

**COCCIDIOIDES IMMITIS RIXFORD ET GILCHRIST
1895, Y PARACOCCIDIOIDES BRASILIENSIS
(SPLENDORE 1912) ALMEIDA 1930:
DOS HONGOS PATÓGENOS RESTRINGIDOS
AL CONTINENTE AMERICANO**

por

Ángela Restrepo M.*

Resumen

Restrepo M., A.: *Coccidioides immitis* rixford et gilchrist 1895, y *Paracoccidioides brasiliensis* (splendore 1912) almeida 1930: dos hongos patógenos restringidos al Continente Americano. Rev. Acad. Colomb. Cienc. **30** (116): 367-386, 2006. ISSN 0370-3908.

Se establece una comparación entre la coccidioidomicosis y la paracoccidioidomicosis, afecciones que se informan solamente en el continente americano y que son causadas por los hongos dimórficos, *Coccidioides immitis* y *Paracoccidioides brasiliensis*, se anotan las semejanzas en las presentaciones clínicas de ambas micosis contrastando las diferencias morfológicas y de reproducción de los agentes, así como sus divergentes aspectos eco-epidemiológicos. Se destacan las notables diferencias en las zonas endémicas, señalando que la coccidioidomicosis ocurre únicamente en áreas desérticas del Nuevo Mundo, mientras que la paracoccidioidomicosis, inexistente en América del Norte, se distribuye irregularmente entre México y Argentina con una marcada predilección por zonas boscosas y ricas en corrientes de agua.

Palabras clave: Coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, ecoepidemiología.

Abstract

Two fungal diseases restricted to the American Continent, coccidioidomycosis and paracoccidioidomycosis, which are caused by the dimorphic fungi *Coccidioides immitis* and *Paracoccidioides brasiliensis*, are analyzed comparatively. Their clinical resemblances, the contrasting

* PhD. Miembro de Número ACCEFYN, capítulo de Antioquia. Anteriormente Asesora Científica, Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), Medellín, Colombia. Dirección: Carrera 32 N° 9 Sur-237, Medellín, Colombia. Teléfono: (4) 313-1008, Correo electrónico: angelaes@geo.net.co

morphology and reproductive capacities of the etiologic agents, as well as their ecoepidemiologic differences, are discussed. The notorious contrasts between the corresponding endemic areas are stressed as coccidioidomycosis is restricted to the deserts of North, Central and South America while paracoccidioidomycosis excludes North America but is amply distributed from Mexico to Argentina, with marked predilection for forested areas with abundant water courses.

Key words: Coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, ecoepidemiology.

1. Introducción

Un buen número de los hongos causantes de enfermedad en el hombre, las llamadas micosis, están presentes en el continente Americano. Dos de ellas, la coccidioidomicosis y la paracoccidioidomicosis están restringidas geográficamente a ciertas regiones de tal continente por ser allí donde sus respectivos agentes etiológicos *Coccidioides immitis*, Rixford et Gilchrist 1895, y *Paracoccidioides brasiliensis*, (Splendore 1912) Almeida 1930, encuentran las condiciones ambientales, los requerimientos climáticos, y de otra naturaleza, necesarios para su crecimiento y supervivencia (Emmons, Binford & Utz, 1963; Rippon, 1988; Lacaz, 1994). Estos hongos suelen causar afección primaria respiratoria resultante de la inhalación de sus estructuras asexuadas infecciosas, las conidias, las cuales son removidas de su hábitat natural, generalmente el suelo, por la actividad del hombre y, a veces, también, por fuerzas naturales creadoras de aerosoles (lluvias, tornados, terremotos) (Deresinski, 1980; Restrepo, 2003).

Las dos enfermedades anteriores son endémicas por lo que se presentan regularmente en las mismas regiones (Emmons, Binford & Utz, 1963; Rippon, 1988; Hajjeh & Warnock, 2003). Si bien existen informes sobre estas micosis en zonas no endémicas, ello obedece a la migración de personas inicialmente infectadas en regiones endémicas y quienes, años más tarde, manifiestan síntomas y signos de una cualquiera de las micosis estando ya por fuera de tales regiones. Lo anterior es debido a que *C. immitis* y *P. brasiliensis* tienen la capacidad de entrar en latencia por muchos años para luego reactivar su crecimiento afectando al hospedero (Emmons, 1963; Wanke & Londero, 1994; Restrepo, 2000).

Al momento de su descubrimiento inicial, los hongos causantes de la coccidioidomicosis y la paracoccidioidomicosis fueron considerados como si fueran el mismo, lo que explica, parcialmente, los nombres similares con los que se designan tales entidades (de Almeida, 1930; Emmons, Binford & Utz, 1963; Rippon 1988; Lacaz, 1994; Hajjeh & Warnock, 2003).

2. Reseña histórica

2.1. Coccidioidomicosis

En enero de 1888, el interno Alejandro Posadas atendía en las Clínicas del Hospital Universitario de Buenos Aires, Argentina, al paciente Domingo Ecurra, hombre de 32 años, procedente de la Pampa Central, colindante con la región del Chaco, en el nordeste argentino y quien era miembro de la caballería montada.

La consulta era motivada por la presencia de lesiones progresivas en la piel (cara y miembros), de un año de evolución y que estaban acompañadas de pérdida de peso, marcada adinamia, así como de aumento de los ganglios linfáticos periféricos y de problemas pulmonares. Con un posible diagnóstico clínico de micosis fungoides (patología caracterizada por tumoraciones en piel), Posadas procedió a examinar al microscopio una biopsia tomada de una de las lesiones observando allí células esféricas de tamaño diverso, con membrana externa aparentemente doble y contenido granular. Pensó que, probablemente, era un protozoo capaz de provocar tumores y así lo informó en una publicación hecha unos años más tarde (Posadas, 1892). Las terapias de Posadas fueron infructuosas falleciendo el paciente cinco años más tarde, tras grandes sufrimientos.

En los años siguientes, Posadas llevó a cabo numerosos y valiosos estudios experimentales con este protozoo y creyó hasta su propia muerte, ocurrida diez años más tarde, en la etiología parasitaria de la enfermedad que describiera originalmente (Fiese, 1958).

Unos años más tarde, en julio de 1893, esta vez en el Hospital de la Ciudad y del Condado de San Francisco, California, Estados Unidos, el Dr. C. N. Ellingwood examinaba al paciente Joas Furtado-Silveira, emigrante procedente de las Islas Azores y residente en la zona del Valle de San Joaquín del Estado de California, donde se dedicaba a la agricultura. La consulta se hacía por múltiples lesiones de piel, de tipo tumoral y progresivas, de cinco años de evolución. El paciente presentaba, además, lesiones oculares y nasales, todas las cuales progresaron hasta causarle la muerte dos años más tarde.

Una biopsia tomada de una de las lesiones y que fuera examinada por Rixford (Cooper Medical College) y Gilchrist (John Hopkins University), reveló microorganismos similares al “protozoario” descrito por Posadas en Argentina. Microscópicamente, las células eran redondeadas, de variado tamaño y provistas de pared gruesa; algunas tenían en el citoplasma, unos cuerpos más pequeños; tales células fueron denominadas posteriormente “esférulas” y los cuerpos internos “endosporos”. El microorganismo parecía pertenecer a la clase Sporozoa, género *Coccidia*.

Posteriormente y con la ayuda del protozoólogo Stiles, se acuñó el nombre de *Coccidioides immitis* para este microorganismo (Rixford & Gilchrist, 1896; Fiese, 1958).

En 1900 Ophüls y Moffit descubrieron que los cultivos de material de autopsia procedentes de otro caso fatal debido al mismo “protozoario” daban lugar, repetidamente, al crecimiento de un moho (Ophüls & Moffit, 1900) y que éste, al ser inoculado en cobayos, producía lesiones en las que se distinguían las mismas esférulas presentes en los tejidos de los pacientes. Ellos describieron minuciosamente la morfología del moho en cultivos a temperatura ambiente, anotando unas formas rectangulares cuyo número aumentaba con el envejecimiento del mismo y que correspondían a esporas asexuadas denominadas artroconidias. La variación existente entre los aspectos del hongo en el tejido y en el cultivo, reveló la existencia de dos formas diferentes para el mismo microorganismo, fenómeno llamado dimorfismo (Ophüls, 1905).

Hasta 1931, la coccidioidomicosis era considerada como enfermedad rara y siempre fatal. No obstante, este concepto cambiaría debido a un accidente de laboratorio protagonizado por un estudiante de medicina quien abrió, sin ninguna precaución, un cultivo de *C. immitis* que llevaba varios meses de incubación, inhalando, al así hacerlo, las partículas infecciosas del hongo (artroconidias), evento que le produjo una enfermedad aguda. Pese a los temores de todos, su enfermedad fue autolimitada manifestándose solo por afección pulmonar (neumonía) y erupción cutánea (eritema nudoso). Dickson, el jefe del laboratorio en cuestión, había observado síntomas idénticos en otros enfermos con un proceso agudo, no fatal, conocido como “la fiebre del Valle de San Joaquín” (Dickson, 1937), la que, posteriormente, demostró ser una forma relativamente benigna de coccidioidomicosis. Fue así como el espectro de esta micosis se amplió abarcando desde enfermedad grave y fatal, hasta infección benigna, autolimitada.

No pasaría mucho tiempo antes de comprobar la existencia de brotes y de epidemias causadas por exposición a las artroconidias de *C. immitis* (Davies, 1942). Gracias a estudios posteriores realizados por Smith y colaboradores quienes aplicaron pruebas intradérmicas con un producto derivado de cultivos del hongo en su forma miceliar (coccidioidina), se demostró que la infección inaparente (subclínica) era frecuente en residentes de áreas endémicas puesto que era grande el número de personas que reaccionaban a tal producto indicando así que previamente habían entrado en contacto con el hongo (Smith *et al.*, 1946). Una década más tarde, se demostraría que más de la mitad de la población del Valle de San Joaquín reconocía la coccidioidina, atestiguando una exposición anterior al hongo (Edwards & Palmer, 1957).

2.2. Paracoccidioidomicosis (Blastomicosis Suramericana, Enfermedad de Lutz-Splendore-de Almeida)

En marzo de 1908, 15 años después de la descripción del primer caso de coccidioidomicosis por Posadas, el Dr. Adolpho Lutz del Instituto de Bacteriología de la Universidad de São Paulo, Brasil, instituto que hoy lleva su nombre, examinaba al paciente G.S., emigrante español residente en Río de Janeiro, trabajador de ferretería. La consulta se hacía por severas lesiones de la mucosa oral, de tipo ulcerativo, de 5-6 meses de evolución, así como por hipertrofia de los ganglios linfáticos regionales. Casi simultáneamente con éste primer caso, Lutz observó otro paciente, con una patología muy similar a la del anterior. En estos pacientes las lesiones avanzaron en forma progresiva falleciendo ambos posteriormente (Lutz, 1908).

Lutz intentó hacer el diagnóstico estudiando microscópicamente biopsias del tejido afectado, en las cuales observó estructuras redondeadas, de pared gruesa y con vacuolas intra-citoplásmicas, anotando que algunas de estas estructuras eran de mayor tamaño que la mayoría y aparecían rodeadas de células más pequeñas. Como Lutz había asistido al laboratorio de Posadas, pensó que se trataba del mismo agente pero sin decidirse, denominó el suyo como “pseudococcidio” (Lutz, 1908). A pesar de que en su publicación, se menciona el aislamiento de un moho y la reproducción de la enfermedad en cobayos inoculados con éste, tal aislamiento no se conservó para ser validado y, adicionalmente, no le fue posible recuperar el hongo de otros pacientes (Lutz, 1908).

En su publicación inicial, Lutz (1908) anotaba la existencia de diferencias microscópicas entre el “protozoario” descrito por Posadas y el microorganismo observado por él, comentando que no encontraba esférulas pero si, es-

estructuras redondeadas con esporulación múltiple. Algunos años después, **Splendore** (1912) describió en forma precisa el aspecto microscópico del microorganismo cultivándolo en sus dos formas: micelio a temperatura ambiente y levadura a temperatura del cuerpo humano. Aunque introdujo un nuevo género – posteriormente declarado nulo – la contribución de Splendore fue destacada ya que no solo estableció el carácter dimórfico del hongo sino que sus descripciones microscópicas del mismo, así como también las clínicas, fueron precisas según las recolecciones de otros autores (**Negroni**, 1966; **Lacaz**, 1994).

La forma levadura llamaba la atención especialmente por la presencia de células grandes rodeadas de numerosas células hijas (blastoconidias) que semejaban un timón de barco. Debido a la presencia de vacuolas transparentes intracitoplásmicas, cuando las levaduras eran grandes y no tenían gemas, se parecían a las esférulas de *C. immitis* y de ahí la confusión inicial (**Negroni**, 1966; **Lacaz**, 1994).

A pesar de las diferencias entre los agentes etiológicos anotados por Lutz y Splendore, algunas publicaciones de la época, seguían denominando la enfermedad del Brasil como coccidioidomycosis (**Negroni**, 1966, **Lacaz**, 1994). Fue solo en 1930 que este error histórico quedó resuelto cuando el profesor Floriano de Almeida, tras cuidadosos estudios, aclaró la confusión existente entre las dos enfermedades al recuperar el hongo (fase miceliar) de varios pacientes brasileños y compararlos con cultivos de *C. immitis* obtenidos de Norte América, logrando así diferenciarlos definitivamente. Retuvo, eso sí, una cierta conexión entre los dos al designar al hongo brasileño *Paracoccidioides brasiliensis* y paracoccidioidomycosis a la enfermedad por éste producida (**Almeida**, 1930).

