeste de los EE. UU., en especial el estado de California, en donde se detectaron tres grandes epidemias: entre 1942 y 1945 (segunda guerra mundial), en 1977 por un tornado, en 1991 por una sequía pronunciada seguida de lluvias y en 1994 por el terremoto de San Fernando.

En las últimas décadas, la mayor parte de los estudios de investigación se dirigieron hacia el descubrimiento de nuevos antifúngicos útiles y a las aplicaciones de la biología molecular en la taxonomía, la epidemiología y las técnicas de diagnóstico. Uno de los hallazgos basados en estos últimos procedimientos es la existencia de dos especies del género *Coccidioides*, *C. immitis* (para las cepas californianas) y *C. posadasii* (para las restantes).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ampel NM, Mosley DG, England B, Vertz PD, Komatsu K, Hajjeh RA. Coccidioidomycosis in Arizona: increase in incidence from 1990 to 1995. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1528-30.
2. Ampel NM. Coccidioidomycosis. En: Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD, editors. *Clinical Mycology*. New York, Oxford. University Press, 2003, p. 311-27.
3. Arce J. Obras completas de Alejandro Posadas. Universidad de Buenos Aires, 1928.
4. Bava AJ, Negroni R, Arechavala A, Robles AM, Curzio D, Di Gioia P. Estudio de ocho casos de coccidioidomicosis

- en un Hospital de Buenos Aires. *Rev Iberoam Micol* 1999; 16: 111-3.
5. Bonardello NM, Guiñazú de Gagliardi C. Intradermoreacciones con coccidioidina en distintas poblaciones de la provincia de San Luis. *Sabouraudia* 1979; 17: 371-6.
 6. Borelli D. Prevalence of systemic mycoses in Latin America. Proceedings of the International Symposium on the Mycoses Washington D.C., PAHO 1970; 205: 28-38.
 7. Borghi AL, Rossi de Bennetti M, Corallini de Bracalenti BJ. *Coccidioides immitis*: su aislamiento de muestras de suelo de las provincias de San Luis y Mendoza. *Sabouraudia* 1977; 15: 51-7.
 8. Cairns L, Blythe D, Kao A, Pappagianis D, Kaufman L, Kobayashi J, *et al.* Outbreak of coccidioidomycosis in Washington state residents returning from Mexico. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 61-4.
 9. Caldwell JW, Arsura EL, Kilgore WB, García AL, Reddy V, Johnson RH. Coccidioidomycosis in pregnancy during an epidemic in California. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 236-9.
 10. Campins H. Coccidioidomycosis in Venezuela. En: Ajello L, editor. The second symposium on coccidioidomycosis. Tucson, The University of Arizona Press, 1967, p. 279-85.
 11. Campins H. Coccidioidomycosis in South America. A review of its epidemiology and geographic distribution. *Mycopathologia* 1970; 40: 25-34.
 12. Charlton V, Ramsdell K, Schering S. Intrauterine transmission of coccidioidomycosis. *Pediatric Infect Dis J* 1999; 18: 561-3.
 13. Chaturvedi V, Ramani R, Gromadzki S, Rodeghier B, Chang HG, Morse DL, *et al.* Coccidioidomycosis in New York State. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 25-9.
 14. Chiller TM, Galgiani JN, Stevens DA. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 41-57.
 15. Derensinski S, Hector R. The history of coccidioidomycosis. I. The early history of the disease in North America. II. Biographies of four coccidioidomycologists. En: Einstein H, Catanzaro A, editors. Coccidioidomycosis. Proceedings of the 5th International Conference on Coccidioidomycosis. Centennial Conference. National Foundation for Infectious Diseases. Washington D.C., 1966, p. 48-74.
 16. Desai SA, Minai OA, Gordon SM, O'Neil B, Wiedemann HP, Arroliga AC. Coccidioidomycosis in non-endemic areas: a case series. *Respir Med* 2001; 95: 305-9.
 17. Dickson CC, Gifford MA. Coccidioides infection (coccidioidomycosis). *Arch Intern Med* 1938; 62: 853-71.
 18. Durry E, Pappagianis D, Werner B, Hutwagner L, Sun RK, Maurer M, *et al.* Coccidioidomycosis in Tulare County, California, 1991: reemergence of an endemic disease. *J Med Vet Mycol* 1997; 35: 321-6.
 19. Elías Costa MRI, Negroni R, Gosis A. Tratamiento con ketoconazol de la coccidioidomycosis murina producida por inoculación plantar. *Rev Argent Micol* 1981; 4: 5-7.
 20. Elías Costa MRI. Obtención de un nuevo antígeno del *Coccidioides immitis* y su desarrollo en un modelo experimental de enfermedad en ratas Wistar. Tesis de Doctorado. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires, 1998.
