

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PÁZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO LVII

15 DE ABRIL DE 1955

NUMERO 1

REVISIONES DE CONJUNTO

COCCIDIOIDOMICOSIS

J. M. ALÉS REINLEIN y F. ORTIZ MASLLORÉNS.

Instituto de Investigaciones Médicas. Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Con el nombre de coccidioidomicosis se conoce la enfermedad producida por el hongo *Coccidioides immitis*. Con gran frecuencia cursa en forma asintomática o sólo con sintomatología vaga. En la mitad de los casos aproximadamente produce un cuadro respiratorio agudo, generalmente pasajero, acompañado o no de manifestaciones por parte de otros órganos. Pero en otras ocasiones la enfermedad puede persistir en su localización pulmonar o generalizarse, siguiendo un curso crónico y, en los casos de diseminación, generalmente fatal.

HISTORIA.

En 1891 ALEJANDRO POSADAS¹, en Buenos Aires (Argentina), descubrió en el estudio anatomopatológico de un enfermo un parásito que identificó como un protozoo. Publicó el caso con el título "Ensayo anatomopatológico sobre una neoplasia considerada como micosis fungoide. Psorospormosis infectante generalizada"². Posteriormente se le dió el nombre de "enfermedad de Posadas-Wernicke", en recuerdo del descubridor y de su maestro.

En 1894 RIXFORD³, y en 1896 el mismo autor con GILCHRIST⁴, comunicaron en los Estados Unidos algunos casos de esta misma enfermedad encontrados en California, considerando el agente como un esporozoo cuya morfología recordaba la de la *Coccidia*, por lo cual STIBES⁵ sugirió el nombre de *Coccidioides immitis*. En esta misma equivocación incurrieron otros muchos investigadores al considerar como protozoos a los agentes causales de otras micosis (histoplasmosis, etc.) por haberlos estudiado únicamente en la fase parasitaria animal.

OPHÜLS y MOFFITT⁶, en 1900, lograron cultivar el agente en la fase vegetativa, demostrando que se trataba de un hongo. OPHÜLS³ continuó sus traba-

jos, describiendo el ciclo de vida dimorfo del mismo, comunicando en 1904⁷ que la infección debía de llevarse a cabo por vía respiratoria.

Posteriormente fueron apareciendo trabajos acerca de la posición botánica del hongo, de su forma de reproducción, etc., y en 1918 GILTNER⁸ demostró que los animales también podían padecer la enfermedad, y BECK y TRAUM comprobaron la infección en la ternera y cordero. La existencia de organismos en el suelo fué descubierta, en 1932, en un rancho de Bakersfield (valle de San Joaquín, California) por STEWART y MEYER⁹, y cuatro años más tarde DICKSON y GIFFORD¹ comprobaron que la enfermedad conocida hasta entonces con el nombre de "fiebre del Valle de San Joaquín", y que cursaba con un cuadro respiratorio agudo acompañado de manifestaciones articulares y eritema nodoso, era una forma de la coccidioidomicosis.

A partir de esta fecha, la enfermedad ha sido objeto de numerosos trabajos, entre los que destacan los de SMITH¹. Durante la última guerra mundial la enfermedad ha adquirido en los Estados Unidos nuevo interés, dado el gran número de casos aparecidos por el establecimiento en zonas endémicas de campos de instrucción militar.

ETIOLOGÍA.

Sólo se conoce una especie capaz de producir la enfermedad, el *Coccidioides immitis*, cuya posición taxonómica no está todavía completamente definida. Algunos autores lo incluyen entre los *Phycomycetes* (BAKER y cols.¹) por considerar las esférulas de la fase parasitaria del hongo como esporangios, pero esto no puede aceptarse por ser su micelio tabicado. Por tanto, es la opinión general que debe incluirse en el grupo de los llamados hongos imperfectos.

Este organismo, lo mismo que el *Sporotrichum*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, etc., es dimorfo. Es decir, tiene dos fases en su ciclo vital completamente diferentes: una, parasitaria, y otra, saprofítica o vegetativa¹⁰. La primera, es obligada en los tejidos; la segunda, es la que se obtiene en los medios

de cultivo, aunque también ha sido encontrada por GREER y GROW⁵ en cavernas pulmonares residuales sin aparente actividad. Este hecho, que juzgamos de capital importancia, será comentado al hablar de la epidemiología.

La fase parasitaria o tisular se caracteriza por la presencia de esférulas de doble pared refráctil que miden entre 10 y 60 micras de diámetro. Contienen en su interior endosporos pequeños, de 2 a 5 micras. Estos endosporos aumentan de tamaño y número hasta producir la ruptura de la cápsula de la esférula, esparciéndose por los tejidos. En éstos sufren un proceso de maduración, convirtiéndose en nuevas esférulas con esporangiosporos, cerrándose así el ciclo de vida parasitaria del *Coccidioides*. DELAMATER y WEED¹¹, a diferencia de los restantes autores que han estudiado el ciclo descrito, señalan la posibilidad, por lo menos en ciertas cepas, de una reproducción por gemación de los esporos. Sobre esto insistiremos al hablar del diagnóstico.

Cuando una de estas esférulas es sembrada en un medio artificial, se obtiene un crecimiento aéreo micelial propio de la fase vegetativa. El micelio es blanco y de aspecto algodonoso. Al microscopio aparece tabicado y su reproducción es por artrosporos y clamidosporos, que son, como veremos, altamente infectantes; los únicos elementos capaces de determinar la infección natural en el hombre y animales, en cuyo organismo se transforman los artrosporos en esférulas, comenzando de nuevo la fase parasitaria³¹.