Prontamente se empezaron a informar casos de la enfermedad brasileña en otros países latinoamericanos, incluyendo Argentina, Venezuela, Paraguay, Uruguay, Ecuador y México (**Negroni**, 1966). En Colombia, los primeros casos fueron publicados tan solo en 1950 (**Méndez Lemaitre**, 1950). Hasta 1940, esta micosis era considerada fatal pero se sospechaba la existencia de formas subclínicas, las que fueron constatadas por **MacKinnon et al.** (1953) con la aplicación de pruebas intradérmicas (paracoccidioidina) y más tarde, con radiografías del tórax y búsqueda de anticuerpos anti-*P. brasiliensis* por Lacaz y colaboradores (**Lacaz**, 1959). La presencia de infección subclínica fue demostrada en Colombia gracias a estudios epidemiológicos con paracoccidioidina, los que revelaron que 9% al 12% de personas sanas residentes en

diversas regiones del país reaccionaban a la prueba (**Restrepo et al.**, 1968).

Desde el comienzo, la forma levadura y especialmente el “timón de barco” caracterizó a *P. brasiliensis* (**Lutz**, 1908; **Splendore**, 1912); por el contrario, el aspecto de su forma miceliar recibió poca atención dada su escasa esporulación en los medios de cultivo usuales (**Neves & Bogliolo**, 1951). No obstante, con el correr del tiempo, el grupo de Micología de la Corporación para Investigaciones Biológicas en Medellín, aprendió a trabajar con el moho, llegando a caracterizar sus esporas asexuadas, conidias de diversas formas (**Bustamante et al.** 1985; **Restrepo et al.**, 1986), a separarlas del micelio que les daba origen para trabajarlas como unidades independientes (**Restrepo et al.**, 1986) para demostrar que ellas eran capaces de convertirse en levadura bajo el efecto de la temperatura (**Restrepo BI et al.**, 1986) y, además, de producir enfermedad progresiva en animales de experimentación (**McEwen et al.**, 1987; **Cock et al.**, 2000). En consecuencia y salvo algunas diferencias que se anotarán posteriormente, las conidias de *P. brasiliensis* cumplen una función similar a la de las artroconidias de *C. immitis* puesto que son estructuras infecciosas (**Galgiani**, 1999; **Brummer et al.**, 1993).

3. Características morfológicas de *Coccidioides immitis* y *Paracoccidioides brasiliensis*

3.1. *C. immitis* y *C. posadasii*

La posición taxonómica del género *Coccidioides* no ha sido definida aun, por lo que suele ser clasificado en la división Eumycota, sub-división Deuteromycotina, haciendo parte de los hongos que carecen de una forma sexual conocida, o sea, de un teleomorfo (**Baker et al.**, 1943). No obstante, recientes estudios moleculares basados en el ADN ribosomal de 18S han revelado que *C. immitis* pertenece al phylum Ascomycotina, orden Onygenales, lo que indica que debe tener un teleomorfo correspondiente a un ascocarpo (estructura sexual en forma de saco o canasta) que posee ascus (esporas sexuales encerradas en el ascocarpo) (**Bowman et al.**, 1996).

Se trata de un hongo dimórfico que en el suelo y en cultivos a temperatura ambiente, y aun a 37°C bajo condiciones normales de laboratorio, se desarrolla como un moho mientras que en los tejidos y bajo condiciones especiales de cultivo (medios líquidos a 40°C), da lugar a las estructuras llamadas esférulas. El moho crece con rapidez (3-5 días) y produce colonias algodonosas, las que desarrollan elementos tubulares, o hifas, provistas de

septos que limitan y dan lugar a estructuras cilíndricas pequeñas (2-4,5 μm), las arthroconidias, que son livianas y altamente infecciosas (Figura 1). En los cultivos especiales a 40°C, el moho empieza a desarrollar su ciclo parasitario cuando las arthroconidias adoptan un forma redondeada, aumentan de tamaño y su pared celular se hace más gruesa; internamente, en el citoplasma, ocurren particiones sucesivas de los núcleos, proceso éste que culmina con la producción de un gran número—hasta 800—de ellas. La esférula termina por romperse, liberando su contenido. Al quedar libres, las endosporas conservan el potencial para convertirse en una nueva esférula (Huppert & Sun, 1980; Ampel, 2003). En los tejidos del hospedero también se encuentran las esférulas, cuyo tamaño oscila entre 20 y 60 μm , y contienen endosporas más pequeñas (2-5 μm) y en gran número (Fig. 2).

En su forma de micelio, *C. immitis* es altamente infeccioso y la inhalación de unas pocas arthroconidias (Fig. 3) suele dar lugar a un proceso pulmonar activo, tanto en el hombre como en algunos animales. Los residentes del área endémica suelen infectarse tempranamente pero casi siempre lo hacen en forma subclínica (Galgiani, 1999). Por el contrario, los inmigrantes que entran a dicha área experimentan trastornos más severos (MMWR, 1996); igualmente severa es la micosis en personas que experimentaron una infección inaparente en áreas endémicas pero que años después desarrollan la enfermedad en regiones libres de la coccidioidomicosis, donde, debido a su rareza, son diagnosticadas tardíamente (Chaturvedi et al., 2000). Los brotes y las epidemias son frecuentes y pueden comprometer a muchas personas, como se detallará más adelante (Schneider et al., 1977; Utz et al., 2004; Cairns et al., 2000).

Estudios filogenéticos recientes han permitido definir dos especies dentro del género *Coccidioides*, *C. immitis* y *C. posadasii*. La primera especie se encuentra en las áreas



Figura 1. Arthroconidias de *Coccidioides immitis* de un cultivo en forma miceliar (preparación con azul de lactofenol). Fragmentación del micelio (M) en esporas (arthroconidias) rectangulares. Preparación con Azul de Lactofenol, 1200 X

endémicas de Norte y Centro América, mientras que la segunda, originaria de Texas, emigró a América Latina (Fisher et al., 2001). Se ha postulado que en épocas prehistóricas (aproximadamente 14.000 años), la migración de individuos infectados que llevaban consigo las esférulas, permitió que, a su muerte, éstas se convirtieran en la fase miceliar estableciéndose en suelos propicios de las regiones mencionadas (Fisher et al., 2001).

3.2. *Paracoccidioides brasiliensis*

A pesar de que, al presente, solo se conoce su anamorfo, *P. brasiliensis* está clasificado en el phylum Ascomycota, orden Onygenales, familia Onygenaceae por compartir ciertas características con otros hongos dimórficos como *Blastomyces dermatitidis* e *Histoplasma capsulatum*, cuyos teleomorfos pertenecen al género *Ajellomyces* (San-Blas et al., 2002). Como en el caso de *C. immitis*, estudios filogenéticos recientes han señalado la presencia de especies crípticas en *P. brasiliensis*, anotándose la presencia de 3 clados diferentes, uno que comprende solamente aislamientos colombianos del hongo y dos que presentan mayor polimorfismo y que incluyen aislamientos de varios países como Brasil, Venezuela y otros (Matute et al., 2005). Es de interés añadir que técnicas moleculares (RFLP) aplicadas a aislamientos de *P. brasiliensis* provenientes de distintos países endémicos demostraron una clara restricción geográfica indicativa de la presencia de nichos especializados en los países endémicos (Niño-Vega et al., 2000).

P. brasiliensis es un hongo dimórfico que cambia de aspecto macro y microscópicamente de acuerdo con la temperatura. Entre 4° C y 25° C es un moho blanco cuya

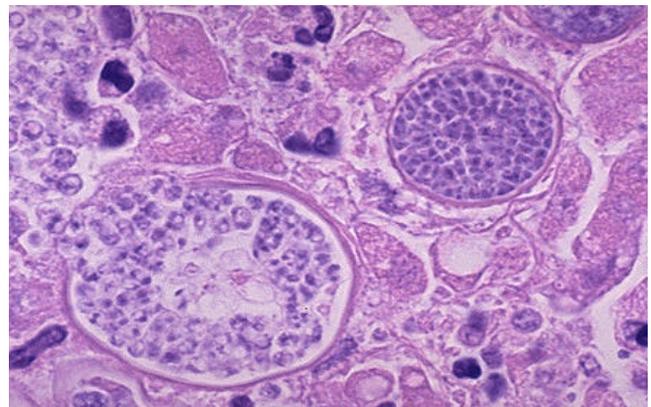


Figura 2. Esférulas de *Coccidioides immitis* en tejido (Hematoxilina-Eosina). Dos esférulas, una llena (1) y otra rota liberando las endosporas (2). Hematoxilina-Eosina 60X

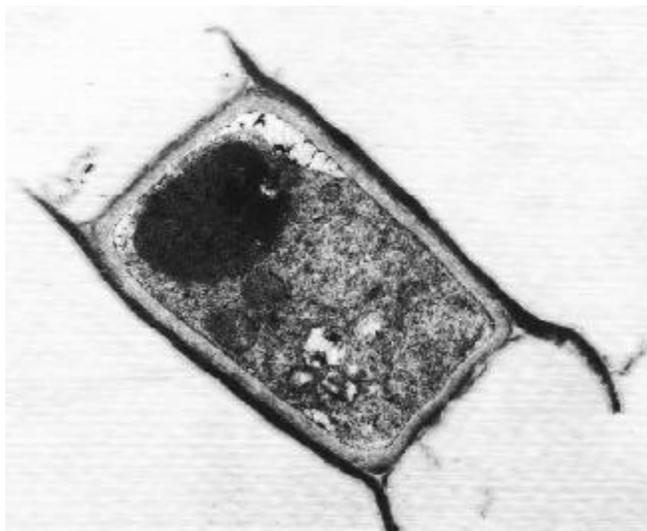


Figura 3. Arthroconidias de *Coccidioides immitis* (Microscopia electrónica de transmisión).

colonia es compacta y de crecimiento lento (2-3 semanas); la esporulación es escasa, salvo en medios de cultivo pobres en nutrientes, en los que produce conidias pequeñas (<5 µm) que son infecciosas experimentalmente (McEwen *et al.*, 1987, Cock *et al.*, 2000; Restrepo *et al.*, 2004). A 35-37° C es una levadura de crecimiento más rápido (aproximadamente 10 días), de aspecto cremoso y plegado; microscópicamente, las levaduras se reproducen por gemación externa, por la cual una célula madre da lugar a una o varias blastoconidias ovales o redondeadas, de pared gruesa, transparentes y de tamaño variable (4-40 µm), y que contienen vacuolas de lípidos en el citoplasma. La estructura más característica es la célula en “timón de barco”, una levadura rodeada de gemas múltiples, usualmente más pequeñas que la célula madre que les dio origen. Es bajo esta forma como el hongo se observa en los tejidos del paciente con paracoccidiodomicosis. La forma levadura es la que define el género y la que permite el diagnóstico (Fig. 4, 5) (Restrepo-Moreno, 2003; Restrepo-Moreno, 2005).

La fase miceliar y especialmente, sus conidias, han sido objeto de estudio continuo por el grupo de Micología de la Corporación para Investigaciones Biológicas. Se ha logrado obtenerlas en abundancia y tratarlas como unidades independientes (Restrepo *et al.*, 1986). Se ha definido su forma y tamaño constatando la presencia de todos los elementos de una célula eucariótica competente (Bustamante-Simon *et al.*, 1985; Edwards *et al.*, 1991; Restrepo *et al.*, 2004) (Figs. 6-8). Las conidias exhiben

dimorfismo térmico y pueden convertirse ya sea en micelio a temperatura ambiente, o en levadura a 36-37° C (Restrepo *et al.*, 1986). Son capaces, además, de efectuar esta conversión cuando se las inocula en ratones, en los que producen lesiones pulmonares progresivas con diseminación posterior a otros órganos (McEwen *et al.*, 1986; Cock *et al.*, 2000).

Es conocido que las arthroconidias de *C. immitis* son dispersadas fácilmente por fuerzas creadoras de aerosoles causando infección respiratoria en el hombre e inclusive, dando lugar a brotes y epidemias de consideración (Pappagianis, 1980; Pappagianis, 1988). Por el contrario, las conidias de *P. brasiliensis* no son tan efectivas a este respecto; ellas son producidas con dificultad por lo que el hospedero estaría inhalando solo unas cuantas partículas infecciosas, inóculo que sería más fácilmente controlable por las defensas del hospedero (Restrepo *et al.*, 2001; Restrepo & Tobón, 2005). Es así como en modelos experimentales, se requiere inocular un número grande de estas estructuras para desarrollar un proceso diseminado (McEwen *et al.* 1987; Restrepo-Moreno, 2003). Posiblemente es por ello que no se tienen informes de brotes relacionados con una fuente común de exposición. No obstante, tampoco debe descartarse la probabilidad de diferencias importantes en la virulencia de *C. immitis* y *P. brasiliensis*, las que harían del primer agente un microorganismo más potente que el segundo, en el momento de enfrentar a su accidental hospedero humano (Pappagianis, 1988; Schneider *et al.*, 1997; Chaturvedi *et al.*, 2000).