 21. Eulálio KD, Macedo RL, Cavalcanti Martins LMS, Santos Lazera M, Wanke B. *Coccidioides immitis* isolated from armadillo (*Dasypus novemcinctus*) in the state of Piauí, Northeast Brazil. *Mycopathologia* 2001; 149: 57-61.
 22. Fauquier D, Gulland FM, Trupkiewicz JG, Spraker TR, Lowenstein LJ. Coccidioidomycosis in free-living Californian sea lions (*Zalophus californians*) in Central California. *J Wildl Dis* 1996; 32: 707-10.
 23. Finquelievich JL, Negroni R, Arechavala A. Treatment with itraconazole of experimental coccidioidomycosis in the Wistar rats. *Mycoses* 1988; 31: 80-6.
 24. Fisher MC, Koenig GL, White TJ, Taylor JW. Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. nov. previously recognized as the non-California population of *Coccidioides immitis*. *Mycologia* 2002; 94: 73-84.
 25. Gifford MA. San Joaquin Fever. En: Kern County Health Department Annual Report 1935-1936, p. 22-33.
 26. Gimeno SR. Puesta a punto de la técnica de ELISA en coccidioidomycosis. *Rev Argent Micol* 1986; 9: 25-7.
 27. Gómez RF. Investigaciones sobre la endemia de coccidioidomycosis en la zona central del Chaco paraguayo. *An Fac Med Montev* 1950; 35: 639-52.
 28. González Ochoa A. Coccidioidomycosis in México. En: Ajello L editor. Coccidioidomycosis. Proceedings of the 2nd Coccidioidomycosis Symposium. Phoenix, Arizona, 1967, p. 293-6.
 29. González Ochoa A, Velasco-Castrejón O. Inoculación primaria cutánea accidental de coccidioidomycosis, a partir de un caso clínico. *Rev Invest Salud Pública (México)* 1976; 36: 227-33.
 30. González-Benavidez J. The panorama of coccidioidomycosis in Nueva León from 1978 to 1988. *Gac Med Mex* 1991; 127: 427-32.
 31. Johnson JRH, Caldwell JW, Welch T, Einstein H. The great coccidioidomycosis epidemic: clinical features. En: Einstein H, Catanzaro A, editors. Coccidioidomycosis. Proceedings of the 5th International Conference on Coccidioidomycosis. National Foundation for Infectious Diseases. Washington, D.C. 1996, p. 77-87.
 32. Lacaz C da S, Porto E, Costa Martins JE, Heins-Vaccari E, Takahashi de Melo N. Coccidioidomycosis. En: Lacaz C. de S, editor. Tratado de Micología Médica. Sarvier Sao Paulo, Brasil, 2002, p. 403-15.
 33. Larwood TR. Coccidioidin skin testing in Kern County, California: decrease infection rate over 58 years. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 612-3.
 34. León L. La coccidioidomycosis. Nueva y grave enfermedad para la República de Ecuador. Editorial Universitaria. Quito, 1961.
 35. Laniado-Laborín R, Cárdenas-Moreno RP, Álvarez-Cerro M. Tijuana: Zona endémica de infección por *Coccidioides immitis*. *Salud Pública Méx* 1991; 33: 235-9.
 36. Levine HB, Cobb JM, Smith CE. Immunogenicity of spherule-endospore vaccine of *Coccidioides immitis* for mice. *J Immunol* 1961; 87: 218-27.
 37. Levine HB, González-Ochoa A, Ten Eyck DR. Ternal sensitivity to *Coccidioides immitis* a comparison of response elicited in man by spherulin and coccidioidin. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 379-86.
 38. Mackinnon JE. El granuloma coccidioidico en América del Sud. *Anales del Instituto de Higiene de Montevideo*, 1948; 2: 74-84.
 39. Madrid GS. Coccidioidomycosis. *Prensa Med Hermosillo* 1946; 6: 1033-5.
 40. Mardo D, Christensen R, Nelson N, Hutt S, Hyun R, Shaffer J, *et al.* Coccidioidomycosis in workers at an archeologic site. Dinosaur National Monument, Utah. *MMWR* 2001; 50: 1005-8.
 41. Masih DT, Maticorena BE, Bartola N, Farías C, Negroni R. Epidemiologic study of bronchopulmonary mycoses in the province of Córdoba, Argentina. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1987; 29: 59-62.
 42. Mayorga R, Espinoza H. Coccidioidomycosis in México and Central América. *Mycopathologia* 1970; 41: 12-3.
 43. Mayorga R. Coccidioidomycosis in Central America. En: Ajello L, editor. Coccidioidomycosis. Proceedings of 2nd Coccidioidomycosis Symposium. Phoenix, Arizona. 1967; p. 287-91.
