

## Estudios sobre el *Coccidioides immitis* Rixford et Gilchrist

### V. Primera investigación sobre la existencia de una endemia de coccidioidomicosis en la Argentina

Por P. NEGRONI, C. A. N. DAGLIO y C. BRIZ DE NEGRONI

(Instituto Bacteriológico "Malbrán" y Cátedra de Clínica Dermatosifilográfica  
de Buenos Aires)

El descubrimiento de A. Posadas, de Buenos Aires, en 1891, de un nuevo parásito semejante a las Coccidias, fué seguido pocos años después de análogo hallazgo por Rixford en 1894, en los EE. UU. (California). Rixford y Gilchrist en 1896 bautizaron a este microorganismo con el nombre de *Coccidioides immitis*, y Ophüls y Moffit lograron en 1900 cultivarlo demostrando que se trataba de un hongo. Desde entonces se sucedieron las observaciones y se acumuló en los EE. UU. una copiosa bibliografía revelándose que la mayoría de los casos ocurrían en California.

Cummins y Saunders <sup>(1)</sup> demostraron que la inyección intradérmica del cultivo de *C. immitis* en medio líquido, filtrado por bujía, produce en los enfermos una reacción inflamatoria infiltrada, semejante a la de la tuberculina en los tuberculosos. Esta alergia cutánea a los productos del hongo fué confirmada en 1924 por Davis <sup>(2)</sup> y posteriormente por la mayoría de los autores que se han ocupado de la coccidioidomicosis, demostrándose su especificidad.

Giltner en 1918 <sup>(3)</sup> y luego Beck, Traum y Harrington, revelaron que los vacunos, ovejas y perros son atacados esporádicamente por la enfermedad que nos ocupa. El hombre y los animales tenían, pues, una fuente común de infección, y se pensó, naturalmente, que el hongo tenía una vida saprofítica libre. Fué así como Stewart y Meyer en 1932 <sup>(4)</sup>, aislaron el *C. immitis* de la tierra en la proximidad de un rancho en donde había 4 enfermos de coccidioidomicosis.

Este hecho fué más tarde confirmado por Smith y Baker <sup>(5)</sup>, por Ashburn y Emmons <sup>(6)</sup>, y por Emmons y Aronson. <sup>(7)</sup>

Presentado en la reunión de comunicaciones del 13 de julio de 1948.

Los conocimientos endemoepidemiológicos que actualmente poseemos de esta enfermedad se deben a los descubrimientos de Dickson, Dickson y Gifford, Buss y Douds, realmente revolucionarios y que se destacan como el renacimiento en el estudio de la coccidioidomicosis. Estos investigadores demostraron que, además de la forma subaguda o crónica, diseminada y granulomatosa de la afección, existía, en las zonas endémicas de California (Valle de San Joaquín), manifestaciones iniciales o primarias, febriles, acompañadas o no de reumatismo o de eritema nudoso, y que mereció de estos investigadores las designaciones de "fiebre del valle", "fiebre del desierto" y "reumatismo del desierto".

La infección se instala, como en la tuberculosis, por inhalación, y se ha podido comprobar, también, por la infección experimental del cobayo por inhalación que la lesión inicial es una neumonía intersticial difusa que se aclara rápidamente. La hipersensibilidad alérgica cutánea se instala 6 a 10 días más tarde.

Aronson, J. D., citado por Kessel (1941), efectuó la intradermoreacción con coccidioidina en 140 niños indígenas cerca de Phoenix (Arizona), obteniendo 90 % de resultados positivos, en tanto que, análoga investigación efectuada en Philadelphia, acusó 100 % de resultados negativos.

Farness, O. J., en 1941<sup>(10)</sup>, efectuó la reacción con coccidioidina a 43 enfermos internados en el "Southern Pacific Tuberculosis Sanatorium", no habiendo, la mayoría, residido en Arizona, obteniendo 10 % de resultados positivos contra 20 a 30 % de reacciones positivas sobre 60 enfermos internados en "Pima County General Hospital", que eran residentes en Arizona.

Aronson y Gallagher<sup>(11)</sup>, sobre 680 niños de una escuela preparatoria del Este, obtuvieron 2,5 % de reacciones positivas. Ninguno de los 17 niños que reaccionaron positivamente a la coccidioidina había presentado sintomatología diagnosticada como coccidioidomicosis, 9 de ellos habían residido en Estados del Sudoeste, y 8 al oeste del Río Mississippi.

Shelton, R. M.<sup>(12)</sup> estableció en 1942 la existencia de un foco endémico en "Camps Roberts" (California). La intradermoreacción efectuada a 888 hombres en el momento de instalarse en esa zona, acusó 11 resultados positivos, y 3 meses más tarde obtuvo 14 nuevos resultados positivos. Contrajeron la infección 400 a 500 hombres sobre 20.000 a 25.000.

Burt y Hoffmann<sup>(13)</sup>, en 1945, sobre 1.165 pruebas cutáneas efectuadas en el "Santa Fe Coast Lines Hospital", obtuvieron 25,9 % de resultados positivos y, habiendo tenido la oportunidad de autopsiar 11 sujetos que habían acusado reacción positiva a la coccidioidi-

na, comprobaron la presencia del *C. immitis* en lesiones calcificadas pulmonares. Tampoco observaron reacciones cruzadas con la tuberculina ni con extractos de otros hongos.

Cheney y Denenholz, en 1945 <sup>(14)</sup>, revelaron 2,8 % de reacciones cutáneas positivas en oficiales de un hospital militar de California, y ninguno de ellos había presentado síntomas de la enfermedad.

Willet y Weiss <sup>(15)</sup>, efectuando sistemáticamente la prueba cutánea en todo enfermo pulmonar, comprueban que la infección inicial pulmonar de coccidioidomicosis, es la regla, y la forma inicial cutánea la excepción. La reacción cutánea llevada a cabo con casi 4 meses de intervalo les permitió comprobar que 135 soldados sobre 537 habían adquirido la infección, 83 de los cuales necesitaron hospitalizarse por afección pulmonar aguda.

La primera epidemia de coccidioidomicosis había sido demostrada por Davis, Burt y Smith en 1942 <sup>(16)</sup>, en una comisión de 14 miembros entre estudiantes y funcionarios de la Universidad de Stanford que habían efectuado un viaje para estudios biológicos a "San Benito County" (California), 7 de los cuales se infectaron.

Haynes y Hess, en 1946 <sup>(17)</sup>, en un estudio efectuado en Dallas (Texas), obtuvieron 2,66 % de reacciones positivas sobre 413 adultos (nurses, estudiantes de medicina y pacientes de hospitales).

Smith, C. E. <sup>(18)</sup>, Peers, Holman y Smith <sup>(24)</sup>, y Shelton, R. M. <sup>(12)</sup>, demostraron que las zonas endémicas se caracterizan por su aridez, escasez de lluvias, y que el máximo de infecciones corresponden a los meses de verano y otoño ventosos y con mucho polvo atmosférico.

Mediante el empleo de la intradermorreacción se han podido revelar unas 10.000 infecciones después de los trabajos de Gifford y Dickson, y que existen zonas endémicas en California, Arizona y Texas, y que, aproximadamente 60 % de los casos, son subclínicos.

Según Emmons, C. W. <sup>(7)</sup>, el estudio de la alergia cutánea en los niños de una zona determinada, tiene más valor que la misma investigación realizada en los adultos para establecer la existencia de las endemias, dado que estos últimos, a menudo, viajan y es suficiente la permanencia de unas horas en las zonas infectadas para contraer esta micosis y sensibilizarse. Además, se ha calculado que la alergia cutánea persiste unos 9 años después del contacto infectante (Smith, C. E.). Emmons, C. W. <sup>(8)</sup>, demostró, también, que los roedores salvajes se infectan espontáneamente presentando en la autopsia lesiones pulmonares, cuyo estudio histológico y los cultivos, revelan la etiología coccidioidomycótica. Esta investigación sería, pues, un complemento de la prueba cutánea en las personas para establecer la existencia de endemias.