4. Coccidiodomicosis y paracoccidiodomicosis: características epidemiológicas y clínicas esenciales

Las características demográficas de estas micosis revelan algunas diferencias importantes. En la coccidiodomicosis, la enfermedad se presenta por igual en todas las edades, afectando tanto a los niños como a los adultos, ya que las circunstancias que rodean la exposición al agente, no respetan edades. Por el contrario, son más propensas las mujeres en los primeros meses del embarazo, e igualmente, las personas de color o de ascendencia filipina (Pappagianis, 1980; Pappagianis, 1988). En la paracoccidiodomicosis, las diferencias demográficas son importantes puesto que solo 9% de los casos se presenta en niños menores de 10 años e, igualmente, es notoria la diferencia por géneros, con una relación de 15 hombres por 1 mujer (Negroni, 1966; Blotta *et al.*, 1999; Restrepo, 2003; Pereira *et al.*, 2004). En ambas micosis el factor hormonal ejerce cierta influencia haciendo que las mujeres en los

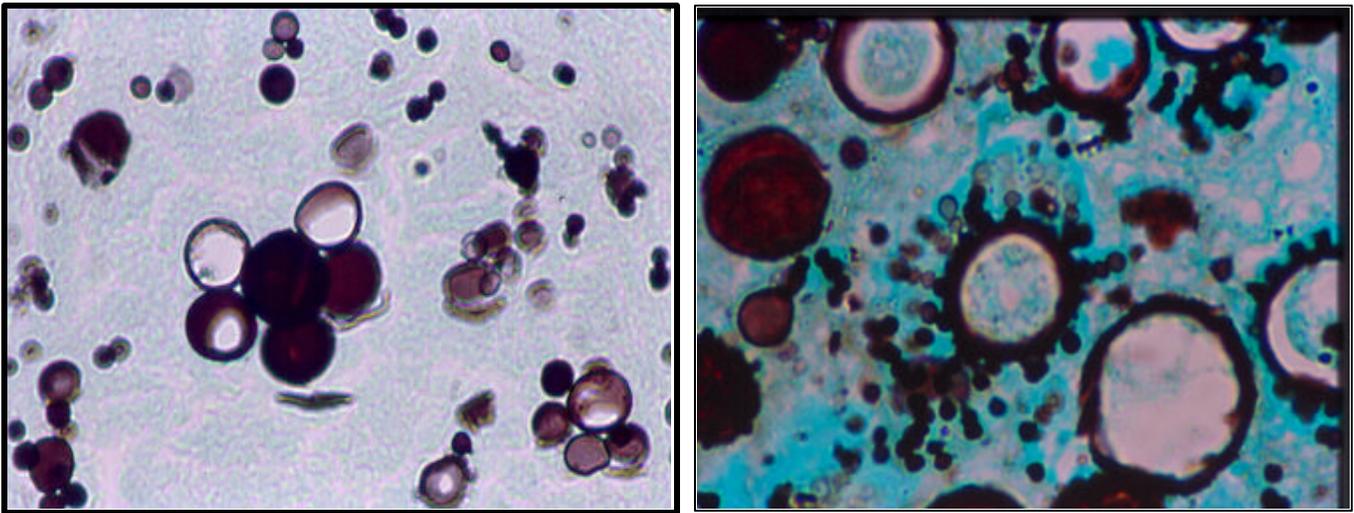


Figura 4. Levaduras de *Paracoccidioides brasiliensis*, algunas con gemación múltiple (Plata metenamina).

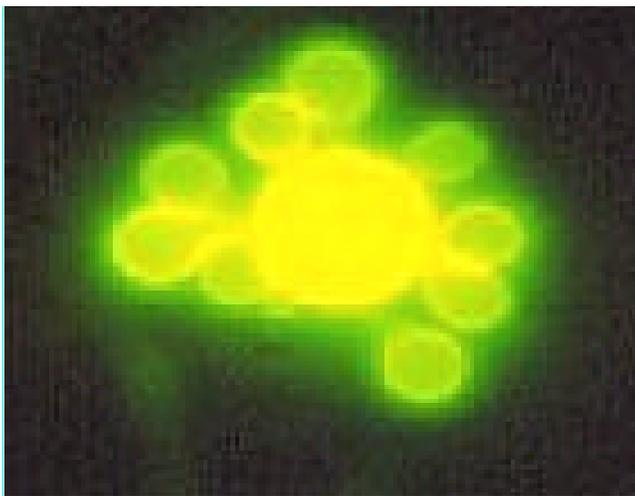


Figura 5. Levadura de *Paracoccidioides brasiliensis* con gemación múltiple (“timón de barco”) (Tinción fluorescente).

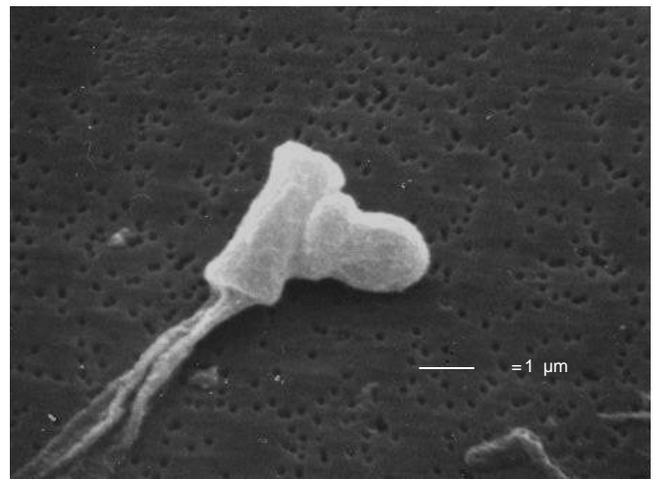


Figura 7. Conidias de *Paracoccidioides brasiliensis* de un cultivo en forma miceliar (microscopía electrónica de barrido).

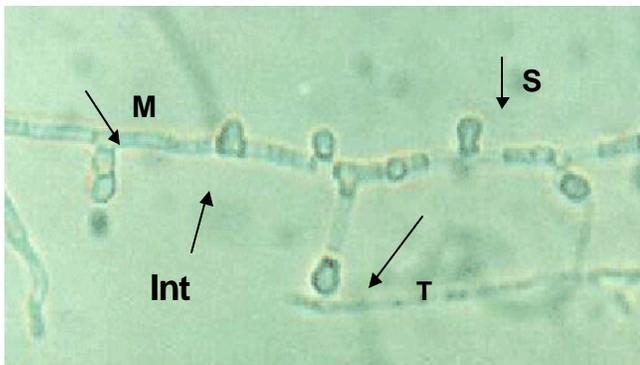


Figura 6. Conidias de *Paracoccidioides brasiliensis* de un cultivo en forma miceliar (preparación con azul de lactofenol).

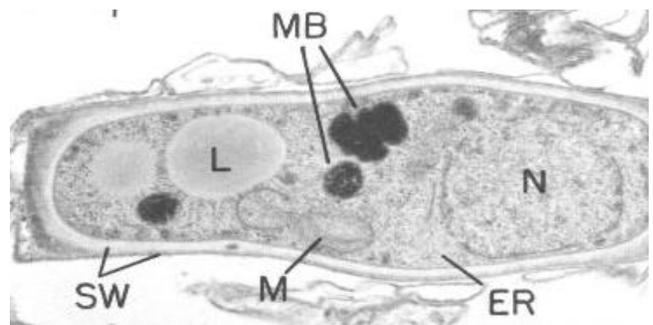


Figura 8. Conidias de *Paracoccidioides brasiliensis* con algunas organelas (microscopía electrónica de trasmisión).

primeros meses del embarazo se constituyan en grupo de riesgo para la coccidiodomicosis (**Ampel**, 2003) mientras que en la paracoccidiodomicosis las mujeres en edad fértil son un grupo protegido (**Restrepo et al.**, 1997). En cuanto a la relación ocupacional, en la coccidiodomicosis, ésta puede existir (tropas en entrenamiento, trabajos arqueológicos, labranza en campos infectados) pero de esta regla se escapan los brotes y las grandes epidemias ocasionadas por desastres naturales (**Pappagianis**, 1980; **Pappagianis**, 1988). En cambio, en la paracoccidiodomicosis, más del 70% de los pacientes son o fueron agricultores (**Bummer et al.**, 1993; **Wanke & Londero**, 1994; **Lacaz et al.**, 2002; **Restrepo-Moreno**, 2003).

En ambas micosis, la infección primaria es de origen pulmonar pero la interacción del hospedero con las partículas infecciosas, las conidias, varía dependiendo de factores tales como el estado inmune del primero, su edad, el número de conidias inhaladas y la virulencia del hongo (**Stevens**, 1995; **Cole et al.**, 2004; **Ampel**, 2003; **Lacaz et al.**, 2002). Estos factores son mejor comprendidos en la coccidiodomicosis dado que la fuente de contacto y por ende, el micro-nicho de *C. immitis*, son conocidos (**Pappagianis**, 1988). En cambio, en la paracoccidiodomicosis, el micro-nicho del hongo no ha sido determinado con precisión, lo cual ha impedido definir las características iniciales de la interacción hospedero-parásito (**Restrepo et al.**, 2001). De todas maneras, el pulmón es el órgano blanco en las dos micosis siendo mucho más frecuentes las afecciones primarias agudas en la coccidiodomicosis que en la paracoccidiodomicosis (**Ampel**, 2003; **Restrepo**, 2005).

En la mayoría de los casos, y para ambas enfermedades, la infección primaria pasa desapercibida y es comprobada solamente por el desarrollo de hipersensibilidad cutánea retardada a productos antigénicos derivados de los agentes etiológicos, así como por cambios menores residuales (nódulos, fibrosis) en el parénquima pulmonar (**Ampel**, 2003; **Restrepo**, 2005). Se estima que en la coccidiodomicosis, la infección primaria se acompaña de síntomas leves, tipo influenza, en casi la mitad de los casos, y que solo un 3-5% de los infectados desarrollan enfermedad clínicamente manifiesta (**Stevens**, 1995; **Ampel**, 2003). En la paracoccidiodomicosis, los datos sobre las manifestaciones de la forma primaria no son bien conocidos dado que no son comunes los casos agudos, ni se conocen informes sobre brotes. En la paracoccidiodomicosis la cronicidad marca la pauta. (**Lacaz et al.**, 2002; **Restrepo**, 2005).

En las formas progresivas que usualmente son crónicas, el pulmón experimenta daño continuo, el que suele llevar

a destrucción marcada con pérdida del parénquima y cicatrización con fibrosis de las lesiones iniciales (**Stevens**, 1995; **Ampel**, 2003; **Tobón et al.**, 2003; **Tobón & Restrepo**, 2005). La diseminación extra-pulmonar es la regla y se manifiesta por lesiones secundarias en órganos diversos como hígado, bazo, ganglios linfáticos, adrenales, sistema nervioso central, gonadas, huesos, membranas mucosas y piel (**Stevens**, 1995; **Ampel**, 2003; **Restrepo-Moreno**, 2003; **Restrepo & Tobón**, 2005). A la verdad, ningún órgano o sistema está a salvo de la invasión por *C. immitis* o por *P. brasiliensis*. No obstante, en la coccidiodomicosis son más frecuentes las lesiones secundarias cerebrales, óseas y cutáneas mientras que en la paracoccidiodomicosis, predominan la hipertrofia de los ganglios linfáticos, el daño adrenal y la afección de las mucosas.

En esta última micosis, existe una división que permite catalogar la enfermedad manifiesta como aguda-subaguda, crónica uni o multifocal y residual, siendo más grave la primera (**Lacaz et al.**, 2002; **Restrepo**, 2003; **Restrepo & Tobón**, 2005). En la coccidiodomicosis, se manejan los términos pulmonar primaria, secuelas de la misma y forma diseminada (**Ampel**, 2003). En ausencia de tratamiento específico, las dos micosis pueden resultar mortales (**Stevens**, 1995; **Ampel**, 2003; **Tobón et al.**, 2003; **Lacaz et al.**, 2002; **Restrepo & Tobón**, 2005).

En la actualidad, los tratamientos inmunosupresores y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) han traído como resultado el aumento de la morbimortalidad de la coccidiodomicosis, comportándose la enfermedad como un proceso oportunista severo, bastante frecuente (**Ampel et al.**, 1993). Igualmente se han presentado casos de coccidiodomicosis resultante del trasplante de un órgano infectado con el hongo (**Ampel**, 2003). En la paracoccidiodomicosis y a juzgar por los informes de no más de un centenar de casos para toda la zona endémica, esta tendencia hacia el oportunismo no es tan notoria; no obstante, los pacientes con la infección dual suelen estar más gravemente enfermos (**Tobón et al.**, 1998; **Miranda-Paniagoa et al.**, 2005). En la coccidiodomicosis, además, son factores de riesgo para enfermedad diseminada estar en embarazo (2^o-3^{er} semestre), ser filipino o de raza negra, estar trasplantado y ser inmigrante a zona endémica (**Pappagianis**, 1988; **Stevens**, 1995; **Ampel**, 2003; **Cole**, 2004). En la paracoccidiodomicosis, la desnutrición en los niños, el ser hombre adulto y agricultor en zona altamente endémica, así como entrar a tales zonas, predisponen al desarrollo de la enfermedad (**Lacaz et al.**, 2002; **Restrepo**, 2003; **Restrepo**, 2005).