El organismo en esta fase vegetativa es muy poco exigente: crece en casi todos los medios de cultivo y muy especialmente en el clásico de Sabouraud. Se le ha podido cultivar en medios sintéticos exclusivamente salinos y en otros únicamente vegetales (extractos de zanahoria, cactus, madera vieja, etcétera³) (figs. 1 y 2).

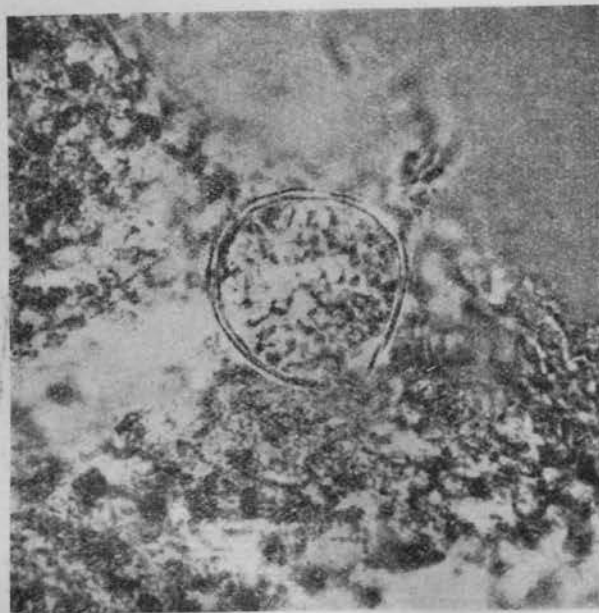


Fig. 1.—*Coccidioides immitis*. Esférula endosporulada, de pared gruesa. Examen directo, en fresco, de esputos ($\times 700$). Tomado de CONANT y cols. *Manual of Clinical Mycology*.

EPIDEMIOLOGÍA.

La distribución geográfica de la coccidioidomycosis no está completamente estudiada, a excepción de

los Estados Unidos y algunas Repúblicas sudamericanas (Argentina). En los Estados Unidos la enfermedad comprende parte del S. O., y especialmente California, Arizona, Nuevo Méjico, O. de Texas, S. de Nevada y S. O. de Utah, regiones en las que es endémica. Dentro de California la zona de mayor endemia comprende el Valle de San Joaquín, de don-

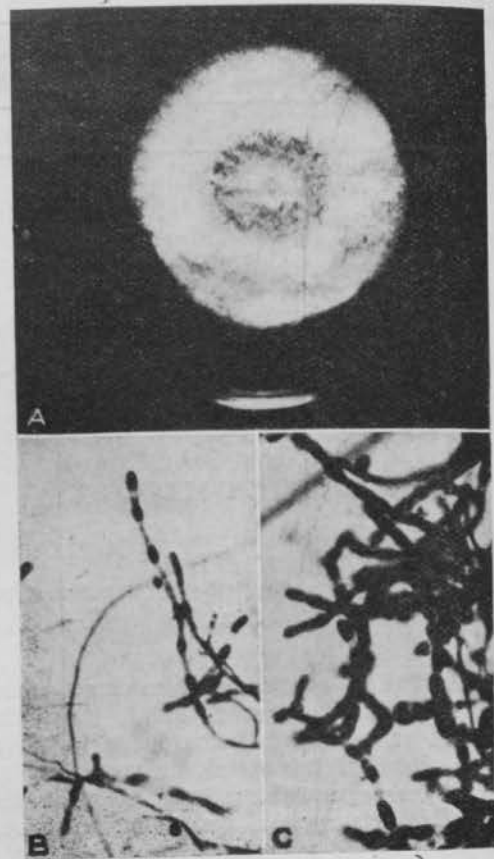


Fig. 2.—*Coccidioides immitis*: A. Cultivo a los diecinueve días en agar Sabouraud, a temperatura ambiente. B. Formación de artrosporas en un cultivo joven ($\times 580$). C. Idem en cultivo viejo ($\times 700$). Tomado de CONANT y cols. *Manual of Clinical Mycology*.

de toma su nombre original de "fiebre del valle", así como Merced, Ventura, Paso Robles, Santa Bárbara, San Diego, San Bernardino, etc.

También se han descrito casos en Méjico, Honduras y Venezuela, estableciendo un paso a través de la América Central desde la del Norte hasta la del Sur.

En la Argentina, aparte de la descripción original de POSADAS, el estudio más completo es el efectuado por NEGRONI⁶ y⁷, encontrando esta enfermedad en Río Negro, O. y E. de la Patagonia, zona de la Pampa Central y región del Chaco. En esta última región, ha sido estudiada por GÓMEZ en el Paraguay⁸, habiendo casos también en Bolivia.

Asimismo han sido comunicados casos en Asia Menor e islas Hawai³. En los casos descritos en el Brasil se ha demostrado que se trataba de otra enfermedad, producida por el *Paracoccidioides brasiliensis*.

En Europa han sido descritos tres casos en Italia, por MONTESSONI⁹, en enfermos que nunca habían salido del país, cuyo mecanismo de contagio analizaremos posteriormente. También se ha observado un caso en los Balcanes³ y otro en Inglaterra¹⁰, siendo éste una infección de laboratorio.