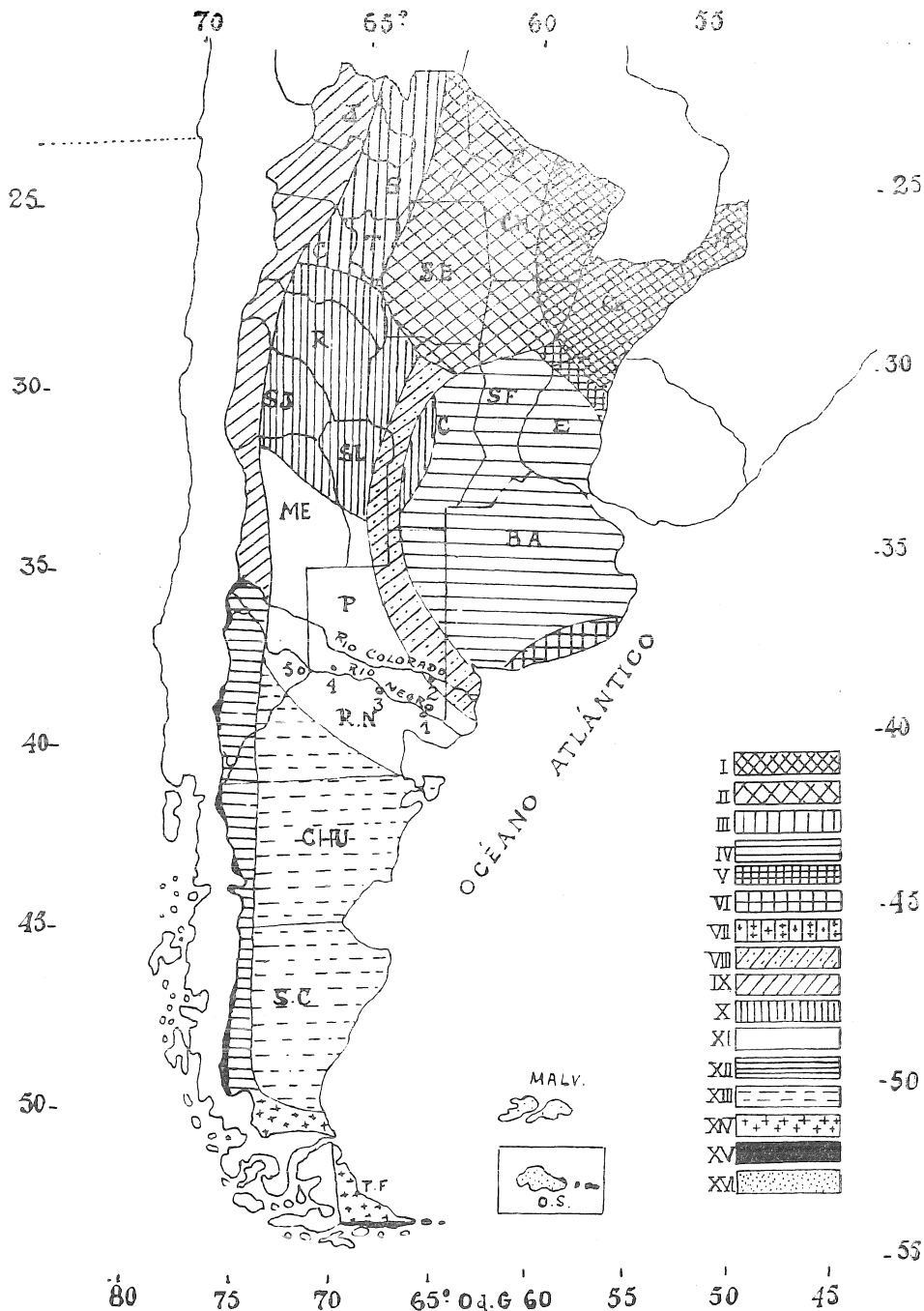


Fig. 1. — Tipos y variedades de clima de la Argentina.

I, subtropical. II, tropical. III, tropical serrano. IV, templado. V, templado sin invierno. VI, templado con influencia oceánica. VII, templado de las sierras. VIII, franja de transición. IX, árido de montaña. X, árido de las sierras y campos. XI, árido de la estepa. XII, frío húmedo de los Andes patagónicos. XIII, frío árido de la Patagonia. XIV, frío húmedo austral. XV, nieve. XVI, frío de las islas australes. 1, 2, 3, 4 y 5 localidades investigadas: Gral. Conesa, Río Colorado, Choele-Choele, Gral. Roca y Neuquén, respectivamente.

J, Jujuy; S, Salta; F, Formosa; Ch, Chaco; M, Misiones; Co, Corrientes; E, Entre Ríos; Ca, Catamarca; T, Tucumán; S. E., Santiago del Estero; R, La Rioja; S. J., San Juan; ME, Mendoza; S. L., San Luis; C, Córdoba; S. F., Santa Fe; B. A., Buenos Aires; P, La Pampa; R. N., Río Negro; N, Neuquén; Ch. U., Chubut; S. C., Santa Cruz; T. F., Tierra del Fuego; 1, Gral. Conesa; 2, Río Colorado; 3, Choele-Choele; 4, Gral. Roca; 5, Neuquén.

## INVESTIGACIONES PERSONALES

En el mes de octubre de 1947, a requerimiento del doctor I. Basombrío, uno de nosotros tuvo la oportunidad de examinar un paciente que presentaba abscesos metastásicos, cuyo examen micológico reveló tratarse de una coccidioidomicosis diseminada. Este paciente procedía de Río Colorado en el Territorio Nacional de Río Negro, en donde reside con su familia y contrajo allí, según su declaración, la enfermedad.

El estudio micológico del cultivo obtenido sembrando el material extraído por curetaje de una lesión del codo, por el doctor I. Basombrío, fué ya comunicado en ocasión de la revisión de los casos de granuloma coccidioidal en Argentina.

Según la experiencia de los autores norteamericanos, las formas evolutivas de esta enfermedad, ocurren, aproximadamente, en 0,2 % de los casos, y acabamos de exponer que, 60 % de las infecciones transcurren sin sintomatología (casos subclínicos), era pues, probable que Río Colorado fuera una zona endémica. Así lo expuso uno de nosotros a las autoridades sanitarias, y el Secretario de Salud Pública de la Nación, con fecha 18 de marzo de 1948, resolvió destacar una comisión integrada por el doctor P. Negroni y el Sr. C. A. N. Daglio, para efectuar esa investigación, colaborando intensamente y, en carácter honorario, la doctora C. Briz de Negroni.

El plan propuesto fué el de investigar la existencia de focos endémicos mediante la intradermorreacción en los niños de las escuelas primarias.

*Coccidioidina utilizada.* Fué preparada en la Sección Micología del Instituto "Malbrán" según la técnica recomendada por C. E. Smith, de los EE. UU., y "standardizada" con la coccidioidina tipo, que este investigador tuvo la gentileza de remitirnos. Nuestra coccidioidina fué preparada utilizando las cepas norteamericanas n<sup>o</sup> 691, 694 y 696,3, y las autóctonas n<sup>o</sup> 695 y 696,5, y se efectuó su valoración comparativa mediante la inoculación intradérmica de 0,1 ml. de diluciones al 1/1.000, 1/100 y 1/10 a 6 cobayos inoculados experimentalmente con diferentes cepas de *Coccidioides immitis*, resultando de un título equivalente a la coccidioidina tipo.

Para efectuar la inoculación testigo utilizamos el mismo medio líquido de cultivo esterilizado en las mismas condiciones y adicionado, también, de 1/10.000 de mertiolato de sodio.

Empleamos jeringas de tuberculina nuevas, marcando en el émbolo con la letra C, mediante un lápiz de diamante, las destinadas para

