

RECIENTES ADQUISICIONES EN EL CONOCIMIENTO DE LA COCCIDIOIDOMICOSIS

ANTONIO GONZÁLEZ OCHOA
Académico de número

Después de los 62 años transcurridos desde que se conoció la coccidioidomycosis tenemos a la fecha un conocimiento casi completo de esta enfermedad, tan importante para la región suroeste de los Estados Unidos y la región noroeste de México. Las zonas desérticas situadas a uno y otro lado de la línea divisoria de ambos países constituyen prácticamente la única región de endemidad en el mundo entero; sería superfluo, por lo tanto, el tratar de poner énfasis en la trascendencia de este padecimiento para justificar la obligación del médico mexicano, y particularmente del residente en los estados donde el padecimiento presenta una frecuencia alta y del especialista de pulmón, para tenerlo "in mente", para conocer los recursos diagnósticos, y para saber cuál debe ser el manejo de estos enfermos.

Como en toda enfermedad, existen varios períodos en el conocimiento de esta micosis, lo que creemos conviene traer a colación, en forma sintética, para mejor comprensión de las últimas adquisiciones.

El primer período corresponde la descripción original de la enfermedad, en Argentina, por Posadas y Vernicke en 1892, y dos años más tarde en los Estados Unidos por Rixford (1894). Los autores de ambos países encontraron en sus respectivos enfermos un microorganismo esférico, con una cápsula refringente que parecía multiplicarse por endosporulación, hicieron un completo estudio morfológico y reprodujeron la enfermedad en los animales de laboratorio. Es curioso que tanto los autores argentinos como los norteamericanos consideraron al microorganismo como un protozoo, denominándole estos últimos, *Coccidioides immitis*. Ocho años más tarde Ophüls y Moffit (1900) demostraron que el supuesto protozoo no era tal, sino un moho, y dieron una descripción de su fase de cultivo. En los años siguientes aparecieron estudios detallados sobre el agente etiológico, diversos aspectos clínicos e histopatológicos de la micosis, y comunicaciones

* Trabajo reglamentario leído el día 16 de junio de 1954.

de nuevos casos; especial mención merece el Boletín N° 47 del Departamento de Higiene del Estado de California, publicado en 1931, en el que Rixford, Dickson y Beck reunieron todos los datos relacionados con el conocimiento del granuloma coccidioidal, consignándole como una enfermedad del hombre y de los animales, demostrada en 286 casos humanos y 20 animales, cuya repartición geográfica mostraba una concentración de enfermos en el centro y sur de California, correspondiendo la mayor parte a sujetos en contacto con la tierra y sus productos, entre los 25 y 55 años de edad. Se tenía la impresión de que la enfermedad se contraía por vía respiratoria y a través de heridas, sin que se hubiese observado transmisión de hombre a hombre o de animal a animal, o de animal a hombre, y parecía que los suelos y plantas fuesen las fuentes de infección. Posteriores estudios vinieron a confirmar todos los conceptos hipotéticos anteriores.

El segundo período, caracterizado por las aportaciones de Gifford y Dickson, en los años de 1936 a 1938, marcó una nueva etapa en el conocimiento de la coccidioidomicosis con el descubrimiento de la etiología de la fiebre de San Joaquín; este período se caracterizó también por los estudios epidemiológicos basados en ese hallazgo. Los médicos del Valle de San Joaquín, California, estaban habituados a ver un padecimiento denominado popularmente "fiebre del valle", "fiebre del desierto" o "reumatismo del desierto"; ninguna mención existía en la literatura médica sobre esta enfermedad hasta el correspondiente al informe de 1936 del Departamento de Higiene del Condado de Kern; la frecuencia de esta enfermedad quedó indicada por las respuestas al cuestionario enviado en 1937 a los médicos de los condados del Valle de San Joaquín, en el que se presentaron 354 casos de fiebre del desierto observados en 16 meses, y fue particularmente interesante que, de los 354 enfermos, todos, menos, uno, se restablecieron después de algunas semanas, y el paciente excepcional desarrolló una meningitis debida a *C. immitis*. La primera sugestión de que hubiese alguna relación entre el granuloma coccidioidal, enfermedad grave, relativamente rara, y la fiebre del Valle de San Joaquín, enfermedad benigna y frecuente, se debió a Gifford quien, juntamente con Dickson (1937 a 1938), desarrolló esa conjetura que pudo ser demostrada por el aislamiento de *C. immitis* en seis pacientes con fiebre de San Joaquín, los que, por otra parte, dieron fuertes reacciones a la coccidioidina, antígeno preparado con un filtrado de *C. immitis*, al cual reaccionaban los sujetos con granuloma coccidioidal. A partir de estos descubrimientos quedó demostrado que *C. immitis* causa dos tipos de enfermedades: una aguda, benigna, la llamada fiebre de San Joaquín; y otra grave, rara, o sea el granuloma coccidioidal; la primera es la primo-infección a *C. immitis*, y