Las razones por las que la enfermedad se presenta endémicamente en determinadas zonas son principalmente de orden climatológico y han sido perfectamente estudiadas por numerosos autores, especialmente por EGEBERG⁹. Estos factores climatológicos son los siguientes: verano muy caliente, invierno benigno, un sólo período de lluvias anual, un período de tres a cuatro meses libre de lluvias, un suelo con poca vegetación que favorezca la producción de polvo durante la estación seca y vientos que transporten éste.

Esto explica que en las zonas endémicas haya siempre una faja de terreno costera libre de la enfermedad, porque la humedad propia de ella impide la formación y difusión del polvo. Por estas mismas razones meteorológicas la enfermedad de los niños residentes en zonas endémicas es más frecuente en la época de vacaciones, en la que es mayor la exposición al polvo, como señala MEAD¹³.

La frecuencia de la enfermedad varía, como es natural, según la zona estudiada. Así, por ejemplo, en una zona no endémica (Carolina del Norte), SMITH¹², entre 250.000 enfermos de un hospital general, encuentra 207 casos de micosis, de los cuales aproximadamente el 2 por 100 eran coccidioidomicosis.

En las zonas de verdadera endemia, la frecuencia determinada por la reacción cutánea a la coccidioidina alcanza casi el 100 por 100 de los habitantes. A este respecto, MEAD¹³ ha estudiado la aparición de la positividad de la prueba cutánea a lo largo de la edad. De los niños que vivían en estas regiones desde hacía un año o menos, sólo el 17 por 100 daban reacción positiva, elevándose este porcentaje al 77 por 100 a los diez años de residencia: las tres quintas partes de los casos eran asintomáticos. A similares resultados llega MOERSCH¹⁴, que encuentra de un 10 a un 15 por 100 de positividades en el primer año y un 90 por 100 al cabo de los diez años. SMITH, BEARD, ROSENBERGER y WHITING¹⁵ repitieron a intervalos de un mes la prueba de la coccidioidina en 221 soldados destinados en un campamento en zona de endemia. La reacción, negativa a su llegada, se hizo positiva en el 24 por 100 de los sujetos.

En otros países donde la endemia es moderada (Panamá) la frecuencia es menor: solamente el 0,8 por 100 dieron reacción positiva¹⁶.

La coccidioidomicosis puede presentarse a cualquier edad. Existen casos en la literatura¹⁷ de reacción cutánea positiva desde la edad de un mes hasta la de setenta años, pero la máxima frecuencia se alcanza entre los veinticinco y los cincuenta y cinco años.

Los dos sexos parecen afectarse por igual en lo que respecta a la forma primaria, pero las formas evolutivas graves tienen un marcado predominio en el varón. De 212 casos de esta forma vistos por CONANT y cols.¹⁸, 175 fueron hombres.

Todos los autores coinciden en afirmar que las formas graves generalizadas de la enfermedad se desarrollan mucho más frecuentemente en personas de piel oscura (negros, mulatos, filipinos, indios y mejicanos) y la mortalidad en ellos es mucho mayor.

Respecto a la profesión, los labradores y ganaderos están mucho más expuestos al contagio que los demás. Hay que señalar también la enorme frecuencia de las infecciones de laboratorio entre el personal puesto en relación con este hongo, que ha hecho

afirmar a SMITH que el Coccidioides es el agente más peligroso en el laboratorio.

Además del hombre, algunas especies animales pueden padecer la enfermedad. En las regiones endémicas de California se ha encontrado con frecuencia un granuloma caseoso, localizado en los ganglios mediastínicos, en diversos animales (terneras, corderos, perros y varias clases de roedores silvestres). En todos ellos el hongo sólo desarrolla la fase parasitaria, no infectante, de su ciclo vital, de tal forma que estos animales, mientras viven, no juegan ningún papel en la infección humana. Pero cuando estos animales, especialmente los roedores, mueren y sus cadáveres descompuestos pasan a formar parte integrante del suelo, proporcionan a éste una gran cantidad de clamidosporos y artrosporos que, como ya hemos dicho, son los únicos agentes altamente infectantes para el hombre y animales¹⁹. Por tanto, se puede considerar el suelo como el reservorio del hongo por intermedio de los animales infectados y muertos. Varios autores (STEWART y MEYER, SMITH y EMMONS²⁰) han obtenido cultivos positivos del suelo y roedores en las zonas endémicas. Este último autor llega a encontrar hasta el 80 por 100 de estos animales (*Perognathus baileyi*) infectados naturalmente. ROSHENTHAL y cols.^{21, 22 y 23} han estudiado minuciosamente distintos aspectos de la fuente y mecanismo de la infección natural. Han visto que las esférulas en los exudados humanos puestas en el refrigerador a 10-15°C. permanecen viables durante un período de tiempo superior a los 110 días que duró la experiencia. Durante este tiempo no observaron la formación de clamidosporas a partir de las esférulas. Por el contrario, colocando esférulas procedentes de esputos en el suelo en condiciones experimentales que imitan las naturales, han logrado la obtención de la fase micelial o vegetativa, aunque la mayoría de las esférulas persisten en esta forma. El hongo en su fase parasitaria permanece viable en estas condiciones después de 240 días, mientras que en la fase vegetativa sólo lo hace durante 30. La viabilidad se reduce considerablemente cuando la tierra es expuesta a la acción de los rayos solares. Ha sido sugerido por algún autor que la fase micelial en el suelo puede obtenerse en simbiosis con algunas plantas⁹.