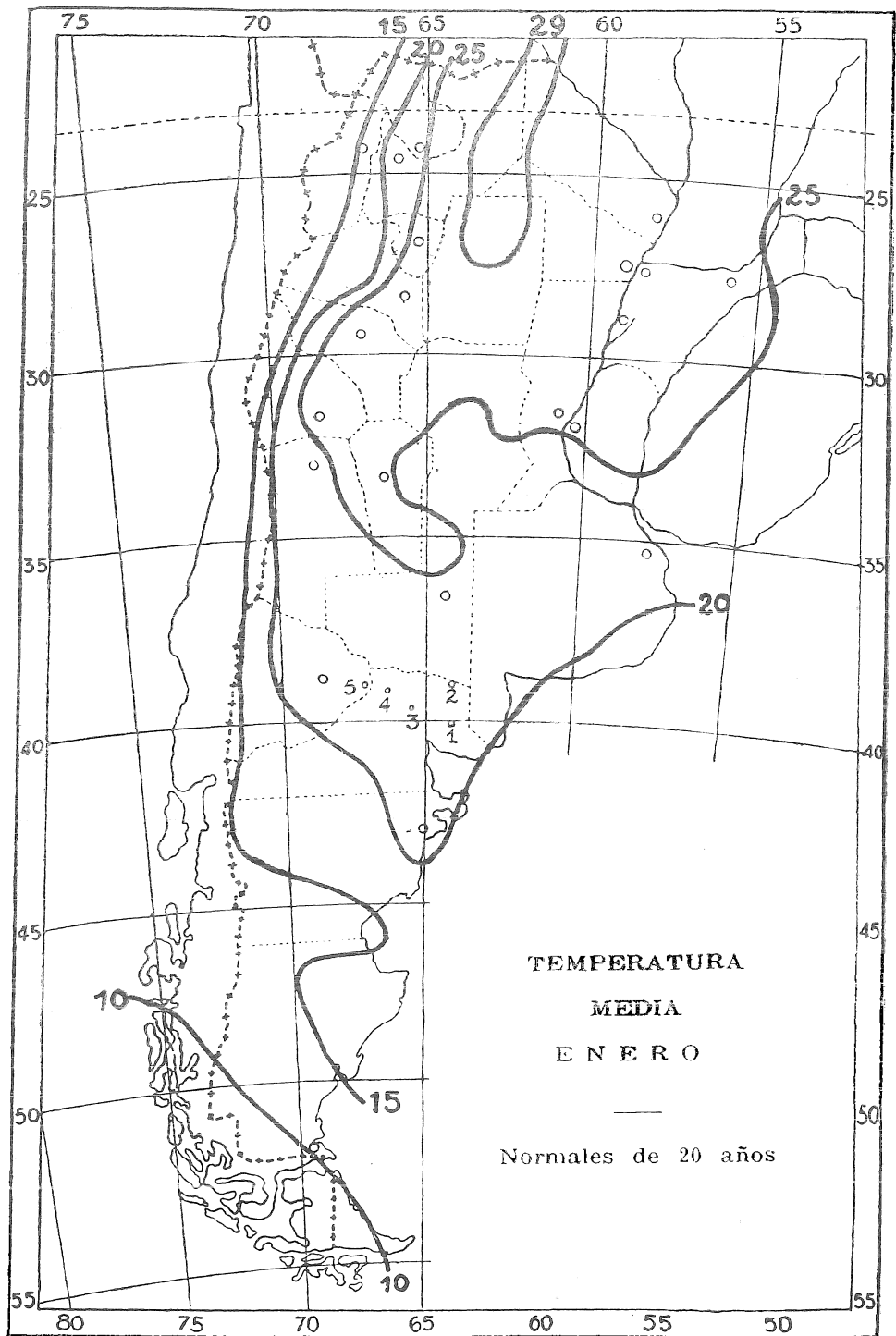


FIG. 2. — Temperatura media de verano. Los números de 1 a 5 corresponden a las poblaciones en donde se investigó la endemia de coccidioidomycosis: 1, Gral. Conesa; 2, Río Colorado; 3, Choele-Choele; 4, Gral. Roca y 5, Neuquén.

inyectar la coccidioidina y, con la letra T, las utilizadas con el líquido testigo. Cada jeringa estaba provista de una aguja fina de platino para poderla esterilizar con la llama después de cada inoculación.

Cada persona recibió, pues, dos inyecciones de 0,1 ml., sistemáticamente, en el brazo izquierdo la coccidioidina diluida con solución fisiológica al 1/100 el día de su empleo, y en el derecho, con el líquido testigo, también diluido al 1/100, en las mismas condiciones.

La lectura de los resultados la efectuamos a las 24 horas, por regla general.

Antes de salir de Buenos Aires, se efectuó la intradermorreacción en los 3 miembros de esta comisión, resultando positiva (+) en uno de ellos (Dr. P. Negroni), seguramente por el hecho de manejar desde hace muchos años los cultivos de *Coccidioides immitis*.

Las localidades investigadas fueron las siguientes: General Conesa, Río Colorado, Choele-Choel, Luis Beltrán, Pomona y Lamarque en la isla de Choele-Choel, General Roca y Neuquén.

#### RESULTADOS OBTENIDOS

Comenzamos nuestro estudio en el *pueblo de Gral. Conesa sobre el Río Negro*, en donde funcionan dos escuelas, la n° 9 y la de María Auxiliadora. En la primera efectuamos la reacción en 190 niños con los resultados siguientes: *positivos* 15 (7,97 %), dudosos 4, ausentes en el momento de la lectura, 2. Uno de los niños, de 11 años, presentó una reacción positiva muy intensa (+++), los restantes (+).

En la escuela María Auxiliadora inoculamos 58 niños, 3 de los cuales presentaron una reacción positiva (5,17 %). En una niña de 6 años la reacción fué muy intensa, con marcada infiltración, y se anotó con ++++. Finalmente, se efectuó la reacción en 8 adultos de la Unidad Sanitaria con un resultado positivo (12,50 %). En total se inocularon en Gral. Conesa 256 personas, habiéndose efectuado la lectura en 254: 19 *positivos* (7,48 %) y 4 dudosos (1,57 %). Sumando los positivos y dudosos se obtiene un por ciento de 9,05.

*Pueblo de Río Colorado* sobre el río del mismo nombre, en donde funcionan 3 escuelas: n° 18, n° 91 y n° 14 próxima a Buena Parada.

En la Escuela N° 18 efectuamos la reacción en 309 niños con los resultados siguientes: *positivos* 50 (16,28 %), dudosos 12, ausentes en el momento de la lectura 3. Trece de los niños que reaccio-

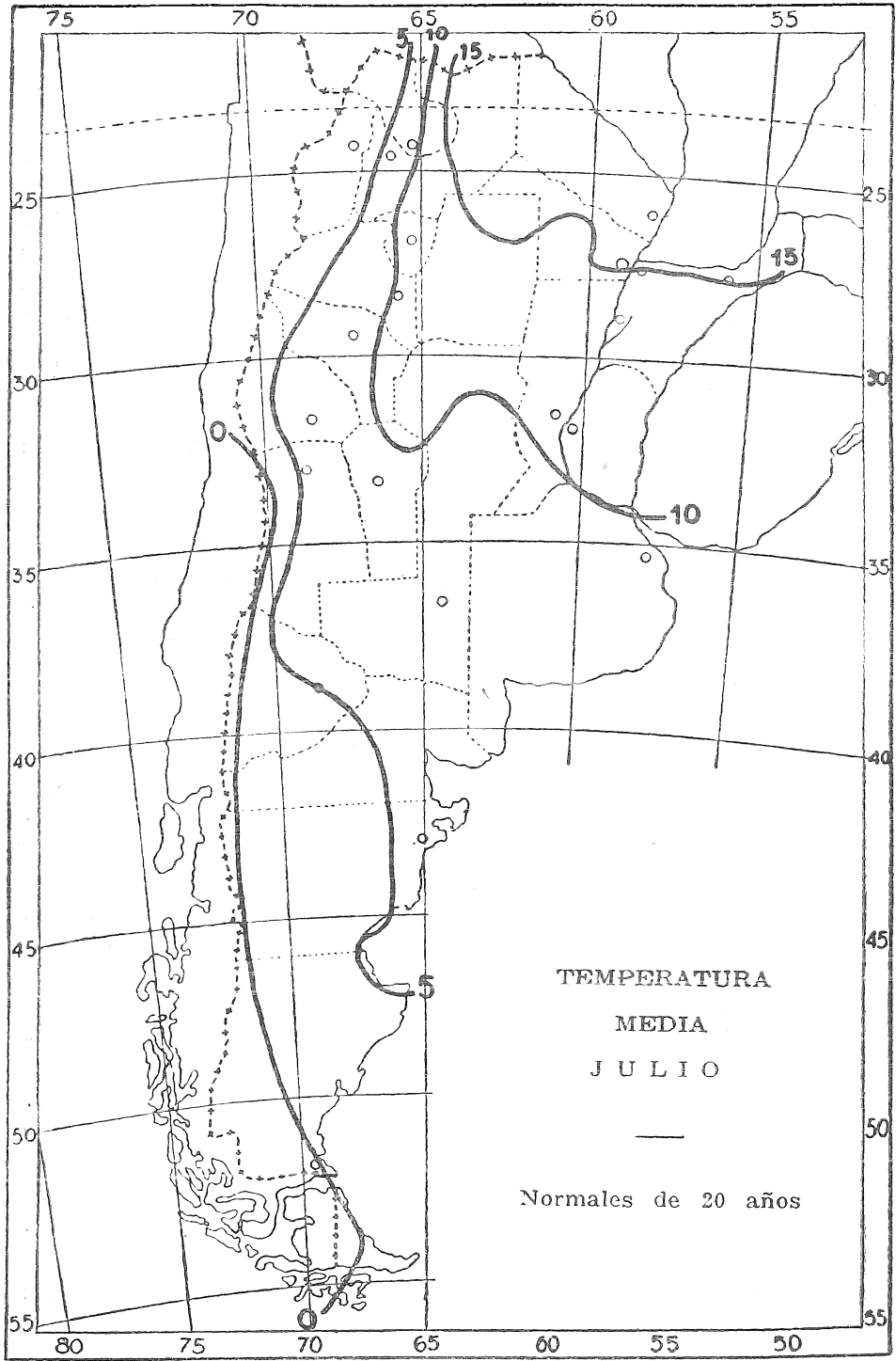


FIG. 3. — Temperatura media en invierno.



naron positivamente con ++ a ++++ tenían de 9 a 15 años de edad.