la segunda la forma de diseminación o enfermedad; los mismos autores sugirieron el nombre de coccidioidomicosis para comprender las dos formas del padecimiento. Estos descubrimientos de Gifford y Dickson facilitaron los estudios epidemiológicos, que fijaron la frecuencia de la infección primaria, en cifras anuales que exceden al 50 por ciento de las personas susceptibles que habitan las zonas altamente endémicas, lo que se pone de manifiesto por la adquisición de sensibilidad a la coccidioidina, sensibilidad que es duradera, y que, aunque puede atenuarse, sólo lo hace muy lentamente. Por este procedimiento se ha conocido que, entre nosotros, el pade-



FIG. 1

cimiento es endémico en los estados de Baja California, Sonora, Chihuahua y Coahuila, como se muestra en el mapa adjunto. De cada uno de esos estados, con excepción de Colima, hemos observado casos de formas diseminadas. Aún faltan exploraciones para fijar, dentro de estas zonas, las regiones de mayor endemicidad, así como la situación de los estados limítrofes.

Un tercer período se marca por el afinamiento de los conocimientos expuestos, sobre todo lo relacionado con la infección primaria, lo que se facilitó por la observación de multitud de casos, durante la Segunda Gue-

rra Mundial, en los conscriptos trasladados de estados de la Unión Americana exentos del padecimiento a los campos militares instalados en las zonas de endemicidad a la coccidioidomicosis; por esta desafortunada oportunidad se puntualizó que el período de incubación es de una a cuatro semanas, que en el 60 por ciento la infección primaria es asintomática, y que en el 40 por ciento los síntomas son neumónicos, de un grado variable de intensidad, y los más comunes son: bronquitis, pleuresía, fiebre, malestar, tos productiva, dolores torácicos y sudores nocturnos, y en el 5 por ciento de los hombres y en el 25 por ciento de las mujeres, eritema nodoso o polimorfo, a menudo asociado con artralgias; en el 5 a 8 por ciento de los sujetos con neumonitis hay cavitación, lo que plantea una situación difícil de valorar en el sentido de si corresponden sólo a manifestaciones de la infección primaria, las que tenderán a la curación, o si se trata de manifestaciones debidas a la forma progresiva o de diseminación, máxime que en la actualidad priva la idea de que el paso de la infección primaria a la fase de diseminación se hace tempranamente, a continuación de la primo-infección, y no meses o años después como se creía. Las diseminaciones se presentan en el 0.25 por ciento de los sujetos de raza blanca y en el 1 por ciento de los negros y, por lo que se refiere al mexicano, que se había tomado como aun más susceptible que el negro para padecer dicha diseminación, el grupo de trabajadores del Hospital General de Kern considera actualmente que muestra menor tendencia que el individuo de raza blanca, ya que, a pesar de la gran afluencia de braceros a las zonas de mayor endemicidad, no observan sino raros casos de mexicanos con formas diseminadas.

Un quinto o último período se ha singularizado por los estudios serológicos que Smith inició desde 1939, los que hasta fecha reciente logró precisar (1950); consisten en las reacciones de precipitación y fijación del complemento en relación con las dos fases de la enfermedad, y acaban de ser satisfactoriamente correlacionados con diferentes técnicas por Saslow y Campbell, de la Sección de Investigación Serológica del Army Medical Center, de Washington, y por Salvin, del Laboratorio de Enfermedades Infecciosas del National Institute of Health, de Washington. La importancia de estas reacciones, practicadas sobre más de 20,000 sueros, es trascendental, puesto que son indispensables para el diagnóstico de los casos de infección primaria, en los que generalmente es difícil encontrar y aislar el hongo, así como para juzgar acerca de la tendencia de la infección primaria a pasar a forma diseminada, y para el pronóstico de estas últimas. Sin considerar las cosas dogmáticamente, se ha visto que durante las primeras fases de la infección primaria y después de establecida la reactividad

cutánea a la coccidioidina, aparecen las precipitinas en el suero, las que, contrariamente a la reacción cutánea que es fija, se borrarían al curar la primo-infección; por lo tanto, esta reacción tiene valor para hacer diagnóstico de padecimiento actual, no así la coccidioidino-reacción que permanece aun después de desaparecida la infección primaria. Si durante la primo-infección aparecen anticuerpos fijadores del complemento, a títulos de 1:64, 1:128 (procedimiento de Kolmer modificado por Smith, 1950), y tienden a sostenerse o a ir en aumento, esto sería un índice de que la infección primaria tiende a diseminarse o de que ya se ha diseminado. Un aumento del título de anticuerpos fijadores del complemento tendría significación de que el caso evolucionara hacia la muerte.