Aunque hasta ahora hemos considerado la fase vegetativa como propia del suelo y de los cultivos artificiales y la parasitaria como la única existente en los animales y en el hombre, debemos señalar que existen excepciones: GREER y GROW²⁴ y BARNES²⁵ han identificado en el estudio histológico en piezas operatorias de lobectomías la forma micelial del hongo en cavernas antiguas. Por el contrario, en casos excepcionales se ha podido obtener la fase parasitaria en cultivos artificiales.

La opinión generalmente admitida es que el contagio en la mayoría de los casos se realiza por inhalación del polvo conteniendo artrosporos. En apoyo de esto está el hecho de que la primoinfección sea casi siempre pulmonar, las condiciones climatológicas ya señaladas anteriormente de las zonas de endemia y los estudios de SMITH y cols.¹⁵, que han estudiado la distribución de frecuencia de la enfermedad según la época del año, encontrando la incidencia máxima en verano y otoño, coincidiendo con las épocas de sequía y, por tanto, de mayor cantidad de polvo atmosférico.

El polvo es el vehículo de la enfermedad no sólo en las zonas endémicas, sino también en los raros

casos de infección a distancia, bien sea transportado por los vientos o por algún objeto procedente de una zona de endemia. Así, TRIMBLE⁸ conoce el caso de una señora que nunca habitó en zonas de endemia y contrajo la enfermedad al cepillar las ropas de su marido, que volvía de una excursión por estas zonas. El mismo autor cita casos en Italia que contrajeron la enfermedad al inhalar el polvo de granos procedentes de zonas americanas de endemia.

No es necesario que el contacto con el polvo infectante sea masivo ni prolongado: en ocasiones bastó cruzar en coche sin detenerse por una zona de endemia para adquirir la enfermedad.

Otra de las fuentes frecuentes de contagio la constituye el personal de los laboratorios en que se maneja este hongo en la fase micelial vegetativa. Existen en la literatura europea y americana numerosas aportaciones sobre el particular^{10, 26 y 27}. En gran número de casos se desarrolla la enfermedad, y otros, aunque clínicamente inaparentes, reaccionaron más tarde a la coccidioidina.

El contagio en el laboratorio es siempre por inhalación de las clamidosporas, que debido a su poco peso pueden con facilidad pasar al aire, incluso por la simple maniobra de abrir una placa o un tubo de cultivo. Pero el contagio no se hace solamente en el personal que lo manipula directamente, sino que pueden también ocurrir infecciones a distancia en otros pisos o en otros edificios contiguos. Hasta tal punto es cierto este peligro, que por autores experimentados se recomienda no emplear nunca para el cultivo placas de Petri, sino solamente tubos, no hacer pases sin haber humedecido previamente la superficie del cultivo y no hacer su estudio microscópico sin haberlo esterilizado en el autoclave.

Se conocen casos de puerta de entrada cutánea, siendo necesario para esto una solución de continuidad de los tegumentos.

Se ha pensado en la posibilidad de una transmisión de la madre al feto a través de la placenta, pero hasta el presente no se ha podido demostrar nunca lesiones coccidioidomicóticas de la misma¹⁷ y²⁸ ni aun por aquellos autores como SMALE y BIRNER, que han estudiado muy detenidamente las placentas, los cuales han podido observar también que los hijos de madres enfermas no presentan la enfermedad en el momento de nacer.

De los datos epidemiológicos precedentes se deducen las únicas medidas profilácticas actualmente posibles, que consisten en la evitación del polvo. Esto es muy difícil de llevar a cabo en las zonas endémicas, debido a sus especiales condiciones climáticas. No obstante, SMITH y cols.¹⁵, en campos militares de entrenamiento situados en áreas de endemia, logran reducir la morbilidad a un 50 por 100 con las siguientes medidas: plantaciones, asfaltado de las carreteras e impregnación del suelo con aceites minerales.

Por lo que se refiere a la infección de laboratorio, además de las medidas mencionadas, que disminuyen los riesgos de infección, KEENEY¹⁹ propone el empleo de cabinas especiales que permiten la manipulación de los cultivos estando éstos aislados del ambiente.

CLÍNICA.

Un gran número de los casos afectos de coccidioidomycosis cursan de manera totalmente asintomática,

no revelable más que por las reacciones diagnósticas.

La enfermedad se puede manifestar clínicamente en dos formas diferentes: una, de primoinfección aguda, que cura o pasa a la cronicidad, y otra, forma progresiva o granulomatosa.

Primoinfección.—Aparece tras un periodo de incubación totalmente asintomático de aproximadamente diez a catorce días de duración. Correspondiendo al mecanismo de contagio más frecuente ya descrito, las lesiones primarias se localizan casi en su totalidad en el aparato respiratorio, pero existen algunas otras posibilidades. Principalmente se trata de infecciones de puerta de entrada cutánea, por regla general en las zonas expuestas; lo más frecuente es que haya previamente una solución de continuidad del tegumento. Existen casos en la literatura en que la piel estaba totalmente intacta. La lesión cutánea puede adoptar los tipos abscesiforme, verrucoso o pseudotumoral, con presencia en ella del hongo en la fase parasitaria³².

También, pero aún más raramente, puede hacerse la penetración a través de la mucosa nasofaríngea, adoptando el tipo clínico llamado escrofulodérmico, por acompañarse de adenopatías cervicales como en la tuberculosis. En algunos casos, a partir de una lesión cutánea, tiene lugar la progresión por vía linfática, a semejanza de lo que ocurre en la esporotricosis.