En la Escuela N° 91, inoculamos 195 niños con los resultados siguientes: *trece positivos (7,02 %)*, 14 dudosos, 10 ausentes.

En la Escuela N° 14 se efectuó la reacción en 58 niños con *ocho resultados positivos (5,17 %)* y 3 dudosos.

En total efectuamos la reacción con coccidioidina en 562 personas de Río Colorado con *10,26 % de resultados positivos*.

En la Escuela N° 10 de *Choele-Choel* se inocularon 257 niños con *17 resultados positivos (7,26 %)*, 12 dudosos y 23 ausentes en el momento de la lectura.

En la Escuela N° 11 de Luis Beltrán (Isla de Choele-Choel) se efectuó la reacción en 227 niños con los resultados siguientes: *14 positivos (6,56 %)*, 15 dudosos y 7 ausentes el día de la lectura.

En la Escuela N° 25 de Lamarque (Isla de Choele-Choel) se inocularon 159 niños, de los cuales 5 estaban ausentes en el momento de la lectura, *trece reaccionaron positivamente (8,44 %)*, y 2 presentaron una reacción dudosa.

En la Escuela N° 7 de Pomona (Isla de Choele-Choel) se efectuó la reacción en 54 niños, *seis con resultado positivo (11,32 %)* y uno ausente en el momento de la lectura.

En el *pueblo de Choele-Choel y la isla se inocularon un total de 697 niños* habiéndose obtenido *7,17 % de resultados positivos*.

En la Escuela N° 38 de Alejandro Stefenelli (antiguo Gral. Roca) se efectuó la reacción con coccidioidina en 152 niños, 77 de los cuales estuvieron ausentes en el momento de la lectura y dos (2,66 %) reaccionaron positivamente.

En la Escuela N° 62 de Gral. Roca se inocularon 146 niños con los resultados siguientes: *uno positivo (0,80 %)*, 5 dudosos y 21 ausente en el momento de efectuar la lectura. En la Escuela N° 168 de la misma localidad se efectuó la reacción en 105 niños con el siguiente resultado: 44 negativos y 61 ausentes.

Finalmente en la Escuela N° 32 de Gral. Roca se inocularon 73 niños: 57 negativos y 16 ausentes. El considerable ausentismo en la Escuela de Stefenelli y las de Gral. Roca se debió a copiosas lluvias que se prolongaron durante más de tres días, lo cual imposibilitó la asistencia de muchos alumnos.

En las localidades de Stefenelli y Gral. Roca efectuamos la reacción sobre un total de 476 niños, habiendo podido efectuar la *lectura únicamente en 301*, de los cuales se obtuvieron tres resultados positivos (aproximadamente 1 %).

En Neuquén se inocularon 74 alumnos de la Escuela N° 2 con los resultados siguientes: *tres positivos (4,31 %)*, cuatro dudosos y cinco ausentes.

*Relación de los casos positivos con el sexo:* No hemos encontrado una cifra significativa que pudiera indicarnos una mayor incidencia de los casos positivos en el sexo masculino o el femenino. Sobre un total de 137 casos positivos 73 pertenecen al sexo masculino y 64 al femenino, lo cual daría una relación de 1,14:1, cifra que se invierte en los casos dudosos en los cuales sobre un total de 71 encontramos 31 del sexo masculino y 40 del femenino.

*Relación de los casos positivos con la edad:* Resulta, en cambio, especialmente interesante, que en relación con la edad, el número de casos positivos va aumentando hasta los once años cuando se llega al pico de mayor frecuencia, para luego decrecer en forma similar dando una curva típica en campana. Las cifras registradas fueron las siguientes: 7 casos positivos de 6 años de edad, 9 de 7 años, 19 de 8 años, 18 de 9 años, 22 de 10 años, 23 de 11 años, 18 de 12 años, 7 de 13 años, 9 de 14 años, 4 de 15 años y 1 adulto.

Los casos con reacciones dudosas dieron una curva de frecuencia superponible con las siguientes cifras: 4, 6, 9, 14, 10, 7, 8, 9, 4, respectivamente.

Uno de los miembros de esta comisión (doctora Briz de Negroni) presentó quince días después de haber iniciado esta encuesta, tos, dolor precordial y opresión torácica y la intradermoreacción con coccidioidina diluida al 1/100 (coccidioidina tipo de Stanford lote 29) repetida dos meses después de la primera, fué ahora positiva (++) acompañada de síntomas generales, quebrantamiento y malestar. Dado que la doctora Briz de Negroni no manejó cultivos de *C. immitis* y por los datos cronológicos expuestos, es evidente que contrajo la infección en la zona de Río Negro investigada, lo cual confirma su carácter de endémica para esta enfermedad.

#### CARACTERES GEOGRÁFICOS DE LA ZONA INVESTIGADA

Nuestro país se extiende desde los 21°46'S hasta los 55°3'S, el punto más avanzado hacia el E está en 53°38'52''O de Greenwich y hacia el Oeste en 73°29'30''O de Greenwich. Una serie de factores geográficos de relieve, estructura del suelo, oro e hidrografía, costas del mar y de factores dinámicos como los vientos, originan una serie de regiones naturales que se extienden desde la zona tropical del Chaco hasta la subantártica de Tierra del Fuego.

Estas regiones naturales son las siguientes: 1) de las montañas, 2) llanura Chaco-pampeana, 3) mesopotamia, 4) ambiente patagónico e islas vecinas.

Por otra parte la temperatura, la presión atmosférica y los vientos y otros meteoros acuosos, permiten establecer los siguientes tipos de clima (Daus, F. A.): A) cálidos, B) templados, C) áridos y D) fríos.