Un cierto número de casos son diagnosticados por fuera de las áreas reconocidamente endémicas, años después

de ocurrida la exposición a uno cualquiera de los dos hongos. En estos casos, ocurre re-infección endógena a partir de un foco donde el hongo se encontraba latente. Lo anterior se presenta actualmente en algunos pacientes con sida que desarrollan coccidiodomicosis en lugares por fuera de las zonas reconocidas de endemia (**Chaturvedi, 2000; Desai et al., 2001; Galgiani, 1999**). En la paracoccidiodomicosis y con base en 60 casos publicados por fuera del área endémica (Estados Unidos, Canadá, Europa, Japón), suelen transcurrir décadas (promedio 14 años) antes de que la infección se manifieste clínicamente pero existiendo, en todos los casos, antecedente comprobado de residencia en (o viaje por) área endémica latinoamericana (**Brummer et al., 1993; Manns et al., 1996; Horre et al., 2002; Restrepo-Moreno, 2003**). La latencia de *P. brasiliensis* en lesiones residuales podría ser explicada por un proceso de adaptación a las condiciones predominantemente anaerobias existentes en tales sitios pero que permiten que un número reducido de las levaduras allí presentes, conserven su viabilidad y puedan reactivar el proceso patológico por vía endógena (**Restrepo, 2000**).

5. Aspectos eco-epidemiológicos

5.1. Áreas endémicas

5.1.1. Coccidiodomicosis

Se define como enfermedad endémica aquella que se presenta constantemente en un área geográfica dada. En el caso de la coccidiodomicosis, la endemia está restringida al Nuevo Mundo como lo demuestran los informes sobre casos humanos y animales debidamente comprobados, la frecuencia de reactividad cutánea a la coccidiodina en una zona determinada y el aislamiento de *C. immitis* del suelo (**Negroni, 1966**). Si bien la amplitud de la zona de influencia abarca desde las latitudes 40° Norte a 40° Sur, puede decirse que los focos endémicos son esporádicos más que uniformes (**Ampel, 2003**).

Se encuentra que en América del Norte, la gran endemia se centra en el suroeste de los Estados Unidos. Se incluyen aquí los estados de California, Nuevo México, Nevada, el sudoeste de Texas y Arizona en la región sur y el nororiental en las cercanías del desierto de Mohave (**Pappagianis, 1988; Cole et al., 2004**). Aquí se anota también que *C. immitis* se concentra en pequeños focos dentro de áreas reconocidas como endémicas (**Egeberg et al., 1956; Wanke et al., 1999**). La Fig. 9 ilustra estas variaciones. Al presente, se anota una tendencia a la variación en los índices de respuesta a la coccidiodina con el paso del tiempo, como lo demuestran dos estudios realizados en el Valle de San Joaquín, uno en

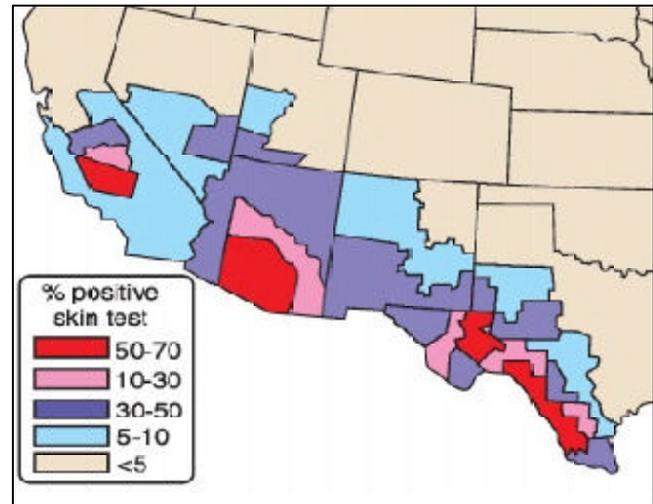


Figura 9. Coccidiodomicosis: Distribución de personas coccidiodino-positivas en la zona endémica de Estados Unidos.

1957, con tasas por encima del 50% (**Edwards & Palmer, 1957**) y otro en 2000 que reveló apenas un 2.0% de individuos positivos (**Larwood, 2000**) (Tabla 1).

En México, la coccidiodomicosis se presenta como continuación de la zona endémica californiana, abarcando una amplia región. En el norte están los estados de Baja California, Sonora, Chihuahua, Coahuila y Nuevo León; la endemia continúa hacia el litoral del Golfo de México con Tamaulipas y también hacia la parte central del país (Durango, San Luis de Potosí, Sinaloa, Nayarit, Jalisco, Michoacán). La intensidad de la endemia disminuye de norte a sur (**González-Ochoa, 1967; Padua et al., 1999**). En Centro América, la micosis se encuentra en el noreste de Guatemala, en Valle del Río Montagua mientras que en Honduras se señala el Valle de Comayagua como zona endémica (**Pappagianis, 1988; Mayorga, 1967**) (Tabla 1).

En Sur América, la endemia más importante se encuentra en la República Argentina abarcando la Pampa seca, la que por el oeste se une a la región árida del Chaco. La zona endémica comprende las provincias de Santiago del Estero, Mendoza, San Luis, Córdoba, La Rioja, Catamarca (**Negroni, 1966; Negroni, 1967**). Hay informes sobre casos de coccidiodomicosis en el Paraguay correspondientes a la zona del Chaco (**Pappagianis, 1980**). Venezuela cuenta también con una zona reconocidamente endémica, concentrada en los estados de Falcón, Lara y Zulia (**Pappagianis, 1988; Campins, 1967**). Una nueva zona de endemia ha sido descrita recientemente en el nordeste del Brasil, en los estados de Piauí y Ceará (**Sidrim et al.,**

Tabla 1. Variación en la sensibilidad cutánea a la coccidioidina en personas normales residentes en áreas endémicas para la coccidioidomicosis.

País	Área endémica	Localidad	% reacciones positivas a la coccidioidina	Primer autor, año publicación
Venezuela	Estado de Lara	Quibor	31.4	Campins, 1997
Guatemala	Zacapa	Valle del Montagua	25.5	Mayorga, 1997
Honduras	Gualán	Valle del Comayagua	15.7	Mayorga, 1997
México	Baja California	Coahuila	50.0	González-Ochoa, 1997
Colombia	Guajira	Carrizal, Uribia, Maicao, otras	3.0 –13.0	Robledo, 1968
Estados Unidos	California	Valle de San Joaquín	> 50.0	Edwards, 1957
Estados Unidos	California	Valle de San Joaquín	2.0	Larwood, 2000
Estados Unidos	Arizona	Tucson	30.0	Dodge, 1985
México	Coahuila	Torreón	40.0	Padua, 1999
Argentina	Santiago del Estero	Río Hondo	19,7	Negroni, 1966

1997; Wanke *et al.*, 1999, Eulalio *et al.*, 2001). En Colombia, no existe una verdadera zona de endemia para la coccidioidomicosis pues solo se han informado casos esporádicos en la Guajira y en el Magdalena, siendo, además, bajos los índices de reactividad a la coccidioidina en estas zonas áridas (Tabla 1). (Robledo *et al.*, 1968, Vélez *et al.*, 1997).

La Figura 10 ilustra la actual distribución de la coccidioidomicosis en las Américas.

5.1.2. Paracoccidioidomicosis

Una de las características más notorias de la paracoccidioidomicosis es su restringida distribución geográfica, limitada a Centro y Sur América, especialmente en ésta última como fuera definido tempranamente y con bastante precisión para toda Sur América por Chirife & del Río (1965) y específicamente para Brasil por Bopp & Bernardi (1967).

En esta micosis, las zonas de endemia se han clasificado con base en el número de pacientes informados en un lugar dado (Wanke & Londero, 1994) y en la regularidad con la cual se diagnostica la enfermedad de año en año en un mismo sitio (Torrado *et al.*, 2000). También se ha tenido en cuenta la reactividad cutánea a extractos de *P. brasiliensis* (paracoccidioidina) en personas sanas, hecho que como en el caso de la coccidioidina, revela contacto

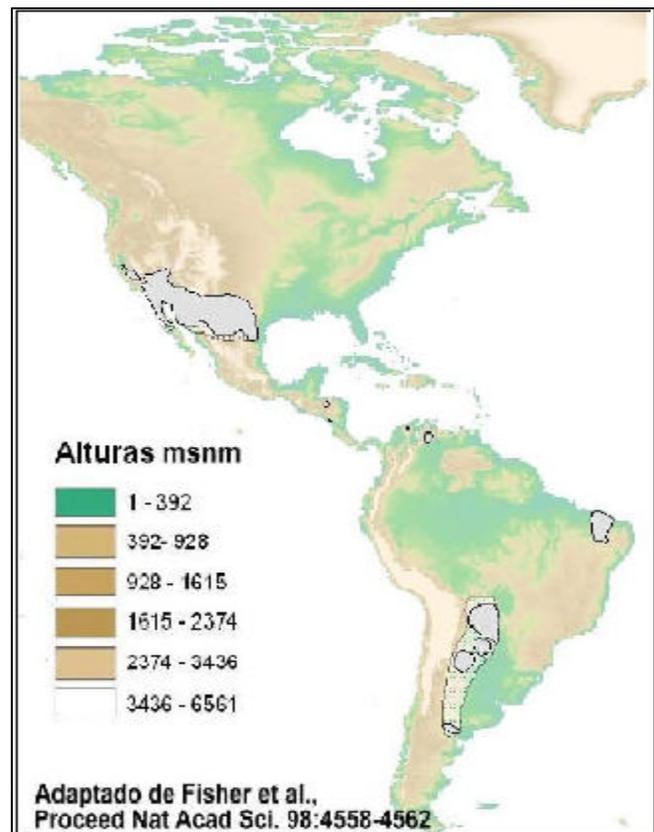


Figura 10. Distribución de la coccidioidomicosis en las Américas.

anterior (infección) con el hongo (**Restrepo et al.**, 1968; **Naiff et al.**, 1988; **Pereira**, 1988; **San Blas et al.**, 2003). Sin embargo y a diferencia de lo que sucede en la coccidiodomicosis, ni el aislamiento del hongo de fuentes naturales ni el estudio de animales infectados por éste, han conducido a la delimitación de las áreas endémicas por razones que se darán posteriormente (**Restrepo et al.**, 2001, **Wanke & Londero**, 1994).

La paracoccidiodomicosis ha sido reportada solo en la América Latina desde México (23° latitud norte) hasta Argentina (34° latitud sur), anotando que algunos países comprendidos dentro de tales límites como son Nicaragua, Belice, Surinam, Guayana y Chile, no han informado casos. Además, y con la excepción de Trinidad, Granada y Guadalupe que han contabilizado solo un caso cada una, las islas del Caribe parecen estar también libres de la micosis (**Brummer et al.**, 1993; **Wanke & Londero**, 1994; **Restrepo-Moreno**, 2003). Por regla general, la intensidad de la epidemia es mucho menor en Centro América y en el Caribe que en la América del Sur (**Wanke & Londero**, 1994). La Figura 11 presenta esta distribución (**Wanke & Londero**, 1994).

En los países reconocidamente endémicos, ocurren variaciones importantes en la frecuencia de la enfermedad siendo Brasil el centro de la epidemia con 80% de

todos los casos informados, seguido a buena distancia por Venezuela, Colombia, Ecuador y Argentina (**Brummer et al.**, 1993; **Blotta et al.**, 1999). En Brasil, la incidencia anual es de 10-30 pacientes por millón de habitantes (**Coutinho et al.**, 1998) mientras que, en Colombia, la incidencia global es mucho menor y fluctúa entre 0.5 to 2.2 dependiendo del año (**Torrado et al.**, 2000). No obstante, algunos municipios superan ampliamente esta tasa como se ilustra posteriormente (**Calle et al.**, 2001). Pero no solo es irregular la distribución de país a país sino que en uno cualquiera de ellos, la enfermedad no se presenta en todo el territorio sino en ciertas regiones.

El hecho anterior se ilustra con más precisión en un estudio colombiano que estableció la endemicidad de la paracoccidiodomicosis en los departamentos del país con base en las historias de 940 pacientes (1949-1999) (**Torrado et al.**, 2000). El número de casos informados por departamento (clasificación por cuartiles, 4: > 32 casos) y el número de años en los cuales tal departamento había diagnosticado casos (cuartil 4: > 13 años), se encontró que para la época del estudio, 10 de los 28 (35.7%) departamentos reconocidos, se ajustaban a la definición de endémicos, a saber, Antioquia, Boyacá, Caldas, Cundinamarca, Magdalena, Meta, Norte de Santander, Santander y Tolima, además la Sierra Nevada en el Magdalena (Figura 12). Las tasas de incidencia en estos lugares, establecidas con datos obtenidos de censos nacionales, variaron entre 0.5 y 6.4 por millón de habitantes.