En la mayor parte de los casos la forma aguda de la coccidioidomycosis se manifiesta por una infección respiratoria clínicamente indistinguible de cualquier otro proceso inflamatorio agudo de este aparato. Puede adoptar tipos predominantemente bronquíticos, pleuríticos o neumoníticos³³ acompañados de fiebre, en general no muy elevada (aproximadamente en las 2/3 de los casos). Frecuentemente se une a escalofríos y otros síntomas generales de infección, tales como anorexia, sudores nocturnos, cefaleas, lumbalgias, etc.

Como manifestaciones de la localización respiratoria tenemos en primer lugar el dolor torácico, cuya frecuencia oscila entre el 54 y 88 por 100, según los autores^{33 y 34}. Puede ser de tipo pleurítico, de tal intensidad en ocasiones que imita una fractura de costilla. Otras veces es retroesternal, pudiendo confundirse con pericarditis aguda o angor.

La tos se presenta de la mitad a las tres cuartas partes de los casos. Muchas veces no es productiva, otras da una expectoración mucosa o mucopurulenta, rara vez con estrías de sangre.

Los signos físicos suelen ser mínimos o faltan en absoluto, en contraste con la intensidad de las molestias subjetivas. En algunos casos puede haber matidez, disminución del murmullo vesicular, muy raros estertores y roces pleurales. Es raro que haya un derrame masivo apreciable en la exploración física.

Después de un periodo de unas dos semanas la sintomatología remite paulatinamente y en la mayoría de los casos el sujeto queda totalmente restablecido.

Si durante la fase aguda se hace un examen radiológico del enfermo, se obtienen algunos datos de interés. Lo más frecuente (70 por 100) es encontrar infiltrados neumónicos uni o bilaterales que desde los hilios se extienden a la periferia en los campos medios e inferiores. Generalmente estos infiltrados desaparecen en poco tiempo, paralelamente.

te a los síntomas clínicos, pero en ocasiones pueden persistir hasta varios meses.

Otra imagen radiológica es la aparición de nódulos únicos o múltiples, de densidad neumónica, bien delimitados, de un diámetro de dos a tres centímetros, situados habitualmente en los campos medios o en las bases. Su evolución es variable: unas veces se resuelven en uno o dos meses sin dejar huella, pero en otras ocasiones se necrosan y dan lugar a cavidades cuyas características detallaremos posteriormente. Otras veces los nódulos se calcifican, bien directamente, bien como consecuencia de la cicatrización de una cavidad. Es característico que la calcificación se produzca en el centro del nódulo, como ocurre en la histoplasmosis y a diferencia del sarcoma osteogénico cuyas metástasis, que se asemejan a las lesiones de la coccidioidomycosis, se calcifican difusamente.

Otras veces el único hallazgo radiológico puede ser un engrosamiento hiliar poco denso, sin características peculiares, similar al que se puede ver en cualquier otro proceso agudo pulmonar, y que desaparece en una o dos semanas.

Aproximadamente en la cuarta parte de los casos hay adenopatías hiliares y mediastínicas que generalmente acompañan a las sombras parenquimatosas. Más raro es que se presenten como lesión única, y entonces pueden prestarse a confusión con cualquier otra afección ganglionar.

En contraste con la gran frecuencia de la pleurodinia, la aparición de un derrame masivo es excepcional (2 por 100). Sin embargo, es relativamente frecuente (20 por 100) observar a rayos X pequeños derrames que se limitan a producir una veladura del seno costodiafragmático.

Una pequeñísima parte de los casos (2,6 por 100) cursan sin alteración alguna radiológica.

Durante esta fase aguda aparecen en muchos casos manifestaciones alérgicas por parte de la piel y de las articulaciones, que pueden darse incluso en aquellos casos en que la participación respiratoria haya sido clínicamente inexpresiva. La frecuencia de síntomas cutáneos varía según los autores, pero la mayoría de ellos dan cifras entre el 18 y el 23 por 100^{8, 18, 33 y 34}. Uno de los tipos de afectación cutánea es el eritema nodoso, respecto a cuya frecuencia hay datos contradictorios en la literatura desde el 6,5 por 100³³ hasta el 19 por 100³⁴. La mayor parte de las veces es de localización pretibial, aunque puede también aparecer esparcido por otras partes del cuerpo, pero con predilección por los miembros inferiores o el cuero cabelludo. Aparece ya en la primera semana de la enfermedad, para desaparecer totalmente en el curso de una a dos semanas; pero según CONANT y cols.¹⁸ brota entre los tres y los veintidós días de la terminación del período febril inicial. Con el exantema reaparece la fiebre, que dura de dos a tres días, al cabo de los cuales las lesiones cutáneas retrogradan palideciendo desapareciendo su sensibilidad y dejando áreas de pigmentación morena que desaparecen lentamente. Es raro que aparezca un nuevo brote cutáneo pasadas unas semanas.

Otras veces el eritema es del tipo multiforme, de más amplia distribución sobre la superficie cutánea. Lo mismo que el anterior, los datos sobre su frecuencia varían, de unas estadísticas a otras, entre el 2,6 y el 40 por 100 de los enfermos. La época de aparición y el curso de este eritema son similares a los del anterior. En algunos casos adopta una

aparición morbiliforme, distribuido irregularmente por todo el tronco.