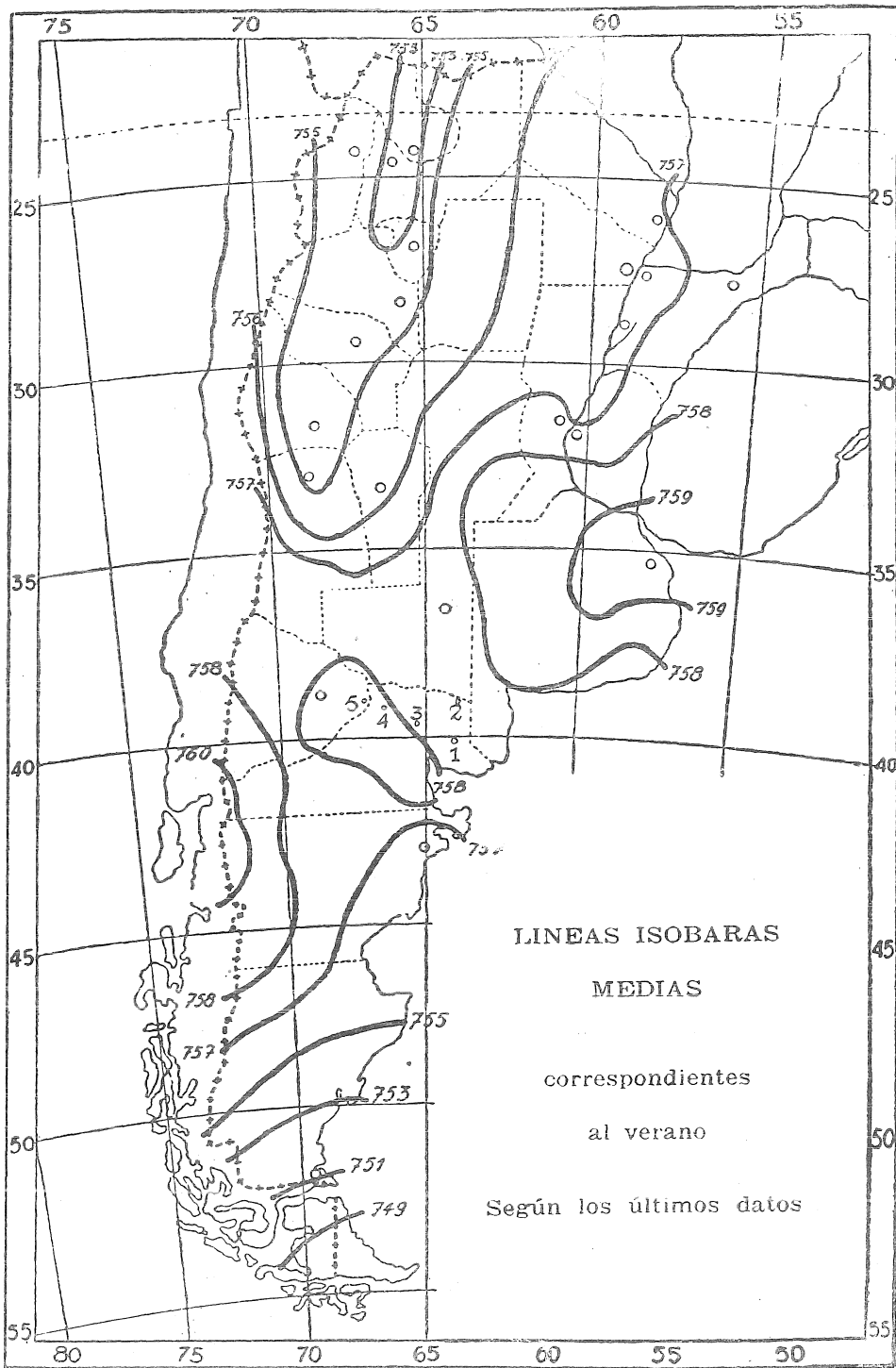


FIG. 4. — Líneas isobaras medias correspondientes al verano. Los números 1 a 5 corresponden a las poblaciones en donde se investigó la endemia de coecidioidomicosis.

La pampa de la llanura Chaco-pampeana comprende a su vez dos zonas: la oriental, de clima templado, suelo muy fértil y un gran frente marítimo; y la pampa occidental, seca, que se extiende hasta la cordillera de los Andes, es de clima continental árido.

La Patagonia permaneció separada del resto del Continente sudamericano (Brasilía) durante los primeros tiempos geológicos. La actual mesopotamia comprendida entre los ríos Negro y Colorado constituyó la zona de separación de esos dos macizos continentales. La Patagonia extra-andina está formada por mesetas de clima árido, frío y ventoso y se extiende al Sud de los 39°S.

Las isotermas, isobaras e isohietas sufren en general una inflexión o se dirigen oblicuamente hacia el Norte y Oeste por la influencia de los dos grandes factores geográficos que dominan nuestro clima, la costa marítima y la cordillera de los Andes.

La zona que hemos investigado está situada entre los 39°S y 40°S cuyos caracteres geográficos participan más de la pampa occidental seca que de la Patagonia. En efecto, según Tobal, G. F. el límite Norte de la patagonia estaría marcado por una diagonal que se extiende desde Chos-Malal (Neuquén) hasta la desembocadura del Río Chubut. Es una mesopotamia comprendida entre dos grandes ríos de pendiente oceánica, los ríos Colorado y Negro. El primero nace en la cordillera y tiene una extensión de 860 km. con rumbo hacia el SE. Su caudal en el curso inferior y con nivel normal de agua es de 60 m<sup>3</sup>. y de 500 m<sup>3</sup>. con las crecientes, es decir, que en relación a su extensión su caudal es insignificante. El río Negro es el más importante de la Patagonia, tiene una extensión de 635 km. y una anchura máxima de 300 m. Está comprendida en la isoterma media de enero (verano) de 20° en la isoterma media de julio (invierno) de 5°. La temperatura media en el mes de enero en General Conesa es de 23°,5 y la máxima absoluta de 42°,5. La isobara media en verano es de 758 mm. y en invierno de 763. Los vientos son de carácter planetario, constantes y soplan de O a E. La suma anual de las precipitaciones fluviales es generalmente menor de 300 mm. y se producen especialmente en el invierno.

El clima de la zona investigada pertenece, pues, al *clima árido de la estepa* que se diferencia del *clima árido de las sierras y campos* por la temperatura y los vientos. Este último comprende parte de Mendoza, San Luis, San Juan, Córdoba, La Rioja y Catamarca.

El terreno está constituido por depósitos de aluviones formados por combinación de arenas, arcillas y limos depositados por las aguas y distribuidos por los vientos. La vegetación es típicamente xerófila: plantas leñosas, arbustos bajos y espinosos y pastos secos (jarilla, chañar, algarrobito, mata negra, atamisque y piquillín). Entre los roedores se encuentran el quiyá y la viscacha, pero este último no

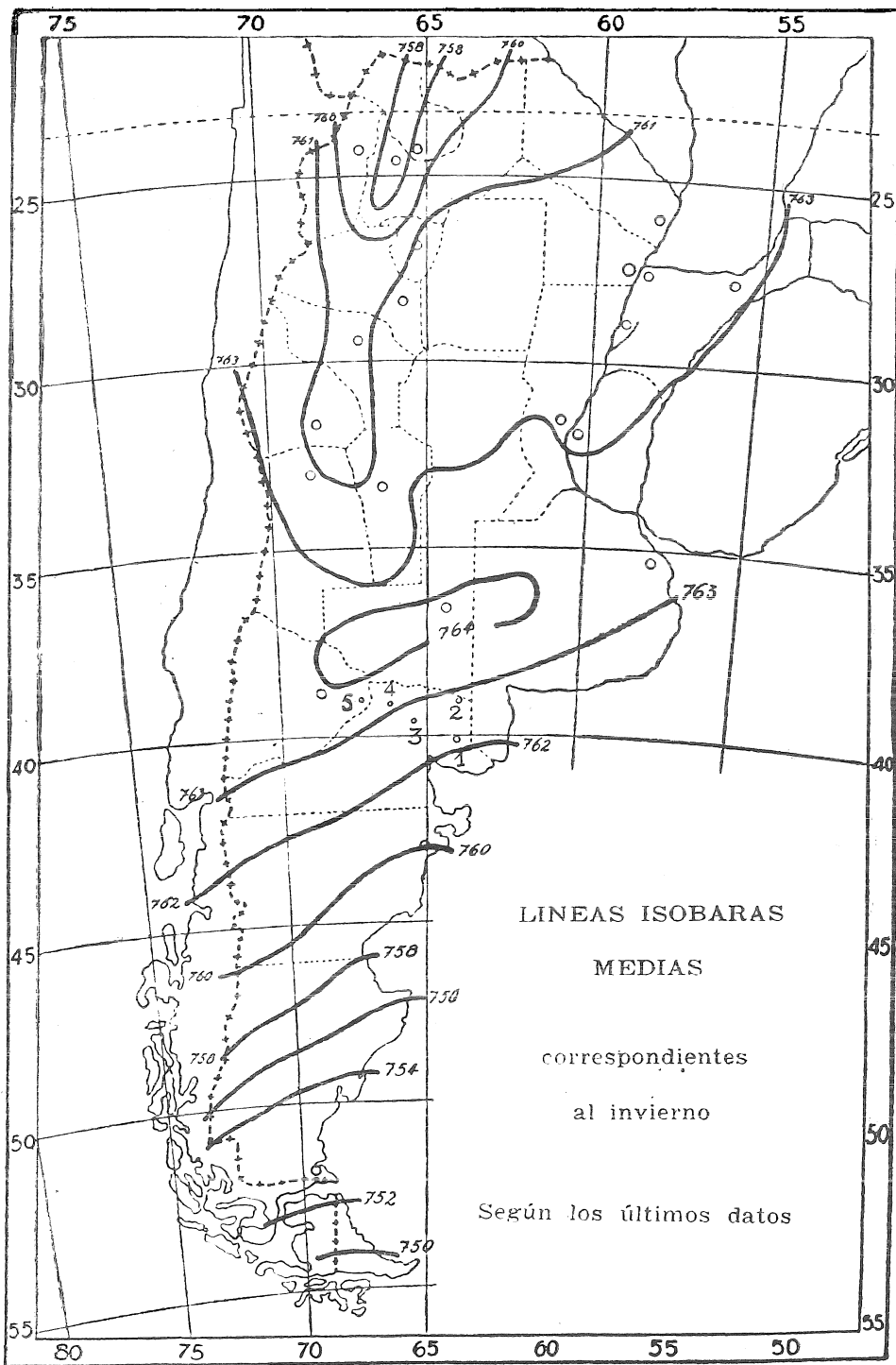


FIG. 5. — Líneas isobaras medias correspondientes al invierno. Los números 1 a 5 corresponden a las poblaciones en donde se investigó la endemia de coccidioidomycosis.

pasa hacia el sud del río Colorado; el tucutuco, la liebre de la Patagonia y el apeará. La aridez del bajo valle que se extiende desde la costa hasta Choele-Choel de la zona investigada es tan grande que el calificativo de "tierra dantesca" que Guillermo Estrella le diera en 1931, le cuadra muy bien y contrasta con el valle superior en donde las obras de riego proporcionadas por el dique Contralmirante Cordero han modificado completamente su aspecto fitogeográfico y permitido el cultivo, particularmente de frutales.