Resulta paradójico que, en un padecimiento donde se han precisado etiología, patogenia, sintomatología de sus dos fases, histopatología, epidemiología, habitat del hongo, animales vectores y fases contagiantes del hongo, el capítulo de la terapéutica esté aún por escribirse. Todos los medicamentos imaginables han sido empleados, pero sin resultado alguno, incluyendo los antibióticos de uso actual. Recientemente el vainillato de etilo había traído una esperanza en la curación de las formas diseminadas, las que tienen una mortalidad de 56 por ciento, ya que, al decir de Cohen (1951) se habrían obtenido curaciones con ese fármaco; en nuestras manos los resultados fueron infructuosos (González Ochoa, Hernández y Colorado Iris, 1953), y en reciente visita al Kern General Hospital en Bakersfield, California, donde existe la mayor concentración de pacientes con coccidioidomicosis, encontramos el mismo criterio acerca de la inutilidad de ese medicamento.

En los meses pasados encontramos (González Ochoa y Rosiles, 1953) que la hidroxiclороquina (que "in vitro" muestra moderada actividad contra *C. immitis*), administrada a la dosis de 500 mg. al día, produjo probablemente la curación de dos pacientes con formas diseminadas de coccidioidomicosis, pacientes que habían resistido al tratamiento con vainillato de etilo, en el primero 40 días después de la administración del medicamento, y en el segundo caso, aún no publicado, después de tres meses de tratamiento; desde luego que dos casos no es cifra para deducir algún juicio sobre este fármaco.

Las intervenciones drásticas deben ser reservadas para los casos en que con la ayuda de la serología (fijación del complemento) se justifiquen; las mutilaciones extrapulmonares no deben hacerse cuando las lesiones del pulmón son las principales, lo que sucede prácticamente en todos los casos; y las intervenciones de pulmón, como la interrupción del frénico con la que se logra cerrar cavernas, el neumotórax, que no debe usarse en casos

de cavernas periféricas para evitar fístulas bronco-pleurales, las toracoplastias, las resecciones en cuña, lobectomías o neumectomías, deberán hacerse siempre que lo indique la serología, pues no hay que olvidar que una considerable cantidad de cavernas correspondientes a la infección primaria, que no van camino a la diseminación, pueden permanecer por años sin causar serios problemas al sujeto, y siendo el problema de la diseminación despreciable y la contagiosidad muy remota, ya que la fase esferular no es la contagiante sino la de artrosporas, no hay que someter al enfermo a molestias y peligros gratuitos.

RESUMEN

En la comunicación presentada se hace una revisión sucinta de los principales guiones que marcan el conocimiento de la coccidioidomicosis en los 72 años transcurridos desde que se encontró el padecimiento.

Se hace hincapié en las reacciones serológicas (precipitación y fijación del complemento) recientemente puntualizadas por Smith (1950), para el diagnóstico de la infección primaria activa, para sospechar el paso de ésta a la fase de diseminación, y para el diagnóstico y pronóstico de la última.

En lo referente a la terapéutica, el autor expone sus resultados negativos con el vainillato de etilo, y como contribución personal se hace una comunicación previa acerca del empleo de la hidroxiclороquina, a la dosis de 500 mg. diarios, con lo que probablemente se obtuvo curación en dos casos de coccidioidomicosis diseminada.

SUMMARY

A short revision of the main acquisitions in the knowledge of coccidioidomycosis, since the 72 years following its discovery, is presented.

It is emphasized the importance of the serological tests (precipitin and complement fixations), recently pointed out by Smith (1950), for the diagnosis of the active primary infection for the differential diagnosis between primary infection and progressive coccidioidal granuloma, and for the prognosis of the late form.

Concerning therapy, the author points out his negative results with ethyl vainillate, and makes a preliminary report on the use of hydroxichloroquine, which probably cured two cases of disseminated coccidioidomycosis.

REFERENCIAS

- Cohen, R.: Four new fungicides for *Coccidioides immitis*. Arch. Pediat. 68:259. 1951.
- González Ochoa, A., Hernández P., E., y R. Colorado Iris. Experimentación con vainillato de etilo en dos casos de coccidioidomicosis y uno de micetoma actinomicótico por *Nocardia brasiliensis*. Rev. Inst. Salub. y Enf. Trops., 13:265. 1953.
- González Ochoa, A. y H. Rosiles. Probable curación de un caso de granuloma coccidioidomicótico por la hidroxiclороquina. Rev. Inst. Salub. y Enf. Trops., 13:261. 1953.
- Smith, Ch. E., Saito, M. T., Bear, R. R., Kepp, R. M., Clark, R. W. and B. U. Eddie. Serological tests in the diagnosis and prognosis of coccidioidomycosis. Am. J. of Hyg., 52:1. 1950.