Los dos tipos de eritema, nodoso y multiforme, pueden darse simultáneamente en el mismo individuo (1,3 por 100) de los casos³⁴.

La manifestación alérgica en las articulaciones durante la fase aguda consiste en dolor a los movimientos (por esta razón la enfermedad ha sido denominada "reumatismo del desierto") y tumefacción, pero sin derrame ni alteración radiológica, localizándose de preferencia en rodillas y tobillos. Correspondiendo a la naturaleza puramente alérgica de la participación articular en este período, no se encuentra el hongo en la cavidad serosa ni en los tejidos articulares o periarticulares. La frecuencia de las artralgias es bastante uniforme: del 28 al 33,3 por 100 de los casos^{33 y 34}.

Una rarísima manifestación alérgica en esta fase es la conjuntivitis flictenular.

Aunque estas manifestaciones alérgicas cutáneas y articulares se dan frecuentemente asociadas, en ciertos casos puede darse cualquiera de ellas sin que exista la otra. Todos los autores están de acuerdo en que estas manifestaciones se asocian a un alto grado de inmunidad del sujeto, como se demuestra por la intensa positividad de la reacción cutánea a la coccidioina y por el hecho de que son estos enfermos los que siguen una evolución más benigna, sin producirse en ellos la diseminación.

La anatomía patológica de las lesiones primarias coccidioidomycóticas no ha podido ser estudiada en el hombre debido a que no se suele producir la muerte en este período. Nuestros conocimientos se refieren a la enfermedad experimental en los animales⁴. Haciendo respirar a cobayas en una atmósfera rica en artrosporas (cultivo en fase micelial desecado) se asiste en la segunda o tercera semana a la aparición de lesiones macroscópicas en los pulmones, consistentes en pequeños nódulos de 2 a 5 mm. de diámetro, en todo semejantes a los tubérculos miliares. Al mismo tiempo aparecen infartados los ganglios tráqueobronquiales. Microscópicamente se observa un engrosamiento intersticial con infiltración de mononucleares y eosinófilos, que reduce por compresión la capacidad de los alvéolos, pero sin que en éstos aparezca exudado. A nivel de los nódulos la estructura normal del pulmón queda borrada, siendo sustituida por la aparición de células epitelioides y gigantes, constituyendo un verdadero granuloma, donde pueden hallarse las esferulas llenas de esporos características de la fase parasitaria. Lesiones análogas se encuentran en los ganglios (fig. 3).

El aspecto histológico del eritema nodoso ha sido bien estudiado por WINER³⁵. La epidermis es normal, salvo un ligero aplanamiento por la presión sufrida desde abajo. En la porción superior del dermis aparece dilatación capilar y edema. Las mayores lesiones asientan en el subcutáneo en los vasos de algún calibre, especialmente arterias, donde se encuentra una disociación de la capa muscular por edema e infiltración leucocitaria, junto con proliferación de la íntima, pero sin llegar a ocluir el vaso, a diferencia de la periarteritis nodosa. Es decir, desde el punto de vista anatomopatológico el eritema nodoso de la coccidioidomycosis es indistinguible del de cualquier otra etiología.

Formas persistentes.—En otras ocasiones la primoinfección no se cura totalmente, sino que persiste alguna o algunas de las lesiones de esta fase,

dando lugar a una forma crónica, no progresiva, de la enfermedad, con manifestaciones sólo por parte del aparato respiratorio.

Estas lesiones pueden ser: lesiones nodulares, de forma redondeada, únicas o múltiples, generalmente asintomáticas, siendo sólo un hallazgo radiológico. Imitan imágenes de tuberculosis, cáncer u otros procesos pulmonares. Estos nódulos pueden necrosarse, dando lugar a la formación de cavidades.

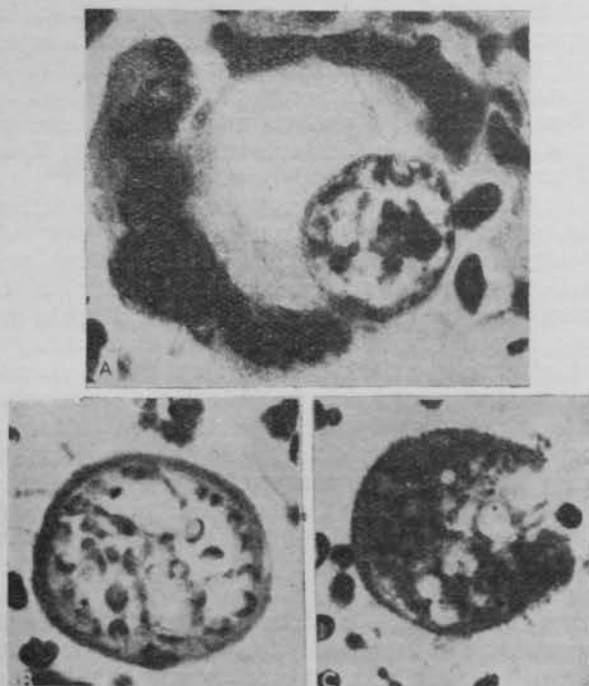


Fig. 3.—Granuloma coccidiideo: A. Célula gigante conteniendo una esférula. B. Esférula endosporulada. C. Esférula endosporulada rota por uno de sus lados, dando lugar a la salida de los endosporos (X 1.200). Tomado de CONANT y colaboradores. *Manual of Clinical Mycology*.