#### CONSIDERACIONES

Efectuamos esta primera investigación sobre la existencia de endemia de coccidioidomicosis en nuestro país mediante la intradermoreacción con coccidioidina "standardizada" acompañada siempre de la inoculación testigo para eliminar la posibilidad de reacciones no específicas por sensibilidad a los componentes del medio de cultivo utilizado en su preparación.

Los autores norteamericanos que hemos citado demostraron que esta reacción es específica, que sus resultados no interfieren con la sensibilidad a la tuberculina o a otros extractos de hongos. Finalmente en la autopsia de sujetos que en vida habían reaccionado positivamente a la coccidioidina se logró demostrar la existencia del *Coccidioides immitis* en las lesiones pulmonares calcificadas (Burt y Hoffman). Es decir que este hongo produce en ciertas zonas áridas rurales lo que el bacilo de Koch en las ciudades.

Hemos efectuado nuestra encuesta sobre 1834 niños de las escuelas primarias de Gral. Conesa, Río Colorado, Choele Choel y la isla, Stefenelli, General Roca en el Territorio Nacional de Río Negro y Neuquén en el territorio del mismo nombre, habiendo descubierto 137 casos de coccidioidomicosis que aparentemente transcurrieron sin sintomatología clínica. Nuestra corta permanencia en la zona infectada no nos ha permitido comprobar la existencia de casos iniciales febriles o agudos de la enfermedad.

El mayor porcentaje de reacciones positivas fué comprobado en Río Colorado (10,26 %) de donde procedía el enfermo con la forma evolutiva de coccidioidomicosis. Es muy probable que la escasa incidencia de la enfermedad se deba a la pequeña densidad de población de la zona investigada. Queremos llamar la atención que en la Escuela Nº 14 de Río Colorado próxima a las colonias cultivadas registramos el menor índice de infección de esa localidad (5,15 %), en tanto que en la Escuela Nº 18 situada en el pueblo, sobre 150 niños del turno de la mañana, obtuvimos 26 % de reacciones positivas. El índice de infección en General Conesa y Choele-Choel fué aproximadamente el mismo (algo más de 7 %), cayendo bruseamen-

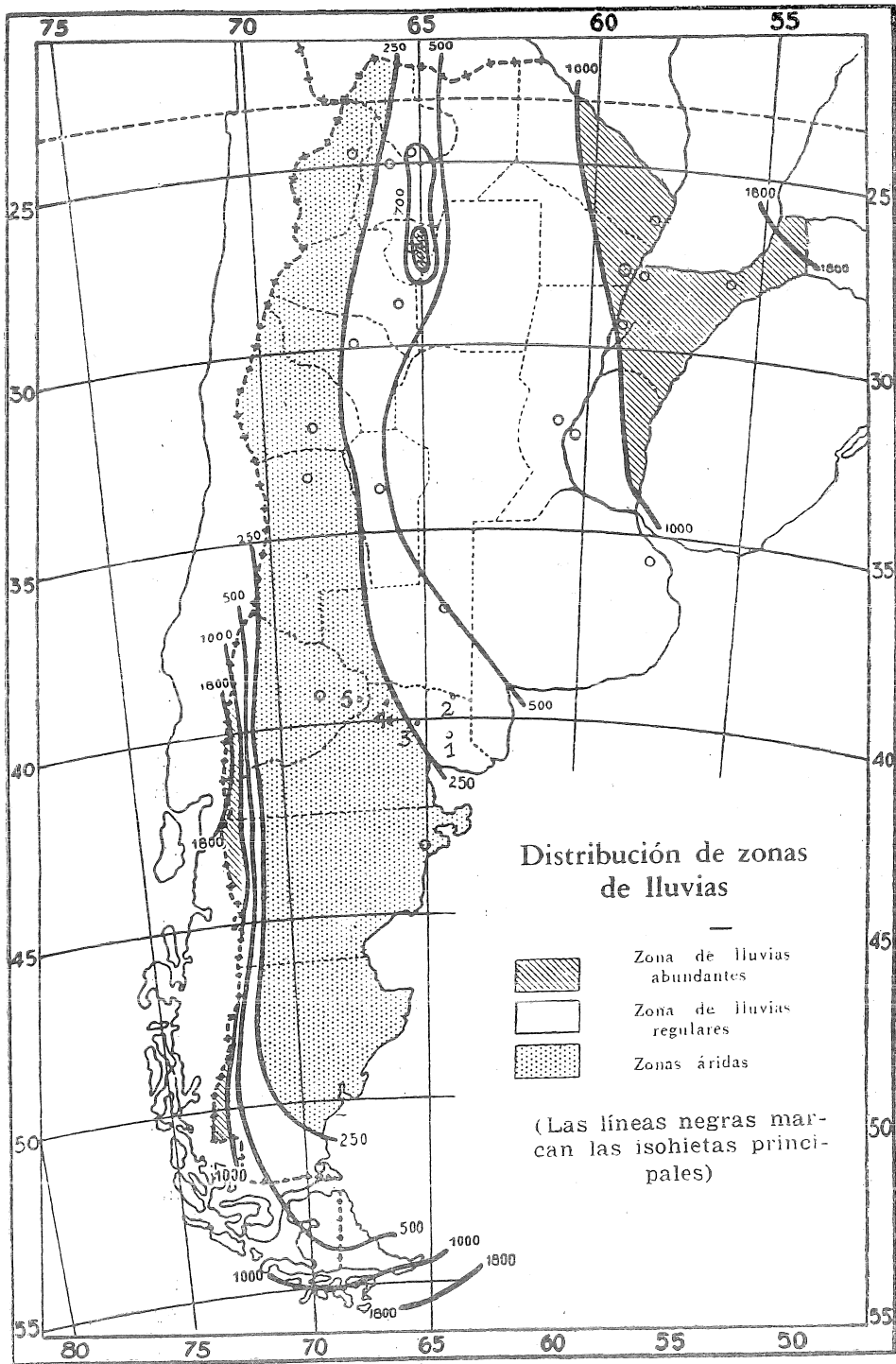


FIG. 6. — Distribución de las zonas de lluvias. Los números 1 a 5 corresponden a las poblaciones en donde se ha investigado la endemia de coccidiodiomicosis.

te en Stefenelli, General Roca y Neuquén a 1 % y 4 %, respectivamente.

La edad de los niños investigados estaba comprendida entre 6 y 15 años. No hemos notado relación de los casos positivos con el sexo, lo cual se explica por el hecho de instalarse esta infección por inhalación al entrar en contacto el niño con el mundo exterior, con el polvo atmosférico cargado de esporos. En un trabajo anterior, uno de nosotros, describió el mecanismo de liberación de los endosporos mediante separadores<sup>(25)</sup> lo cual aumenta el número de unidades infectantes. Las repetidas exposiciones aumenta las posibilidades de contaminación, de ahí que la incidencia de los casos positivos esté en relación con la edad. En efecto el por ciento va aumentando hasta llegar al pico marcado por los 10-11 años de edad. Al establecerse la inmunidad y calcificarse las lesiones el parásito queda aislado y se alejan las posibilidades de que nuevas descargas de antígeno mantengan la alergia cutánea. Smith, Ch. E. ha demostrado que ésta se borra en un lapso de unos nueve años, lo cual unido a los hechos anteriormente expuestos explicaría el pico de máxima frecuencia a los 10-11 años de edad cuando se superponen los que reaccionen por infecciones recientes y los que aún la conservan por haberse infectado en los primeros años de la vida.

Creemos que la endemia de coccidioidomicosis debe abarcar también las zonas áridas de las sierras y campos, pues hemos registrado dos casos clínicos evolutivos en la Provincia de Córdoba, y es probable que cuando los médicos y laboratoristas conozcan mejor esta enfermedad, se la señale también en otras zonas.