 44. Mondragón-González R, Méndez-Tovar LJ, Bernal-Vázquez E, Hernández-Hernández F, López-Martínez R, Manzano-Gayosso P, *et al.* Detección de la infección por *Coccidioides immitis* en Coahuila, México. *Rev Argent Microbiol* 2005; 37: 135-8.

45. Negroni P. Coccidioidomycosis in Argentina. En: Ajello L, editor, Coccidioidomycosis. Proceedings of the 2nd Coccidioidomycosis Symposium. Phoenix, Arizona, 1967, p. 273-8.
46. Negroni P, Daglio CAN, Briz de Negroni C. Estudios sobre el *Coccidioides immitis* V: Primera investigación sobre la existencia de una epidemia de Coccidioidomycosis en la Argentina. Rev Inst Bacteriológico "Dr. Carlos G. Malbrán" 1949; 14: 55-75.
47. Negroni P, Vovoli D, Bonfiglioli H. Estudios sobre el *Coccidioides immitis* VII: Reacciones inmunoalérgicas en la infección experimental del cobayo. Rev Inst Bacteriológico "Dr. Carlos G. Malbrán" 1949; 14: 273-86.
48. Negroni P, Briz de Negroni C, Daglio CAN, Vivancos G, Bonatti A. Estudios sobre el *Coccidioides immitis* XII: Cuarta contribución al estudio de la epidemia en la Argentina. Rev Argent Dermatofilia 1952; 30: 269-79.
49. Negroni P, Negroni R. Estudios sobre el *Coccidioides immitis* XV: Su ecología en la Argentina. Bol Acad Nac Med 1963; 41: 493-505.
50. Negroni P, Bravo B, Negroni R, Briz de Negroni C, Muñoz de Gerez C, Herrera de Bravo B. Estudios sobre el *Coccidioides immitis* XIX: Encuesta epidemiológica en la provincia de Catamarca. Bol Acad Nac Med 1978; 56: 329-41.
51. Negroni P, Besuschio S, Negroni R, Negroni de Bonvehí MB. Studies on *Coccidioides immitis* XVIII: Morphology of the parasite in relationship to the host immunoalergic condition in the experimental infection of the guinea pig. Mycopathologia 1974; 52: 1-14.
52. Negroni R, Elías Costa MR de. Estudio de un antígeno citoplasmático de la fase micelial de *Coccidioides immitis*. Rev Argent Micol 1982; 5: 5-8.
53. Negroni R, Elías Costa MR de. Cinética de las reacciones serológicas con coccidioidina en las infecciones experimentales del cobayo. Rev Argent Micol 1985; 8: 12-5.
54. Negroni R. The History of Coccidioidomycosis in Latin America. En: Einstein H, Catanzaro A. Coccidioidomycosis. Proceedings of the 5th. International Conference on Coccidioidomycosis. Centennial Conference, National Foundation for Infectious Diseases. Washington D.C. 1996, p. 37-46.
55. Niño FL, Ferrada Urzúa L. Contribución al estudio de la epidemia de coccidioidomicosis en la República Argentina. Prensa Méd Argent 1950; 37: 2920-8.
56. Ophüls W, Moffit HC. A new pathogenic mould formerly described as a protozoan (*Coccidioides pyogenes*): preliminary report. Philadelphia Med J 1900; 5: 1471-2.
57. Ophüls W. Further observations on the pathogenic mould formerly described as a protozoan (*Coccidioides immitis*, *Coccidioides pyogenes*). J Exp Med 1906; 6: 443-86.
58. Ophüls W. Coccidioidal granuloma. JAMA 1905; 45: 1201-96.
59. Pappagianis D, Zimmer BL. Serology of coccidioidomycosis. Clin Microbiol Rev 1990; 3: 247-68.
60. Pappagianis D. *Coccidioides immitis*. En: Ajello L, Hay RJ, editors. Medical Mycology. Microbiology and Microbial Infections. 9th edition. Arnold. London. Sydney, Auckland, Topley and Wilson's. 1998, p. 357-71.
61. Padua y Gabriel A, Martínez-Ordaz VA, Velasco-Rodríguez VM, Lazo-Sáenz JG, Cécero R. Prevalence of skin test reactivity to coccidioidin in associated risk factors in subjects living in a northern city of Mexico. Arch Med Res 1999; 30: 388-92.
62. Prasad F, Diediw P, Fernandes D, Hogde L, Ower K, Rennie R. Serological evidence of increased *Coccidioides immitis* infections in western Canada in 1996. Can J Infect Dis 1998; 9: 377-81.