Una vez más, debe mencionarse que al contrario de *C. immitis*, el micro-nicho de *P. brasiliensis* no ha sido definido con precisión. En efecto, su aislamiento de suelos ha sido informado solo en seis ocasiones, inicialmente en 1963 en Brasil y más tarde en Argentina, Venezuela (en 3 oportunidades) y otra vez en Brasil (**Franco et al.**, 2000). Igualmente esporádica ha sido la recuperación del hongo de fuentes diferentes (**Franco et al.**, 2000). La dificultad para recuperar *P. brasiliensis* podría ser debida, en parte, a la escasa producción de conidias por la forma miceliar del hongo, las que estarían encargadas de infectar a hombres y animales (**Restrepo et al.**, 1986; **McEwen et al.**, 1987). Esto contrasta con la abundante producción de artroconidias por *C. immitis* cuyo inóculo infeccioso sería así más efectivo que aquel de *P. brasiliensis* que contendría apenas unas pocas conidias (**Huppert & Sun**, 1980; **Restrepo et al.**, 2003). Por otra parte, los datos que los pacientes pudieran ofrecer en relación con la posible fuente de su infección, se desdibujan durante la prolongada latencia (promedio 14 años) de *P. brasiliensis* en el individuo infectado (**Borelli**, 1972) como ha sido comprobado en pacientes diagnosticados por fuera del área endémica (**Restrepo**, 2005).



Figura 11. Distribución de la paracoccidiodomicosis en América Latina.

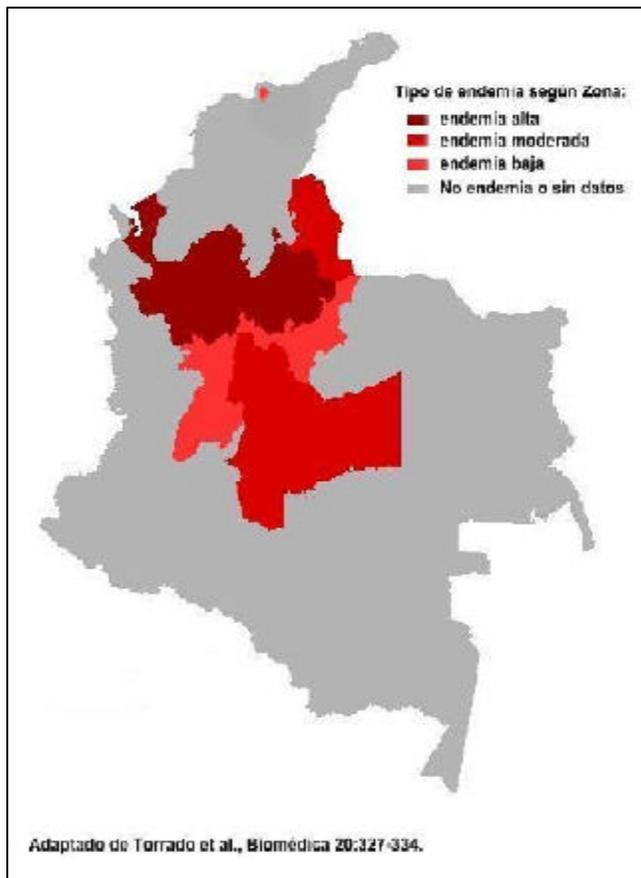


Figura 12. Distribución de la paracoccidioidomicosis en los departamentos colombianos de mayor endemicidad.

Finalmente, la ausencia de brotes o epidemias que pudieran señalar la posible fuente de infección común a los miembros de un grupo, constituye otro obstáculo para localizar el hábitat del hongo (Franco *et al.*, 1989; Restrepo, 1994).

No obstante, algunas observaciones epidemiológicas relacionan cambios ambientales con una mayor oportunidad de infección con *P. brasiliensis*, sugiriendo su presencia cercana. Tal sería la observación de un número mayor de casos en niños, en quienes la infección primaria debió haber sido adquirida recientemente. Al respecto, en ciertas regiones del Brasil se ha superado la tasa “normal” (aproximadamente 5%) de enfermedad infantil y al presente, tres estudios muestran una relación entre tal aumento y los cambios antrópicos ocurridos en los sitios de residencia de los niños. Rios-Gonçalves *et al.* (1998), Blotta *et al.* (1999) and Fonseca *et al.* (1999) estudiaron independientemente una serie de casos infantiles en tres regiones endémicas del Brasil anotando, en todas ellas, la

tala de bosques nativos para dar paso a monocultivos (café) y al cultivo de forrajes necesarios para la cría de ganado, con la consiguiente destrucción del ecosistema primario. Parecería, entonces, que bajo estas circunstancias, la exposición a *P. brasiliensis* se cumpliera más eficientemente.

Circunstancias similares a las anteriores y que están relacionados con cambios abruptos de tipo antrópico en zonas silvestres, no antes exploradas por el hombre, han sido informadas en la Amazonia brasilera. Entre los aborígenes (tribu Suruí) del Brasil se notó un aumento no solo de casos activos de paracoccidioidomicosis sino también de nativos paracoccidioidino-positivos (Valle *et al.*, 1991). Unos años después Coimbra *et al.* (1994) al examinar los datos anteriores, encontraron que la subsistencia tradicional de los nativos (horticultura de quema y siembra, pesca, recolección de productos de la selva), había sufrido un cambio consistente en la destrucción de bosques primarios para dar paso a la agricultura del café (Coimbra *et al.*, 1994).

Con el objeto de afirmar la relación anterior, estos mismos autores emprendieron otro estudio en nativos de la reserva indígena de Aripuaná, constituida por miembros de la tribu Tupí-Mondé, entre los que se encontraban los Suruí. Éstos ocupaban áreas cercanas a las de otras dos tribus, los Gaviañ y los Zoró, todos los cuales recibieron la prueba cutánea con paracoccidioidina. Los más altos porcentajes de individuos reactivos (43.8%) se encontraron en los Suruí, mientras que los restantes grupos mostraron tasas mucho más bajas, 6% a 14%, respectivamente. Análisis de regresión logística confirmaron el valor del hallazgo anterior y lo relacionaron con los cambios de tipo agrícola mencionados en el párrafo anterior (Coimbra *et al.* 1994).

6. Características de las áreas endémicas

6.1. Coccidioidomicosis

El hábitat de *C. immitis* es el suelo, como fuera demostrado por Stewart & Meyer (1932) quienes lo aislaron por primera vez de este tipo de substrato, en las inmediaciones de una vivienda en la cual había ocurrido un brote de coccidioidomicosis. Este hallazgo fue comprobado posteriormente por varios autores (Pappagianis, 1988). No obstante, se anota que el aislamiento de *C. immitis* del ambiente no es fácil, ni siquiera cuando se trata de suelos provenientes de áreas de alta endemicidad, y a pesar de su inoculación en ratones, procedimiento que facilita la selección del patógeno librándolo de otros mohos ambientales presentes en las muestras (Pappagianis, 1980,

Pappagianis, 1988; **Cole et al.**, 2004). *C. immitis* fue también aislado del aire en una región de alta endemicidad (Campo Roberts, California), lo que demuestra que el transporte de las partículas infecciosas se hace por vía aérea (**Hoggan et al.**, 1956).

C. immitis crece en el suelo bajo la forma de filamentos que, con el tiempo, dan lugar a las arthroconidias infecciosas; éstas son removidas por corrientes de aire e inhaladas por el hombre y los animales. La comprobación de lo anterior se dio en una de las primeras epidemias, ocurrida en 1941, durante el entrenamiento de tropas norteamericanas en Campo Gardner, condado de Kern, California, en un momento en el que el polvo infectado se acumulaba por doquier y era llevado por corrientes de aire cuya fuerza las convirtió en una verdadera tormenta (*wind storm*). Aparecieron, entonces, cientos de casos nuevos de coccidioidomicosis entre los soldados, muchos de los cuales por proceder de zonas no endémicas, desarrollaron enfermedad diseminada (**Smith et al.**, 1946). A partir de entonces, se han informado regular y frecuentemente brotes y epidemias de coccidioidomicosis, ligadas a actividades humanas creadoras de aerosol, a tornados y hasta a terremotos (**Pappagianis**, 1988; **Standaert et al.**, 1995; **Schneider et al.**, 1997; **Durry et al.**, 1997; **Cairns et al.**, 2000; **Utz et al.**, 2002).

En la coccidioidomicosis tienen importancia ciertas variables ambientales, tales como la duración de la época de sequía, el momento en que llegan las lluvias y su intensidad al finalizar tal época (**Cole et al.**, 2004). Se conoce que estos factores climatológicos inciden en la extensión y densidad del hongo en el suelo ya que durante los meses de verano y debido al excesivo calor, a veces superior a 38°C., aquel no sobrevive en las capas superficiales del suelo desértico pero sí logra hacerlo en el subsuelo donde la temperatura es más fría y el substrato más rico en nutrientes (**Kolivras et al.**, 2001). Se ha señalado también que una cierta humedad, como la ofrecida por las escasas colecciones de agua existentes en zonas desérticas, acelera el crecimiento del hongo y la fragmentación de sus hifas en las propágulas infecciosas, las arthroconidias, las cuales son dispersadas por el aire como se indicara previamente (**Pappagianis**, 1978; **Pappagianis et al.**, 1980).

Por lo anterior, la mayor incidencia suele presentarse durante el verano y el otoño, si éste es seco y polvoriento e, igualmente, es mayor cuando después de un invierno lluvioso llegan épocas de sequía (**Smith**, 1946; **Negroni**, 1966; **Negroni**, 1967; **Pappagianis**, 1980, **Pappagianis**, 1988). En Arizona se observan dos períodos de precipita-

ción que coinciden con una más alta incidencia de la enfermedad, a saber, al término de la primavera y en el otoño (**Hughenoltz**, 1957). No obstante, la alta tasa de migración de personas de la tercera edad, procedentes de regiones libres de coccidioidomicosis, ha traído consigo, independientemente de la época del año, un notorio aumento en el número de casos informados en tal estado, de 1,1 a 7,7 por millón de habitantes (**Galgiani**, 1999).

En 1957, Maddy señaló la correlación existente entre la distribución de *C. immitis* en la naturaleza y la zona biológica correspondiente a la Sonora Inferior (Lower Sonoran Life Zone), caracterizada por suelos arenosos o gredosos y alcalinos; altitud baja (menos de 800 msnm), climas áridos o semi-áridos con precipitación anual no mayor de 600 mm, veranos calientes (26-38°C) e inviernos suaves (4-12°C), con escasas heladas (**Maddy**, 1957) (Figura 13). La salinidad es, igualmente, un factor de importancia (**Elconin et al.**, 1964). La vegetación es predominantemente xerófila y está constituida por cactáceas, plantas espinosas, arbustos bajos y leñosos. En la Sonora Inferior, predomina la planta *Larrea tridentata*, conocida como *arbusto de creosota* en los Estados Unidos y como *gobernadora* o *chaparral* en Colombia (**Pappagianis**, 1988; **González-Ochoa**, 1967; **Negroni**, 1966; **Espinal & Montenegro**, 1963).

La fauna que predomina en las zonas endémicas para la coccidioidomicosis, está compuesta por roedores, perros salvajes, zorros, coyotes, serpientes y armadillos. Estos últimos, dadas sus características de larga vida e inadecuadas defensas inmunes (**Purtillo et al.**, 1975), podrían jugar un papel en la preservación del hongo y



Figura 13. Mapa correspondiente al Desierto de Sonora, zona endémica para la coccidioidomicosis.

también en su distribución pues, al morir, dejarían el hongo en el suelo de las zonas endémicas de Norte y Suramérica (Eulalio *et al.*, 2001).

6.2. Paracoccidioidomicosis

Debido a la latencia prolongada, Borelli (1972) afirmó que el sitio donde ocurría la infección primaria con *P. brasiliensis* y aquel en el cual se diagnosticaba la enfermedad no eran, necesariamente, el mismo por lo que acuñó el término *reservárea* para designar el lugar donde se adquiriría la infección y por ende, donde se hallaría el hábitat del hongo. En esta forma, diferenció la reservárea del área endémica que corresponde al sitio donde se establece el diagnóstico. Según Borelli, en tales áreas predominarían los bosques, la pluviosidad debería ser elevada y existirían abundantes corrientes de agua, todo lo cual mantendría una temperatura ambiental estable (17-24°C) (Borelli, 1964; Borelli, 1972).

Las sugerencias anteriores concuerdan con los datos proporcionados por el estudio realizado en la reserva indígena de Aripuaná, ya mencionado (Coimbra *et al.*, 1994), el cual se basó en el análisis de las condiciones climatológicas señaladas para la región, a saber: temperatura promedio 24-27°C, precipitación anual de 1750-2500 mm, presencia de bosques húmedos y de numerosas corrientes de agua (Salati, 1985).

En un trabajo complementario a uno anteriormente mencionado (Torrado *et al.*, 2000), se aplicó el análisis multivariado a los municipios que habían sido lugar de nacimiento y residencia permanente del mismo grupo de pacientes, es decir, a las zonas de reservárea (Calle *et al.*, 2001). Se halló que todos los casos podían ser ascritos a tan solo 20.3% de los municipios colombianos, en los que predominaban las siguientes factores ecológicos: altura entre 1.000 y 1.499 msnm, precipitación anual entre 2.000 y 2.999 mm, presencia de bosques húmedos según la clasificación de Holdridge aplicada a Colombia (Espinal & Montenegro, 1963) y existencia de cultivos de café y de tabaco. Se demostró, además, que la razón de la tasa de incidencia (RTI) se ajustaba al modelo y era significativa en los municipios donde existían tales variables ecológicas (Tabla 2). Seis municipios reservárea del país, 4 de Santander y 2 de Antioquia, revelaron poseer las más altas incidencias de paracoccidioidomicosis por millón de habitantes como se ilustra en la Tabla 3 (Calle *et al.*, 2001). La Figura 14 muestran la localización de algunos de tales municipios.