Los autores norteamericanos no han recomendado hasta el presente medidas profilácticas eficaces para combatir la endemia en cuestión, pero para la zona de Río Negro afectado proponemos la construcción de obras de riego que a no dudarlo eliminarán o reducirán enormemente las posibilidades de infección con *Coccidioides immitis*. Fundamos nuestra proposición en los siguientes hechos de observación: a) la endemia de coccidioidomicosis es propia de las zonas áridas, tanto en los EE. UU. como en nuestro país; b) en la zona de Río Negro investigada, se reduce marcadamente en las zonas cultivadas (Buena Parada en Río Colorado) y en donde las obras de riego han transformado los caracteres fitogeográficos propios de las zonas áridas (General Roca, Stefenelli y Neuquén). Es probable que la concurrencia vital, la presencia de enemigos naturales (otros hongos productores de antibióticos) y las modificaciones de la humedad y del pH. del suelo expliquen la desaparición del *C. immitis*; c) estas obras de riego son, afortunadamente, posibles por estar situada la zona infectada en una mesopotamia limitada por dos grandes ríos de pendiente oceánica.



## RESUMEN

El hecho de haberse observado un caso de coccidioidomicosis generalizada cuya anamnesis hace suponer que se ha infectado en Río Colorado (Territorio Nacional de Río Negro) nos ha inducido a esta primera investigación sobre la existencia de una endemia micósica en la Argentina.

Este estudio fué realizado mediante la intradermorreacción con coccidioidina "standardizada" diluída al 1/100 en niños de ambos sexos de escuelas primarias y de 6 a 15 años de edad. Efectuamos la reacción en 2.065 niños de las localidades siguientes: General Conesa, Río Colorado, Choele-Choel y la isla, Stefenelli, General Roca y Neuquén. Los resultados fueron leídos generalmente al cabo de 24 horas y solamente en 1834 niños con los resultados que se consignan a continuación: General Conesa: positivos 7,48 %, dudosos 1,57 %; Río Colorado: positivos 10,26 %, dudosos 5,41 %; Choele-Choel y la isla: positivos 7,56 %, dudosos 4,53 %; Stefenelli y General Roca: positivos 1 %, dudosos 1,66 %; Neuquén: positivos 4,34 %, dudosos 5,63 %.

Muchas de las reacciones positivas observadas en Río Colorado fueron anotadas acompañada en un caso de síntomas generales (quebrantamiento con ++ a ++++). No hemos notado relación de los casos positivos con el sexo, existiendo en cambio una mayor o menor incidencia según la edad con un pico hacia los 10 a 11 años. En muchos casos las reacciones positivas se presentaron rodeadas de un halo isquémico.

La zona investigada corresponde al clima árido de la estepa y es probable que la endemia abarque también el clima árido de las sierras y campos, por haberse registrado dos casos clínicos en la Provincia de Córdoba.

Uno de los miembros de esta comisión presentó quince días después de haber estado en Río Negro, una ligera bronquitis y la reacción a la coccidioidina se tornó positiva, lo cual confirma el carácter de endémico de la zona investigada.

Proponemos la irrigación del suelo como un medio de reducir o eliminar los riesgos de la endemia de coccidioidomicosis.

## SUMMARY

A case of disseminated coccidioidomycosis has been reported from Río Colorado (Río Negro County) where the patient resided during the last years, which induced us to investigate for the first time the endemicity of coccidioidomycosis in Argentine.

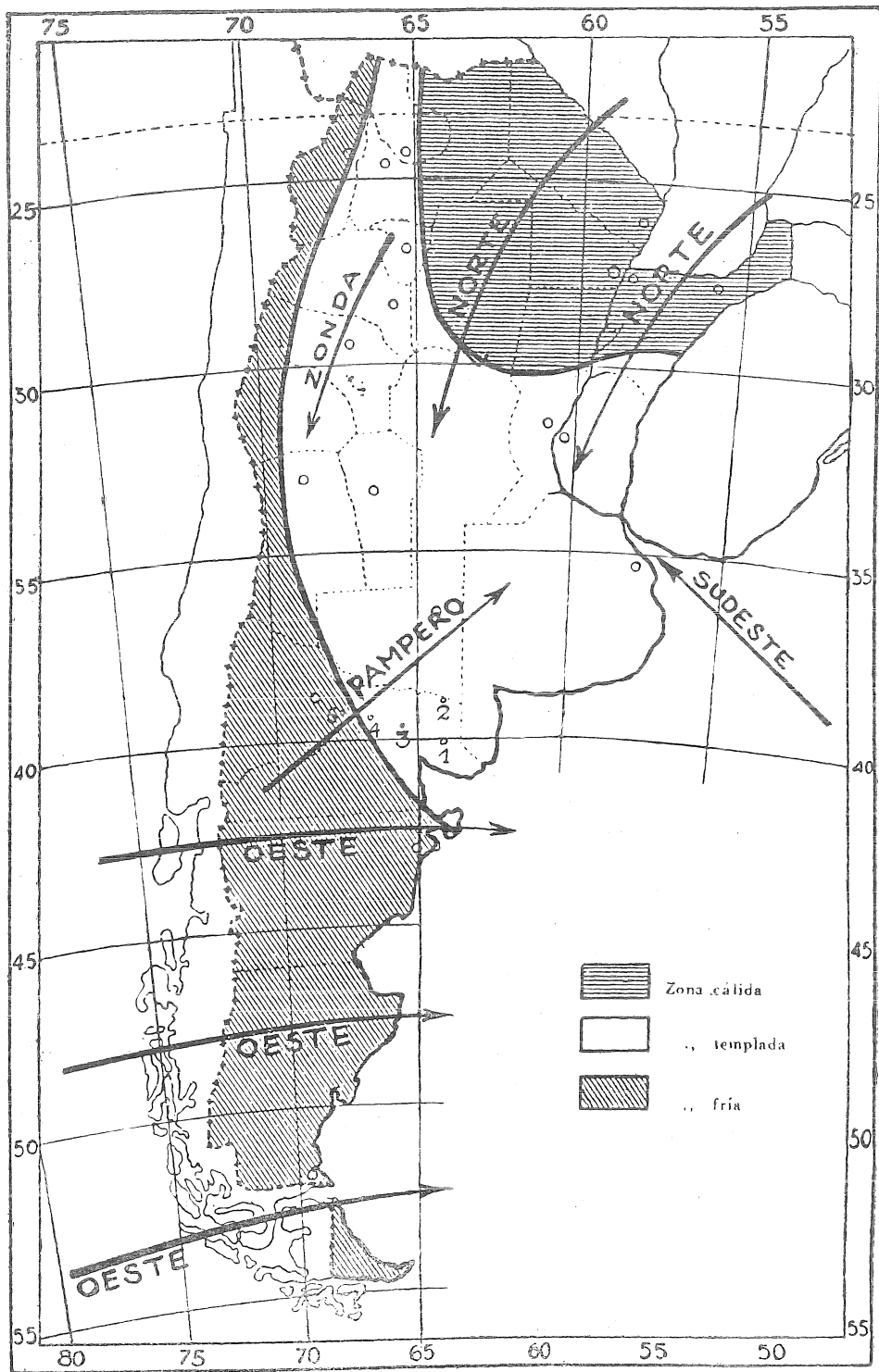


Fig. 7. — Zona y dirección de los vientos más frecuentes en la Argentina. Los números 1 a 5 indican las poblaciones en donde se ha efectuado la investigación de la endemia de coccidioidomycosis.

We performed this inquest by means of intradermal test with coccidioidine diluted to 1/100 standardized with the Stanford type. 2.065 school children have been inoculated in Gral. Conesa, Río Colorado, Choele-Choel, Stefenelli, Gral. Roca and Neuquén and only 1.834 readings were accomplished with the following results: Gral. Conesa 7,48 % positive and 1,57 % dubious; Río Colorado 10,26 % positive and 5,41 % dubious; Choele-Choel 7,56 % positive and 4,53 % dubious; Stefenelli and Gral. Roca: positive 1 % and 1,66 % dubious; Neuquén 4,34 % positive and 5,63 % dubious. As a rule

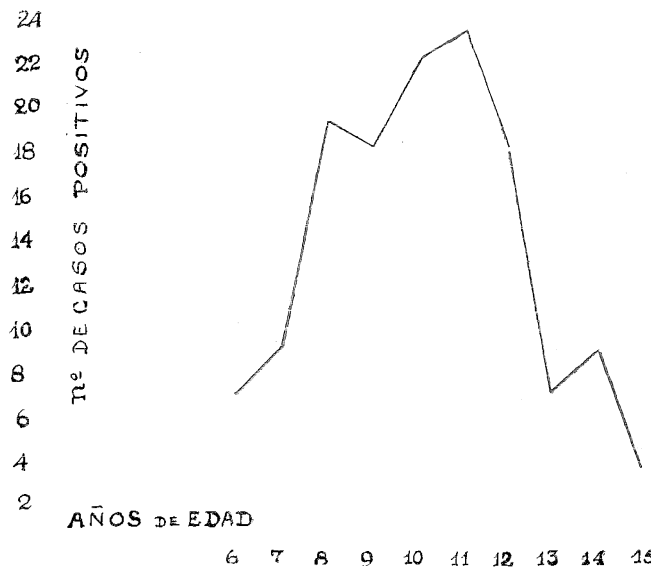


FIG. 8. — Frecuencia de los casos con intradermorección positiva a la coccidioidina con respecto a la edad de los niños.

we have read the reactions 24 h. after the coccidioidine inoculation always accompanied by the test inoculation in the opposite fore-arm. The children from Río Colorado gave the highest per cent of positive reactions and frequently strong ones (++ to ++++). We couldn't trace any relation of positive reactors with the sexe but there is a noticeable relation with the age. The highest number of positive reactors is about 11 years of age. The endemic zone is comprised in the steppe-clime.