63. Posadas A. Un nuevo caso de micosis fungoide con psorospermias. Círculo Médico Argentino 1892; 52: 1-11.
64. Posadas A. Psorospermo infectante generalizé. Rev Clin (París) 1900; 21: 277-82.
65. Reidarson TH, Griner LA, Pappagianis D, Mc Baim J. Coccidioidomycosis in a bottlenose dolphin. J Wild Dis 1998; 34: 629-31.
66. Remesar MC, Blejer JL, Negroni R, Nejamkis MR. Experimental coccidioidomycosis in immunosuppressed rat. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1992; 34: 303-7.
67. Rippon JW. Coccidioidomycosis. En: Rippon JW, editor. Micología Médica. Interamericana, Mc Graw-Hill, 1990; p. 467-510.
68. Robledo MVA. Coccidioidomycosis. Antioquia Med 1965; 15: 361-2.
69. Robledo MVA, Restrepo AM, Ospina S, Gutiérrez ZF. Encuesta epidemiológica sobre coccidioidomicosis de algunas zonas áridas de Colombia. Antioquia Med 1968; 18: 503-22.
70. Rosenstein NE, Emery KY, Werner SB, Kao A, Johnson R, Rogers D, et al. Risk factors for severe pulmonary and disseminated coccidioidomycosis: Kern county, California 1995-1996. Clin Infect Dis 2001; 31: 708-11.
71. Sales-Sales C. Coccidioidomycosis. A propósito de un caso presentado entre nosotros. Rev Asoc Med Quirur Atlántico 1958; 2: 289-94.
72. Sidrim JJC, da Silva LCI, Nunes JMA, Rocha MFG, Paixao GC. Le nort-Est brasilién, région d'endémie de coccidioidomycose? A propos d'une micro-épidémie. J Mycol Méd 1997; 7: 37-9.
73. Smith CE, Beard RR, Whiting EG, Rosemberg HG. Varieties of coccidioidal infection in relation to the epidemiology and control of the disease. Amer J Publ Health 1946; 36: 1394-402.
74. Smith CE, Saito MT, Simmons SA. Pattern of 39,500 serologic tests in coccidioidomycosis. JAMA 1956; 160: 546-52.
75. Spiegel RA, Jibson RW, Harp EL, Marshall GA, Stein RS, Hajjeh RA, et al. Environmental aspects of the Ventura County Coccidioidomycosis. Epidemic following the Northridge Earthquake. En: Einstein H, Catanzaro A, editors. Coccidioidomycosis. Proceedings of the 5th International Conference on Coccidioidomycosis. National Foundation for Infectious Diseases. Washington D.C. 1996, p. 108-15.
76. Stevens DA. Coccidioidomycosis. New York, Plenum Press, 1980.
77. Stewart RA, Meyer KF. Isolation of *Coccidioides immitis* from soil. Proc Exp Biol 1932; 29: 937-8.
78. Velasco-Castrejón O, Tay Zavala J. Coccidioidomycosis. En: Velasco-Castrejón, Tay Zavala J, editors. Introducción a la Micología Médica. México. Francisco Méndez Cervantes, 1978; p. 157-72.
79. Velasco-Castrejón O, Estrada-Parra S, Padierna J. El factor de transferencia como único recurso terapéutico en un paciente coccidioidomycótico anérgico. Rev Lat Amer Microbiol 1974; 16: 137-41.
80. Vianna H, Passos HV, Santana AV. Coccidioidomycose. Relato do primeiro caso ocorrido em nativo do Brasil. Rev Inst Méd Trop Sao Paulo 1979; 21: 51-5.
81. Wanke B. Coccidioidomycose. Rev Soc Brasil Med Trop 1994; 27: 375-8.
82. Wanke B, Lazera M, Monteiro PC, Lima FC, Leal MJ, Ferreira Filho PL, et al. Investigation of an outbreak of endemic coccidioidomycosis in Brazil's northeastern state of Piauí with a review of the occurrence and distribution of *Coccidioides immitis* in other brazilian states. Mycopathologia 1999; 148: 157-67.
83. Wernicke R. Über einen protozoenbefund bei mykosis fungoides. Zentralbe Bacteriol. 1892; 12: 859-61.

84. Woods CW, Mc Rill C, Plikaytis BD, Rosenstein NE, Boyd D, England D, *et al.* Coccidioidomycosis in humans immunodeficiency virus-infected persons in Arizona, 1994-1997: incidence, risk factors and prevention. *J Infect Dis* 2000; 181: 1428-32.
85. Zurlo J, Crook T, Green W, Adams J, Ratner J, M'Ikanatha N, *et al.* Coccidioidomycosis in travelers returning from Mexico. Pennsylvania. *MMWR* 2000; 49: 1004-6.

Recibido: 17/06/2008 – Aceptado: 14/08/08