Si bien la aplicación de paracoccidioidina en las áreas endémicas de los países afectados por la paraco-

Tabla 2. Variables ecológicas más significantes en los municipios "reservárea" de *Paracoccidioides brasiliensis*.

Aplicación del modelo multivariado ($p < 0.05$)

VARIABLES ECOLÓGICAS	RAZÓN DE LA TASA DE INCIDENCIA (RTI)	INTERVALO DE CONFIANZA (IC)
Altura 1.000-1.499 msnm (T°= 19.2-22.6)	6.37	3.1 - 13.1
Precipitación anual 2.000-2.999 mm	2.15	1.5 - 3.1
Presencia de bosques húmedos (Holdridge)	1.79	1.2 - 2.8
Cultivos de: Café	1.95	1.1 - 3.5
Tabaco	3.59	2.2 - 5.9

Adaptada de Calle *et al.*, Epidemiol & Infect 126: 309, 2001.

Tabla 3. Municipios colombianos con alta incidencia de paracoccidioidomicosis y su relación con las variables ecológicas significantes.

Municipio	INCIDENCIA X 10 ⁶ /año	Nº de variables ecológicas presentes en el municipio
Socorro (S)	30.8	4
Valle de San José (S)	20.0	4
Rionegro (S)	11.5	3
Támesis (A)	9.6	4
San Gil (S)	9.1	4
Amagá (A)	8.1	5

S: Santander

A: Antioquia

Adaptada de Calle *et al.* Epidemiol & Infect 126: 309, 2001.

ccidioidomicosis no ha permitido una delimitación precisa entre zonas de mayor o menor endemidad (Restrepo *et al.*, 1968; Naiff *et al.*, 1988; Pereira, 1988; Restrepo, 1994), si ha sido posible relacionar las condiciones ambientales con pruebas positivas. Así, un estudio en niños que habían nacido y vivido en el mismo sitio en el cual se había diagnosticado un caso de paracoccidioidomicosis, reveló por análisis de regresión logística que aquellos que reaccionaban a la prueba intradérmica trabajaban en

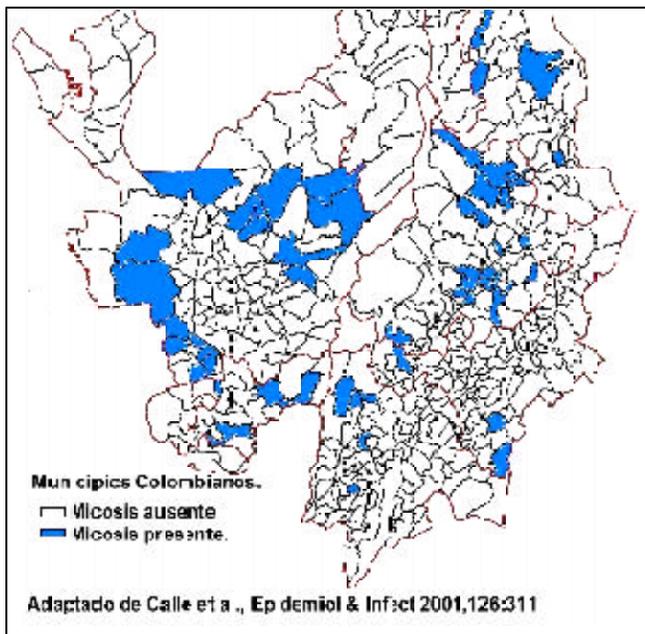


Figura 14. Distribución de la paracoccidioidomycosis de acuerdo con los municipios de mayor endemia.

huertas caseras, vivían en las cercanías de fuentes de agua y de cuevas de armadillos (Cadavid & Restrepo, 1993). En Río de Janeiro, Brasil, 34% de los niños que reaccionaban a la paracoccidioidina, vivían en las estribaciones de una montaña, rodeada por terreno boscoso (Rios-Gonçalves *et al.*, 1998).

Recientemente, se estudió la distribución geográfica de la paracoccidioidomycosis con base en más de 300 casos registrados en el Hospital Universitario de Botucatu, estado de São Paulo, Brasil, por medio de análisis espaciales y del sistema de información geográfica (GIS) (Barrozo-Simoes *et al.*, 2004). Estos investigadores asociaron los factores ambientales, la densidad de la población y la distribución de la micosis usando el coeficiente de correlación de Pearson encontrando que existían asociaciones estadísticamente significativas con la presencia de roca basáltica de origen volcánico y de dos tipos de suelos, así como de precipitaciones altas (1500 a 1600 mm), con un promedio para la época de lluvia de 940 - 1040 mm. Los suelos mencionados correspondieron a los podzólicos (formados en zonas con temperaturas bajas y alta humedad) y a los latzólicos (formados en zonas boscosas tropicales húmedas); ambos son ácidos y relati-

vamente estériles, tienen base arcillosa, con material orgánico y ciertos elementos como el hierro*.

Al unir la textura del suelo con la precipitación, la correlación fue muy alta ($r = 0.61$, $p < 0.000002$). Se sugirió que puesto que los suelos latzólicos tienen un importante contenido de arcilla y no drenan fácilmente reteniendo mucha humedad, ésta última debería tener gran importancia en la distribución de la micosis. Por lo tanto, no es al azar que la paracoccidioidomycosis se presente en ciertos lugares y no en otros, ya que los primeros existen circunstancias que probablemente facilitan el desarrollo del hongo (Barrozo-Simoes, 2004). La importancia de la humedad ya había sido resaltada en un trabajo anterior, en el que se examinaron los factores que mostraban ser favorables al hongo (Restrepo, 1994).

La Tabla 4 ilustra las condiciones que de acuerdo con los informes proporcionados por diversos investigadores suramericanos deberían predominar en el aun desconocido micronicho de *P. brasiliensis*. Se observa que de los 12 ejemplos ofrecidos, 9 (75%) mencionan la presencia de bosques y de precipitaciones altas en las áreas endémicas, mientras que 7 (58.3%) hacen referencia a corrientes de agua en tales áreas. Todo lo anterior indica que este hongo solo puede desarrollarse en terrenos que llenen las anteriores condiciones, tal como fuera señalado hace ya varias décadas (Borelli, 1964).

Dada la fertilidad de los bosques húmedos donde predomina la paracoccidioidomycosis, la fauna silvestre es allí muy rica. Se señalan los armadillos, los únicos animales en los que regularmente se ha comprobado la infección con *P. brasiliensis* y que habitan en las mismas zonas endémicas para el hombre (Naiff *et al.*, 1986; Bagagli *et al.*, 1998; Silva-Vergara *et al.*, 2000; Corredor *et al.*, 1999; Restrepo *et al.*, 2001; Corredor *et al.*, 2005). Se ha informado, además, un caso de paracoccidioidomycosis en un perro (Ricci *et al.*, 2004) y comprobado la presencia de anticuerpos y de reactividad cutánea a la paracoccidioidina en estos mismos animales (Ono *et al.*, 2000).

7. Comentario final

Se han señalado las analogías y las diferencias existentes entre *C. immitis* (*C. posadasii*) y *P. brasiliensis*, dos hongos propios de las Américas y limitados a este continente, ambos patógenos para el hombre y cuyos hábitats especializados y diametralmente opuestos aun encierran un mundo por explorar. Más de un siglo de trabajo con ellos ha

* Tomado de: Thomas, M.F., 1994. Geomorphology in the Tropics. John Wiley & Sons, Chichester, 460 p.

Tabla 4. Variables ecológicas consideradas importantes para el desarrollo de *Paracoccidioides brasiliensis* en la naturaleza, según varios autores.

Primer autor y País del estudio	Año	Hallazgos ecológicos
Borelli, Venezuela	1964	Temperaturas entre 17-24°C, precipitación anual superior a 800 mm, veranos cortos, presencia de bosques.
Chirife, Argentina	1965	Climas templados, húmedos, veranos lluviosos, inviernos suaves, sin fríos ni heladas, evitando la sequedad del terreno.
Bopp, Brasil	1967	Áreas con bosques densos y abundantes lluvias.
Restrepo, Colombia	1972	Áreas correspondientes a los bosques húmedos subtropicales y tropicales (Holdridge).
Londero, Brasil	1972	Regiones boscosas distribuidas a lo largo de corrientes de agua en zonas montañosas.
Pedroza, Brasil	1976	Lugares montañosos altos, clima frío, lluvia abundante, ríos y vegetación rica.
Cadavid, Colombia	1993	Altitud por encima de 1300 msnm, temperatura entre 18-24°C, numerosas corrientes de agua.
Coimbra, Brasil	1994	Temperatura promedio 24-27°C, precipitación anual 1750-2500 mm, presencia de bosques húmedos y de numerosas corrientes de agua.
Rios-Gonçalves, Brasil	1998	Regiones montañosas cercanas a ríos, altura 300-900 msnm, temperaturas 8-40°C (promedio 23°C), precipitación 1100-1300 mm.
Torrado, Colombia	2000	Condiciones de la zona Andina: altitud elevada, bosques, humedad alta, precipitación abundante, corrientes de agua.
Calle, Colombia	2001	Altitud 1000 a 14999 msnm, precipitación anual 2000-2999 mm, bosques húmedos.
Barrozo-Simões, Brasil	2004	Roca basáltica, suelos podzólicos y latozólicos, precipitación 1500-1600 mm.

dado lugar a grandes enseñanzas, ha despejado algunas dudas pero, al mismo tiempo, ha dejado grandes incógnitas. Muchas de las últimas están siendo exploradas con enfoques modernos, los que se espera ofrezcan soluciones abriendo así puertas a futuros conocimientos y métodos preventivos (Cole *et al.*, 2004; San Blas *et al.*, Borges-Walmsley *et al.*, 2002). Como dijera Carl Sagan: “Hacemos significativo nuestro mundo por el coraje de nuestras preguntas y la profundidad de nuestras respuestas”.

Agradecimientos

Al Profesor Germán Poveda, Universidad Nacional, sede Medellín por su constante, oportuna y experta cooperación en la preparación de las ilustraciones geográficas; a los ingenieros Lina I. Ceballos, Paola A. Arias y Olver Hernández por su generosa y experta cooperación

en la preparación de algunas ilustraciones, así como al Dr. Juan G. McEwen, por su paciente y acertada organización de las referencias bibliográficas. Los Drs. Gabriel Poveda y William Rojas merecen el más sincero reconocimiento de la autora por su diligente revisión del manuscrito.

Bibliografía

- Almeida, F. P. 1930. Estudos comparativos do granuloma coccidióidico nos Estados Unidos e no Brasil. Novo genero para o parasite brasileiro. Ann Fac Med Sao Paulo **5**:125-141.
- Ampel, N. M., C. L. Dols, & J. N. Galgiani. 1993. Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection: results of a prospective study in a coccidioidal endemic area. Am J Med **94**: 235-240.
- _____. 2003. Coccidioidomycosis p. 311-328. In W. E. Dismukes, P. G. Pappas, & J. D. Sobel (ed.), Clinical Mycology. Oxford University Press, New York, NY.