Las cavidades son la manifestación más frecuente de esta forma crónica de la coccidioidomicosis pulmonar. Pueden ser, a semejanza de los nódulos de que se originan, únicas y múltiples, de un diámetro que varía entre 1 y 14 cm., de pared fina sin reacción pericavitaria. SMITH³⁷ encuentra este tipo de cavidades en el 2-8 por 100 de 274 enfermos de forma pulmonar. Generalmente son asintomáticas, apareciendo en exámenes radiológicos practicados meses después de la infección primaria. Pueden cerrarse espontáneamente, dejando como residuo un nódulo de apariencia pseudotumoral o presentar las siguientes complicaciones: 1) Hemoptisis (65 por 100 de los casos), pudiendo ser pequeñas y repetidas o masivas. 2) Aumento de tamaño hasta formar cavidades gigantes. 3) Infección secundaria de la cavidad. 4) Ruptura con producción de neumotórax espontáneo, empiema o fistula broncopulmonar. En los casos de neumotórax se puede dar también inexpandibilidad pulmonar. Aproximadamente en el 40 por 100 de los enfermos portadores de estas cavernas se puede demostrar en el esputo el hongo en la fase parasitaria o cultivarlo artificialmente en fase micelial. Casi la totalidad de los autores coinciden en afirmar que estos enfermos no son contagiosos, por encontrarse siempre en ellos el hongo en la fase parasitaria (esférulas). Sin embargo, GREER y GROW²⁴ han podido encontrar en cavernas antiguas el hongo en fase micelial, siendo en estos ca-

sos posible el contagio de hombre a hombre aunque éste no haya sido observado en la práctica hasta el momento actual. Quizá esto sea debido a que para que los micelios sean inhalados es necesario que estén completamente secos, pues de lo contrario no pueden permanecer en el aire. Cuando existen estas cavidades, las condiciones inmunitarias del enfermo parecen ser buenas y es excepcional que se presente la diseminación.

Otra de las manifestaciones residuales son las adenopatías hiliares, que con la mayor frecuencia acompañan a las lesiones parenquimatosas. También pueden quedar bronquiectasias o derrames pleurales^{8, 24, 26, 37 y 38}.

La coccidioidomicosis pulmonar puede darse en asociación con la tuberculosis, siendo difícil precisar las partes respectivas que toman estas dos enfermedades en las lesiones. La coccidioidomicosis no parece predisponer a la tuberculosis, pero es posible que en algunos casos agrave lesiones bacilares antiguas, si bien no es seguro. La tuberculosis que recae en sujetos afectados de coccidioidomicosis no evoluciona en forma más grave que en los demás casos^{39, 40 y 41}.

Forma diseminada.—A partir de la fase aguda primaria se puede ir a la curación o a la persistencia de lesiones residuales, como ya hemos visto, o bien a la diseminación por vía hemática o linfática, dando lugar a la que se denomina "forma granulomatosa diseminada" de la enfermedad.

Esta forma se presenta muy rara vez en el hombre blanco (un caso de cada 750 primoinfecciones), pero su frecuencia es mucho mayor en los negros y en general en las personas de piel muy pigmentada, apareciendo una vez por cada 40 enfermos. El curso suele ser fatal en el 50 por 100 de los casos, especialmente en los sujetos de piel oscura⁴². En ocasiones los enfermos pueden durar varios meses o hasta un año después de haber aparecido la diseminación, pero otras veces, por el contrario, la evolución es rápida con fiebre alta, escalofríos, sudores profusos y afectación intensa del estado general, sobreviniendo la muerte en unas semanas.

La generalización suele aparecer durante la fase primaria, a continuación de ella o después de un intervalo libre de meses, durante los cuales el sujeto, aunque mejorado, no se encuentra totalmente restablecido. Rara vez se presenta transcurridos varios años de la fase aguda, y en estos casos representa una reactivación endógena de la infección. Muy excepcionalmente la enfermedad se disemina habiendo sido la fase aguda subclínica o inaparente.

Esta diseminación puede afectar a todos los órganos, estando únicamente preservado el tubo digestivo. La frecuencia de las lesiones es, según FARBUS y cols.⁴³ la siguiente: pulmonares, 86 por 100; ganglionares, 72 por 100; esplénicas, 70 por 100; de piel y subcutáneas, 64 por 100; renales, 60 por 100; hepáticas, 60 por 100; pleurales, 50 por 100; óseas, 48 por 100, y con menor frecuencia suprarrenales, miocárdicas, cerebrales, bronquiales, pancreáticas, pericárdicas y peritoneales.

Por parte del pulmón, la coccidioidomicosis diseminada se manifiesta con el mismo cuadro de una miliar, pudiendo haber cianosis, disnea y tos con expectoración mucopurulenta donde pueden evidenciarse las esférulas del hongo¹⁶.

La participación ganglionar es frecuente, sobre todo en la raza negra, en la que muy a menudo se da un cuadro de adenopatías múltiples, lesiones

óseas y formación de abscesos fríos subcutáneos⁴⁴. En la piel, además de la formación de abscesos, pueden aparecer lesiones sin relación alguna con las de naturaleza alérgica ya citadas, y que pueden consistir en exantemas con manchas purpúreas pigmentadas⁴⁵, o en lesiones que recuerdan por su aspecto a las tumorales o tuberculosas⁴⁶.