We propose the irrigation of soil to control the coccidioidal endemia.

#### RÉSUMÉ

L'observation d'un malade de coccidioidomycose généralisés provenant de Río Colorado (Territoire National de Río Negro) où il demeurait depuis longtemps nous a induit à faire la première en-

quête sur l'existence d'une endémie de coccidioidomycose dans l'Argentine.

Nous avons effectué cette étude au moyen de l'intradermo-réaction à la coccidioidine "standardisée" avec la coccidioidine type de Stanford, diluée à 1/100. Nous avons fait la lecture des résultats par règle générale 24 h. après l'injection, accompagnée toujours de l'injection témoin. Nous avons inoculé 2.065 enfants âgés de 6 à 15 ans des écoles élémentaires de Gral. Conesa, Río Colorado, Choele-Choele, Stefenelli, Gral. Roca et Neuquén; mais nous avons pu lire la réaction seulement sur 1.834 enfants, avec les résultats suivants: Gral. Conesa 7,48 % de réactions positives et 1,57 % douteuses; Río Colorado 10,26 % positives et 5,41 % douteuses; Choele-Choele 7,56 % positives et 4,53 % douteuses; Stefenelli et Gral. Roca 1 % positives et 1,66 % douteuses; Neuquén 4,34 % positives et 5,63 % douteuses. Les enfants de Río Colorado ont donné le pourcentage plus élevé de réactions positives et fréquemment très intenses (++ a ++++). Nous n'avons pas remarqué aucune relation avec le sexe. Il y a, au contraire, une étroite relation avec l'âge des enfants, avec un maximum de fréquence vers 11 ans. La zone endémique est comprise dans le climat de la steppe. Nous proposons l'irrigation du sol comme moyen d'éliminer le danger de l'endémie de coccidioidomycose.

Agradecemos sinceramente al doctor Charles E. Smith por el envío de la coccidioidina tipo.

#### BIBLIOGRAFÍA

- (1) CUMMINS, W. T. and SAUNDERS, J.: *J. Med. Research*, 1916, 35, 243.
- (2) DAVIS, D. J.: *Arch. of Dermat. and Syph.*, 1924, 9, 577.
- (3) GILTNER, L. T.: *J. Agr. Res.*, 1918, 14, 533.
- (4) STEWART, R. A. and MEYER, K. F.: *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1931-32, 29, (2), 937.
- (5) SMITH, E. C. and BAKER, E. E.: *Weekly Bull. California St. Dep. of Publ. Health*, 1941, 20, 113.
- (6) EMMONS, C. W. and ASHBURN: *Public Health Repts.*, 1942, 57, 1715, y 109.
- (7) EMMONS, C. W.: *Public Health Repts.*, 1943, 58, 1.
- (8) EMMONS, C. W.: *Biology of Coccidioides*. in *Biology of pathogenic fungi* edited by Nickerson, W. L. Waltham, Mass., U. S. A., 1947.
- (9) KESSEL, J. F.: *Am. J. Trop. Med.*, 1941, 21, 447.
- (10) FARNES, O.: *J. A. M. A.*, 1941, 116, 1749.
- (11) ARONSON, J. D. and GALLAGHER, J. R.: *Amr. J. Public Health*, 1942, 32, 636.
- (12) SHELTON, R. M.: *J. A. M. A.*, 1942, 118, 1186.
- (13) BUTT, E. M. and HOFFMAN, A. M.: *Amer. J. Pathol.*, 1945, 21, 485.
- (14) CHENEY, G. and DENENHOLZ, E. J.: *Mil. Surg.*, 1945, 96, 148. (Ref.: *Ann. Bibliog. of Med. Mycol.*, 1945, 89 (Imp. Mycol. Inst.).
- (15) WILLET, F. M. and WEISS, A.: *Ann. Int. Med.*, 1945, 23, 349.
- (16) DAVIS BURT, L., SMITH, R. T. and SMITH, Ch. E.: *J. A. M. A.*, 1942, 118, 1182.

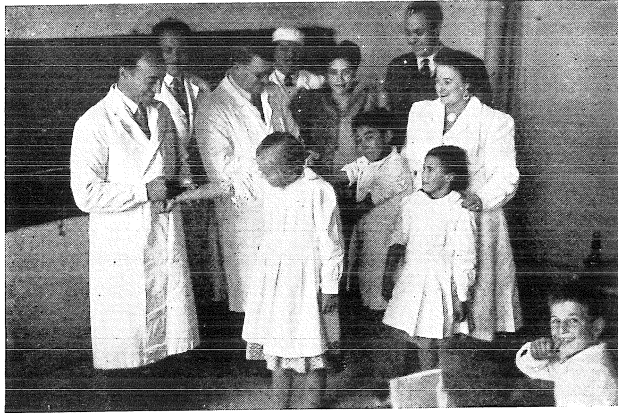
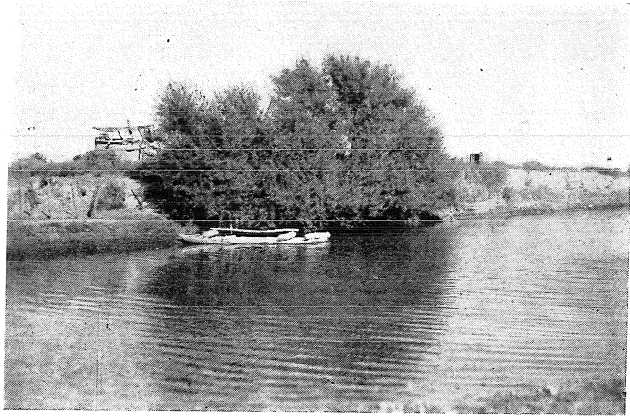
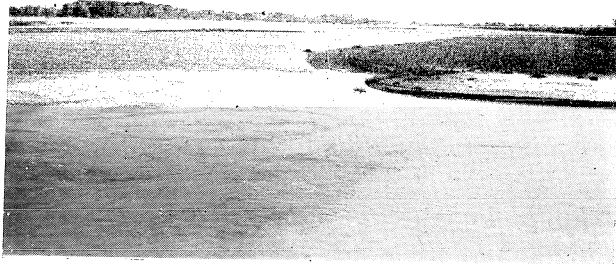


FIG. 9. — Las primeras reacciones efectuadas en la escuela nº 9 de Gral. Conesa.



FIG. 10. — Recolección de muestras de tierra en la zona investigada.



FIGS. 11 y 12. -- Aspecto de las márgenes del Río Negro (aridez y vegetación baja y espinosa).

- (17) HAYNES, D. M. and HESS, W. I.: *J. Lab. and Clin. Med.*, 1946, **31**, 1317.
- (18) SMITH, Ch. E.: *Med. Clinics of N. Amer.*, 1943, **27**, 790.
- (19) SMITH, Ch. E., BEARD, R. R., ROSENBERGER, H. G. and WHITING, E. G.: *J. A. M. A.*, 1946, **132**, 833.
- (20) SMITH, Ch. E. and BEARD, R. R.: *Amer. J. Public Health*, 1946, **36**, 1394.
- (21) NEGRONI, P.: Estudios sobre el *Coccidioides immitis* Rixford y Gilchrist. II. Revisión del granuloma coccidioidal en la Argentina y estudio micológico de tres cepas autóctonas. En prensa.
- (22) BAKER, E. E., MRAK, E. M. and SMITH, C. E.: *Farlowia*, 1943, **1** (2), 199.
- (23) JACOBSON, H. P.: *Fungous Diseases*. Ch. Thomas. Springfield. Illinois-Baltimore. Maryland, 1932.
- (24) PEERS, R. A., HOLMAN, E. F. and SMITH, C. E.: *Amer. Rev. Tub.*, 1942, **45**, 723.
- (25) NEGRONI, P.: Estudios sobre el *Coccidioides immitis* Rixford y Gilchrist. I. Micelio vegetativo y de fructificación. En prensa.