- Bagagli, E., A. Sano, K. I. Coelho, S. Alquati, M. Miyahi, Z. P. Camargo, G. M. Gomes, M. Franco, & R. M. Montenegro.** 1998. Isolation of *Paracoccidoides brasiliensis* from armadillos (*Dasypus novemcinctus*) captured in an endemic area of paracoccidoidomycosis. *Am J Trop Med Hyg* **58**: 505-512.
- Baker, E. E., E. M. Mark, & C. E. Smith.** 1943. The morphology, taxonomy and distribution of *Coccidoides immitis*, Rixford and Gilchrist. *Furrowia* **1**: 199-244.
- Barrozo-Simoes, L., S. Alençar-Marquez, & E. Bagagli.** 2004. Distribution of paracoccidoidomycosis: determination of ecologic correlates through spatial analyses. *Med Mycol* **42**: 517-523.
- Blotta, M. H., R. L. Mamoni, S. J. Oliveira, S. A. Nouer, P. M. Papaioordanou, A. Goveia, & Z. P. Camargo.** 1999. Endemic regions of paracoccidoidomycosis in Brazil: a clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region. *Am J Trop Med Hyg* **61**: 390-394.
- Bopp, C., & C. B. U. Bernardi.** 1967. Geopatología da blastomicose sul-americana no Rio Gradne do Sul. *O Hospital* **71**: 113-130.
- Borelli, D.** 1964. Hipótesis sobre ecología de *Paracoccidoides*. *Derm Venez* **4**: 71-77.
- . 1972. Some ecological aspects of paracoccidoidomycosis. In: Proc. Panam. Symp. Paracoccidoidomycosis, Washington DC, Pan American Health Organization Scientific Publication 254: 59-64.
- Borges-Walmsley, M. I., D. Chen, X. Shu, & A. R. Walmsley.** 2002. The pathobiology of *Paracoccidoides brasiliensis*. *Trends Microbiol* **10**: 80-87.
- Bowman, B. H., T. J. White, & J. W. Taylor.** 1996. Human pathogenic fungi and their close nonpathogenic relatives. *Mol Phylogenet Evol* **6**: 89-96.
- Brummer, E., E. Castañeda, & A. Restrepo.** 1993. Paracoccidoidomycosis: An update. *Clin Microbiol Rev* **6**: 89-117.
- Bustamante-Simon, B., J. G. McEwen, M. Arango, & A. Restrepo.** 1985. Characteristics of the conidia produced by the mycelial form of *Paracoccidoides brasiliensis*. *Sabouraudia* **23**: 407-414.
- Cadavid, D., & A. Restrepo.** 1993. Factors associated with *Paracoccidoides brasiliensis* infection among permanent residents of 3 endemic areas in Colombia. *Epidemiol Infect* **111**: 121-133.
- Cairns, L., D. Blythe, A. Kao, D. Pappagianis, L. Kaufman, J. Kobaysahi, & R. Hajjeh.** 2000. Outbreak of coccidoidomycosis in Washington State residents returning from Mexico. *Clin Infect Dis* **30**: 61-64.
- Calle, D., S. Rosero, L. C. Orozco, D. Camargo, E. Castañeda, & A. Restrepo.** 2001. Paracoccidoidomycosis in Colombia: an ecological study. *Epidemiology & Infection* **126**: 309-315.
- Campins, H.** 1967. Coccidoidomycosis in Venezuela, p. 279-287. In L. Ajello (ed.), The second symposium on coccidoidomycosis., The University of Arizona Press, Tucson, Arizona.
- Centers for Disease Control (CDC).** 1996. Coccidoidomycosis - Arizona, 1990-1995. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) **45**: 1069-1073.
- Chaturvedi, V., R. Ramani, S. Gromadzki, B. Rodeghier, H. G. Chang, & D. L. Morse.** 2000. Coccidoidomycosis in New York State. *Emerg Infect Dis* **6**: 25-29.
- Chirife, V., & C. A. del Río.** 1965. Geopatología de la Blastomicosis Suramericana. *Prensa Med Arg* **52**: 54-60.
- Cock, A. M., L. E. Cano, D. Vélez, B. E. Aristizábal, J. Trujillo, & A. Restrepo.** 2000. Fibrotic sequelae in pulmonary paracoccidoidomycosis: Histopathological aspects in BALB/C mice infected with viable and non-viable propagules. *Rev Inst Med trop S Paulo* **42**: 59-66.
- Coimbra, C. E. A., B. Wanke, R. V. Santos, A. C. F. D. Valle, R. I. B. Costa, & R. M. Zancope-Oliveria.** 1994. Paracoccidoidin and histoplasmin sensitivity in the Tupí-Mondé Amerindian populations from Brazilian Amazonia. *Ann Trop Med Parasitol* **88**: 197-207.
- Cole, G. T., M. Xue, C. N. Okeke, E. J. Tarcha, V. Basrur, R. A. Schaller, R. A. Herr, J. J. Yu, & C. Y. Hung.** 2004. A vaccine against coccidoidomycosis is justified and attainable. *Med Mycol* **42**: 189-216.
- Corredor, G. G., J. H. Castaño, L. Peralta, S. Díez, M. Arango, J. G. McEwen, & A. Restrepo.** 1999. Isolation of *Paracoccidoides brasiliensis* from the nine-banded armadillo *Dasypus novemcinctus*, in an endemic area for paracoccidoidomycosis in Colombia. *Rev. Iberoamer. Micol* **16**: 37-42.
- , L. A. Peralta, J. H. Castaño, J. S. Zuluaga, B. Henao, M. Arango, A. M. Tabares, D. Matute, J. G. McEwen, & A. Restrepo. 2005. The naked-tailed armadillo *Cabassous centralis* (Miller 1899): A new host to *Paracoccidoides brasiliensis*. Molecular identification of the isolate. *Medical Mycology* **43**: 275-280.
- Coutinho, Z. F., D. Silva, M. Lazera, V. Petri, R. M. Oliveira, P. C. Sabroza, & B. Wanke.** 2002. Paracoccidoidomycosis mortality in Brazil (1980-1995). *Cad Saude Publica*; **18**: 1441-1454.
- Davies, B. L., & C. E. Smith.** 1942. An epidemic of coccidial infection (coccidoidomycosis). *J Am Med Ass* **118**: 1182-1186.
- Deresinski, S. C.** 1980. History of Coccidoidomycosis: "Dust to Dust", p. 1-20. In D. A. Stevens (ed.), *Coccidoidomycosis: A Text*. Plenum Medical Book Company, New York.
- Desai, S. A., O. A. Minai, S. M. Gordon, B. O'Neil, H. P. Wiedemann, & A. C. Arroliga.** 2001. Coccidoidomycosis in non-endemic areas: a case series. *Respir Med* **95**: 305-309.
- Dickson, E. C.** 1937. "Valley Fever" of the San Joaquin Valley and the fungus *Coccidoides immitis*. *Calif West Med* **47**: 151-155.
- Dodge, R. R., M. D. Lebowitz, R. Barbee, & R. Burrows.** 1985. Estimates of *Coccidoides immitis* Infection by skin test reactivity in an endemic community. *Am J Pub Health* **75**: 863-865.
- Durry, E., D. Pappagianis, S. B. Werner, L. Hutwagner, R. K. Sun, M. Maurer, M. M. McNeil, & R. W. Pinner.** 1997.

- Coccidioidomycosis in Tulare County, California, 1991: reemergence of an endemic disease. *J Med Vet Mycol* **35**: 322-326.
- Edwards, M. R., M. E. Salazar, W. A. Samsonoff, L. E. Cano, G. A. Ostrander, & A. Restrepo.** 1991. Electron Microscopic Study of the Conidia produced by the Mycelium form of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Mycopathologia* **114**: 169-177.
- Edwards, P. Q., & C. E. Palmer.** 1957. Prevalence of sensitivity to coccidioidin, with special reference to specific and non-specific reactions to coccidioidin and histoplasmin. *Dis Chest* **31**: 35-60.
- Egeberg, R. O., & A. G. Ely.** 1956. *Coccidioides immitis* in the southern San Joaquin Valley. *Am J Med Sci* **231**: 151-154.
- Elconin, A. F., R. O. Egeberg, & M. C. Egeberg.** 1964. Significance of soil salinity on the ecology of *Coccidioides immitis*. *J Bact* **87**:500-503.
- Emmons, C. W., C. H. Binford, & J. P. Utz** (ed). 1963. Coccidioidomycosis, p. 183. *In* Medical Mycology, L. Febiger, Philadelphia, PA.
- _____, **C. H. Binford, & J. P. Utz** (ed.), 1963. Paracoccidioidal granuloma, p. 270. *In* Medical Mycology, L. Febiger, Philadelphia, PA.
- Espinal, L. S., & E. Montengro.** 1963. Formaciones vegetales de Colombia. Memoria explicativa sobre el mapa ecológico. Inst Geogr Agustín Codazzi, Bogotá.
- Eulalio, K. D., R. L. Macedo, & M. A. Cavalcanti.** 2001. *Coccidioides immitis* isolated from armadillos (*Dasypus novemcinctus*) in the state of Piauí, northeast Brazil. *Mycopathologia* **149**: 57-61.
- Fiese, M. J.** (ed.). 1958. Coccidioidomycosis, p. 10-22. C. C. Thomas Springfield, Ill.
- Fisher, M. C., G. L. Koenig, T. J. White, G. San-Blas, R. Negroni, I. Gutiérrez-Alvarez, B. Wanke, & J. W. Taylor.** 2001. Biogeographic range expansion into South America by *Coccidioides immitis* mirrors New World patterns of human migration. *Proceed Nat Acad Sci*. **98**: 4558-4562.
- Fonseca, E. R., P. P. Pardal, & L. C. Severo.** 1999. Paracoccidioidomycose em crianças em Belém do Pará. *Rev Soc Bras Med Trop* **32**:31-33.
- Franco, M., E. Bagagli, S. Scapolio, & C. da Silva-Lacaz.** 2000. A critical analysis of isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from soil. *Med Mycol* **38**:185-191.
- _____, **R. P. Mendes, M. M. MoscardiBacchi, M. Rezkallah-Iwasso, & M. R. Montenegro.** 1989. Paracoccidioidomycosis. *Bailliere's Clin Trop Med Comm Dis* **4**:185-220.
- Galgiani, J. N.** 1999. Coccidioidomycosis: a regional disease of national importance. Rethinking approaches for control. *Ann Intern Med* **130**: 293-300
- González-Ochoa, A.** 1967. Coccidioidomycosis in Mexico, p. 293-301. *In* L. Ajello (ed.), The second symposium on coccidioidomycosis., The University of Arizona Press, Tucson, AR.
- Hajjeh, R. A., & D. W. Warnock.** 2003. Epidemiology of systemic fungal diseases: overview, p. 23-30. *In* W. E. Dismukes, P. G. Pappas, and J. D. Sobel (ed.), *Clinical Mycology*. Oxford University Press, New York, NY.
- Hoggan, M. D., J. P. Ramson, D. Pappagianis, G. E. Donald, & A. D. Bell.** 1956. Isolation of *Coccidioides immitis* from the air. *Stanford Med Bull* **14**: 190.
- Horre, R., G. Schumacher, K. Alpers, H. M. Seitz, S. Adler, K. Lemmer, G. S. De Hoog, K. P. Schaal, & K. Tintelnot.** 2002. A case of imported paracoccidioidomycosis in a German legionnaire. *Med Mycol* **40**: 213-216.
- Hughenoltz, P.** 1957. Climate and coccidioidomycosis. *In* Proceed Symp Coccidioidomycosis, US Public Health Serv, Publ N° 575, pp 136-143.
- Huppert, M., & S. H. Sun.** 1980. Mycological diagnosis of coccidioidomycosis, p. 47-61. *In* D. A. Stevens (ed.), *Coccidioidomycosis: A Text*. Plenum Medical Book Company, New York, NY.
- Kolivras, K. N., P. S. Johnson, A. C. Comrie, & S. R. Yool.** 2001. Environmental variability and coccidioidomycosis (Valley fever). *Aerobiologia* **17**: 31-42.
- Lacaz, C. S.** 1959. Contribuição para o estudo da blastomicose infecciosa. *Rev Inst Med trop Sao Paulo*, **1**: 245-259, 1959
- _____. 1994. Historical evolution of the knowledge on Paracoccidioidomycosis and its etiologic agent, *Paracoccidioides brasiliensis*, p. 1-25. *In* M. Franco, C. S. Lacaz, A. Restrepo-Moreno, and G. Del-Negro (ed.), *Paracoccidioidomycosis*. CRC Press, Boca Raton, FL.
- _____. 1994. *Paracoccidioides brasiliensis*: Morphology; evolutionary cycle; maintenance during saprophytic life; biology, virulence, taxonomy, p. 13-25. *In* M. Franco, C. S. Lacaz, A. Restrepo-Moreno, and G. Del-Negro (ed.), *Paracoccidioidomycosis*. CRC Press, Boca Raton, FL.
- _____, **E. Porto, J. E. C. Martin, E. M. Heins-Vaccari, & N. T. Melo.** 2002. Paracoccidioidomycosis, p. 639-729. *In* C. S. Lacaz, E. Porto, J. E. C. Martin, E. M. Heins-Vaccari, and N. T. Melo (ed.), *Tratado de Micología Médica Lacaz*. Sarvier Editores, Sao Paulo, Brasil.
- Larwood, T. R.** 2000. Coccidioidin testing in Kern County, California: decrease in infection rate over 58 years. *Clin Infect Dis* **30**: 612-613.
- Lutz, A.** 1908. Uma mycose pseudo-coccidica localizada na boca e observada no Brazil. *Brazil Medico* **22**:141-144.
- MacKinnon, J. E., R. Aratagaveytia-Allende, & L. Arroyo.** 1953. Sobre la especificidad de las intradermoreacciones con la paracoccidioidina. *An Fac Med Montevideo* **38**: 363-383.
- Maddy, K.** 1957. Ecological factors possible relating to the geographic distribution of *Coccidioides immitis*. *In* Proceedings of the Symposium on Coccidioidomycosis. U.S. Public Health Serv Public N° 575, pp 144-157.
- Manns, B. J., B. W. Baylis, S. J. Urbanski, A. S. Gibb, & H. R. Rabin.** 1996. Paracoccidioidomycosis: case report and review. *Clin Infect Dis* **23**:1026-1032.
- Matute, D. R., J. G. McEwen, R. Puccia, B. A. Montes, G. San-Blas, E. Bagagli, J. T. Rauscher, A. Restrepo, F. Morais, & J. W.**

- Taylor.** May 2005. Cryptic speciation and recombination in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis* as revealed by gene genealogie. Sometido a publicación en Molecular Genetics and Evolution, Junio 2005.
- Mayorca, R.** 1967. Coccidioidomycosis in Central America, p. 287-293. In L. Ajello (ed.), The second symposium on coccidioidomycosis., The University of Arizona Press, Tucson, AR.
- McEwen, J. G., V. Bedoya, M. M. Pativ±o, M. E. Salazar, & A. Restrepo.** 1987. Experimental murine paracoccidioidomycosis induced by the inhalation of conidia. J. Med. Vet. Mycol. **25**: 165-175.
- Mendez-Lemaitre, A.** 1950. Blastomicosis Suramericana y otras micosis en Colombia. Rev Hosp La Samaritana **1**: 3-10.
- Miranda-Paniagoa, N. M., A. C. de Freitas, E. S. Albuquerque-Aguiarb, J. E. Albuquerque-Aguiarb, R. V. Cunhab, & A. R. C. W. Motta-Castroa, B.** 2005. Paracoccidioidomycosis in patients with human immunodeficiency virus: review of 12 cases observed in an endemic region in Brazil. J Infect. In Press. Corrected Proof, Available online, 23 February 2005.
- Naiff, R., L. Ferreira, T. Barrett, M. Naiff, & J. Arias.** 1986. Enzootic paracoccidioidomycosis in armadillos (*Dasypus novemcinctus*) in the State of Para. Rev Inst Med trop Sao Paulo **28**: 19-27.
- D., T. V. Barret, J. R. Arias, & M. F. Naiff.** 1988. Encuesta epidemiológica de histoplasmosis, paracoccidioidomycosis y leishmaniasis mediante pruebas cutáneas. Bol Of Sanit Panam **104**: 35-50.
- Negróni, P.** 1967. Coccidioidomycosis in Argentina, p. 273-278. In L. Ajello (ed.), The second symposium on coccidioidomycosis., The University of Arizona Press, Tucson, Arizona.
- _____. (ed.). 1966. Las Blastomicosis y Coccidioidomycosis, p. 133-145; 234-257. In Comisión de Investitgación Científica Micosis Profundas. Gobernación, Argentina., Provincia de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
- Neves, J. S., & L. Bogliolo.** 1951. Researches on the etiological agents of the American blastomycosis. I Morphology and systematics of the Lutz' disease agent. Mycopathol Mycol Appl **5**: 133-1423.
- Niño-Vega, G. A., A. M. Calcagno, & G. San-Blas.** 2000. RLFP analysis reveals marked geographic isolation between strains of *Paracoccidioides brasiliensis*. Med Mycol **38**: 437-441.
- Ono MA, APFRL Bracarense, Morais HAS, M. Trapp, D. R. Berlitardo, & Z. P. Camargo.** 2000. Canine paracoccidioidomycosis: a seroepidemiologic study. Med Mycol **39**: 277-282.
- Ophüls, W., & H. C. Moffit.** 1900. A new pathogenic mould formerly described as a protozoan: *Coccidioides immitis* (*Coccidioides pyogenes*). Preliminary report. Philadelphia Med J **5**: 1471-1472.
- _____. 1905. Further observation on a pathogenic mold formerly described as a protozoan *Coccidioides immitis* (*Coccidioides pyogenes*). J Exp Med **6**: 443-486.
- Padua-Gabriel, A., V. A. Martínez-Ordaz, V. M. Velasco-Rodríguez, J. G. Lazo-Saenz, & R. Cicero.** 1999. Prevalence of skin reactivity to coccidioidin and associated risk factors in subjects living in a northern city of Mexico. Arch Med Res **30**: 388-392.
- Pappagianis, D.** 1980. Epidemiology of Coccidioidomycosis, p. 63-86. In Stevens DA (ed.), Coccidioidomycosis. Plenum Medical Book Co, New York, NY.
- _____. 1988. Epidemiology of Coccidioidomycosis. Current Top Med Mycol **2**:199-238.
- _____, & **H. Einstein.** 1978. Tempest from Tehachapi takes toll or coccidioides conveyed aloft and afar. West J Med **129**: 527-530.
- Pereira, A. J. C. S.** 1988. Inquérito intradérmico para paracoccidioidomycose em Goiânia. Rev Pat Trop **17**: 157-186.
- Pereira, R. M., F. Bucarechi, E. K. Barisoni, G. Hessel, & T. A.T.** 2004. Paracoccidioidomycosis in children: Clinical presentation, follow-up and outcome. Rev Inst Med Trop S. Paulo **46**: 127-131.
- Posadas, A.** 1892. Un nuevo caso de micosis fungoidea con sporospermias. Anal Círculo Méd Argent **15**:585-586.
- Purtillo, D. T., G. P. Walsh, E. E. Storrs, & C. Gannon.** 1975. The immune system of the nine-banded armadillo (*Dasypus novemcinctus*). Anat Rec Philadelphia, **181**: 725-734.
- Restrepo, A.** 1994. Ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*, p. 121-130. In M. Franco, C. S. Lacaz, A. Restrepo-Moreno, and G. Del-Negro (ed.), Paracoccidioidomycosis. CRC Press, Boca Raton, FL.
- _____. 2000. Morphological aspects of *Paracoccidioides brasiliensis* in lymph nodes: implications for the prolonged latency of paracoccidioidomycosis? Med Mycol **38**: 317-322.
- _____, **B. H. Aristizábal, A. González, M. P. Jiménez, B. L. Gómez, J. G. McEwen, & C. LE.** 2004. Características de las conidias de *Paracoccidioides brasiliensis*. VITAE publicación electrónica: <http://caibco.ucv.ve>.
- _____, **J. G. McEwen, & E. Castañeda.** 2001. The habitat of *Paracoccidioides brasiliensis*: how far from solving the riddle? Med Mycol **39**: 232-241.
- _____, **M. Robledo, S. Ospina, M. Restrepo, & A. Correa.** 1968. Distribution of paracoccidioidin sensitivity in Colombia. Am. J. Trop. Med. Hyg. **17**: 25-37.
- _____, **M. E. Salazar, L. E. Cano, & M. M. Patiño.** 1986. A technique to collect and dislodge conidia produced by *Paracoccidioides brasiliensis* mycelial form. J. Med. Vet. Mycol **24**: 245-248.
- _____, **M. E. Salazar, K. V. Clemons, D. Feldman, & D. A. Stevens.** 1997. Hormonal Influences in the host-interplay with *Paracoccidioides brasiliensis*, p. 125-133. In H. Vanden-Bosche, D. A. Stevens, and F. Odds (ed.), Host-Fungus Interplay. National Foundation for Infectious Diseases, Bethesda, MD.
- _____, & **A. M. Tobón.** 2005. *Paracoccidioides brasiliensis*, p. 3062-3068. In G. L. Mandell, J. E. Bennett, and R. Dollin (ed.), Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th Ed. Elsevier, Philadelphia, PA.
- Restrepo, B. I., J. G. McEwen, M. E. Salazar, & A. Restrepo.** 1986. Morphological development of the conidia produced by *P. brasiliensis* mycelial form. J. Med. Vet. Mycol **24**: 337-339.

- Restrepo-Moreno, A.** 2003. Paracoccidioidomycosis. In W. E. Dismukes, P. G. Pappas, and J. D. Sobel (ed.), *Clinical Mycology*. Oxford University Press, New York, NY.
- Ricci, G., F. T. Mota, A. Wakamatsu, C. Serafim, R. C. Birra, & M. Franco.** 2004. Canine paracoccidioidomycosis. *Med Mycol* **42**:379-383.
- Rios-Gonçalves, A. J., A. Londero, T., G. M. F. Terra, R. Rozenbaum, T. F. Abreu, & S. A. Nogueira.** 1998. Paracoccidioidomycosis in children in the state of Rio de Janeiro (Brazil). Geographic distribution and the study of a "reservarea". *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* **40**:11-13.
- Rippon, J. W.** (ed.). 1988. *Coccidioidomycosis*, p. 433-473. *Medical Mycology*. Saunders, W.B., Philadelphia, PA.
- Rixford, E., & T. C. Gilchrist.** 1896. Two cases of protozoan (coccidioidal) infection of the skin and other organs. *J Hopkins Hosp Rep* **1**:209-210.
- Robledo, M., A. Restrepo, M. Restrepo, S. Ospina, & F. Gutiérrez.** 1968. Encuesta epidemiológica sobre Coccidioidomycosis en algunas zonas áridas de Colombia. *Ant. Med.* **18**:505-522.
- Salati, E.** 1985. The climatology and hydrology of Amazonia, p. 18-48. In G. T. Prance and T. E. Lovejoy (ed.), *Key Environments: Amazonia*. Pergamon Press, Oxford, UK.
- Samsonoff, W. A., M. E. Salazar, M. L. McKee, A. Restrepo, L. E. Cano, & M. R. Edwards.** 1957. Scanning electron microscopy of the conidia produced by the mycelial form of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Mycopathologia* **114**: 9-15.
- San-Blas, G., G. Niño-Vega, & T. Iturriaga.** 2002. *Paracoccidioides brasiliensis* and paracoccidioidomycosis: molecular approaches to morphogenesis, diagnosis, epidemiology, taxonomy and genetics. *Med Mycol* **40**: 225-242.
- Schneider, E., R. Hajjeh, R. A. Spiegel, R. W. Jibson, E. L. Harp, G. A. Marshall, R. A. Gunn, M. M. McNeil, R. W. Pinner, R. C. Baron, R. C. Burger, L. C. Hutwagner, M. Crump, L. Kaufman, S. E. Reef, G. M. Feldman, D. Papaggianis, & A. B. Werner.** 1997. A coccidioidomycosis outbreak following the Northridge, California Earthquake. *J Am Med Ass* **277**: 904-908.
- Sidrim, J. J. C., L. C. I. Silva, N. J.M.A., M. F. G. Rocha, & G. C. Paixao.** 1997. Le Nor-Este brésilien, region d'endémie de coccidioidomycose? A propos d'une micro-épidémie. *J Mycol Med* **7**: 37-39.
- Silva-Vergara, M. L., R. Martínez, Z. P. Camargo, M. H. B. Malta, C. M. L. Maffei, & J. B. Chadu.** 2000. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from armadillos (*Dasypus novemcinctus*) in areas where the fungus was recently isolated from soil. *Med Mycol* **38**: 193-199.
- Smith, C. E., R. R. Beard, H. G. Rosenberger, & E. G. Whiting.** 1946. Effect of season and dust control on coccidioidomycosis. *J Am Med Assoc* **132**: 833-838.
- _____, **R. R. Beard, E. E. Whiting, H. G. Baker, & Rosenberger.** 1946. Varieties of coccidioidal infection in relation to the epidemiology and control of the disease. *Am J Pulic Health* **36**: 1394-1402.
- Splendore, A.** 1912. Zymonematosi con localizzazione nella cavita della bocca, osservata in Brasile. *Bull Soc Path Exot* **5**: 313-319.
- Standaert, S. M., W. Schaffner, J. N. Galgiani, R. W. Pinner, L. Kaufman, & E. Durry.** 1995. Coccidioidomycosis among visitors to a *Coccidioides immitis* endemic area: an outbreak in a military reserve unit. *J. Infect Dis* **171**:1672-1675.
- Stevens, D. A.** 1995. Coccidioidomycosis. *N Engl J Med* **332**: 1077-1082.
- Stewart, E. A., & K. F. Meyer.** 1932. Isolation of *Coccidioides immitis* (Stiles) from the soil. *Proc. Soc Exp Biol Med* **29**: 937-938.
- Tobón, A. M., B. Orozco, S. Estrada, E. Jaramillo, C. de Bedout, M. Arango, & A. Restrepo.** 1998. Paracoccidioidomycosis and AIDS: Report of the first two Colombian cases. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, **40**: 377-381.
- _____, **C. A. Agudelo, O. M.L., D. L. Alvarez, M. Arango, L. E. Cano, & A. Restrepo.** 2003. Residual pulmonary abnormalities in adult patients with chronic paracoccidioidomycosis: Prolonged observations after itraconazole therapy. *Clin Infect Dis* **37**: 898-904.
- Torrado, E., E. Castañeda, F. de la Hoz, & A. Restrepo.** 2000. Paracoccidioidomycosis: definición de las áreas endémicas de Colombia. *Biomédica* **20**:327-334.
- Utz, G., D. Amundson, & M. Wallace.** 2002. Coccidioidomycosis outbreak among United States Navy SEALs training in a *Coccidioides immitis*-endemic area-Coalinga, California. *J Infect Dis* **186**: 865-868.
- Valle, A. C. F. D., C. E. A. Coimbra, F. T. B. Llinares, P. C. F. Monteiro, & M. R. Guimarães.** 1991. Paracoccidioidomycosis entre o grupo indígena Suruí de Rondônia, Amazônia, (Brasil). *Rev Inst Med trop S. Paulo* **33**:407-411.
- Vélez, A., M. Robledo, A. M. Tobón, C. I. Gómez, J. J. Upegui, M. I. Hincapié, L. E. Moncada, M. Arango, & A. Restrepo.** 1997. Coccidioidomycosis pulmonar. Informe de un caso autóctono. *Medicina UPB* **16**:97-108.
- Wanke, B., M. Lazera, P. C. Monteiro, F. C. Lima, M. J. Leal, P. L. Ferreira-Filho, L. Kaufman, R. W. Pinner, & L. Ajello.** 1999. Investigation of an outbreak of endemic coccidioidomycosis in Brazil's northeastern state of Piauí with review of the occurrence and distribution of *Coccidioides immitis* in three other Brazilian states. *Mycopathologia*: **148**: 57-67.
- Wanke, B., & A. T. Londero.** 1994. Epidemiology and Paracoccidioidomycosis, p. 109-130. In M. Franco, C. S. Lacaz, A. Restrepo-Moreno, and G. Del-Negro (ed.), *Paracoccidioidomycosis*. CRC Press, Boca Raton, FL.

Recibido el 19 de septiembre de 2005

Aceptado para su publicación el 26 de abril de 2006