En el esqueleto la lesión asienta generalmente en los huesos esponjosos (huesos cortos, vértebras, costillas, apófisis, etc.⁴⁸ y ⁴⁷). Son de tipo destructivo, con escasa o nula reacción perilesional, mostrando a menudo un aspecto quístico, uni o multilocular, difícil de distinguir de la osteomielitis, sífilis o tuberculosis ósea. Puede haber periostitis con formación de hueso y con o sin destrucción subyacente. Cuando la lesión asienta próxima a una articulación, puede abrirse paso hasta la cavidad sinovial. En las localizaciones vertebrales puede o no haber afectación del disco intervertebral. La lesión ósea se hace generalmente por vía hematógena, pero en algunos casos⁴⁸ una lesión cutánea puede invadir por contigüidad el hueso subyacente. Se conoce algún caso de coexistencia de lesiones coccidioidomycóticas y tuberculosas en el mismo hueso⁴⁹. En los niños la afectación ósea, que es muy frecuente, reviste los mismos caracteres que en el adulto⁵⁰.

El granuloma coccidioideo puede localizarse, no raramente, en las glándulas suprarrenales. Ya en la autopsia del primer enfermo observado por RIXFORD en 1893 estaban afectas estas glándulas. Cuando la lesión es muy intensa puede originar una destrucción suficiente para dar lugar al cuadro de una insuficiencia suprarrenal típica de la enfermedad de Addison.

Por parte del corazón, lo más frecuente es que se produzca una miocarditis. Algunos autores⁵² han prestado especial atención a este respecto y encuentran una frecuencia del 23 al 28 por 100 entre los casos de enfermedad generalizada. En unos casos se trata de una inflamación histológicamente inespecífica y predominantemente intersticial, mientras que en otros hay una verdadera formación de granulomas coccidioideos. Con menor frecuencia se pueden encontrar también pericarditis. La endocarditis es francamente rara; sólo existen dos casos en la literatura⁵¹.

En el cerebro, la coccidioidomycosis imita los tumores, linfoblastosis, procesos tuberculosos productivos, etc.⁵³.

Las meninges pueden participar en la diseminación en forma aguda o crónica (hasta de cuatro o cinco años de duración⁵⁴). En algunos casos puede ser el único indicio de una diseminación, por lo que aparece una meningitis primaria, aunque siempre es la consecuencia de una diseminación a partir de otro foco. La forma más frecuente, que comprende del 13 al 23 por 100 de las autopsias, es la meningitis basilar, que puede dar lugar a bloqueos e hidrocefalias secundarias. La meningitis aguda, enteramente semejante a la tuberculosa, es la causa más frecuente de muerte en la coccidioidomycosis diseminada de los individuos de raza blanca. En el líquido cefalorraquídeo se encuentra: pleocitosis de mono o polinucleares, frecuentemente eosinofilia, cifras de proteínas muy altas, hasta de 1.800 mg; hipoglucorraquia, curvas coloidales paréticas y alguna vez meningíticas. El diagnóstico específico puede obtenerse por inoculación.

El estudio anatómopatológico de las lesiones diseminadas muestra tres formas distintas de reac-

ción. En la primera o supuratoria, se encuentran acúmulos de polinucleares, necrosis de los tejidos y esférulas del hongo completas o vacías por haberse roto y dejado en libertad los endosporos. En la segunda forma, llamada granulomatosa o tuberculoide, la reacción es casi exclusiva de células mononucleadas y epitelioides, salvo acúmulos aislados de elementos multinucleados y aparición de células gigantes. Estos elementos se ordenan formando típicos tubérculos, en cuyo seno se encuentran las esférulas características, sin evidencia de esporulación. Finalmente, hay un tercer tipo de lesión, forma mixta, combinación de las dos anteriores, en que hay zonas de supuración alternando con otras típicamente granulomatosas.

DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de la coccidioidomycosis se sospechará ante los cuadros clínicos descritos, pero especialmente en presencia de procesos que clínicamente parezcan tuberculosos o neoplásicos, pero en los que los medios auxiliares sean incapaces de demostrar la naturaleza fímica o tumoral del proceso. Puede servir de orientación el dato de haber residido en zonas de endemia o de alguna otra manera haber estado en contacto con el hongo.

Para el diagnóstico de certeza será necesario cumplir los siguientes puntos: 1) Evidenciación de la forma parasitaria del hongo (esférulas). 2) Obtención de la fase micelial en medios artificiales. 3) Demostración de nuevo de esférulas en los tejidos de los animales inoculados con los productos originales o con cultivos de los mismos⁵⁵.

Examen directo.—Se llevará a cabo en los esputos, jugo gástrico, LCR, pus, exudados, etc. Los líquidos de lavado gástrico y broncoscópico constituyen buenos materiales para la demostración directa del hongo. Cuando se use el jugo gástrico, el examen o la siembra deben efectuarse recién extraído para evitar la digestión de las esférulas⁵⁶. El examen se hace en fresco, entre porta y cubre, sin agregar nada o adicionando sosa o potasa al 10 por 100 para el aclaramiento de la preparación. Se ven las típicas esférulas de doble pared gruesa, que miden de 20 a 60 micras de diámetro, llenas de endosporas de 2 a 5 micras. A veces se pueden observar esférulas inmaduras, no endosporuladas⁵⁸. En otras ocasiones no se ven esférulas, sino las endosporas resultantes de su ruptura, que pueden aparecer reproduciéndose por gemación, dato éste de gran interés porque se había dado como patrimonio exclusivo del Blastomices⁵¹.

Cultivo.—De acuerdo con el postulado anteriormente mencionado, no basta con el examen directo, sino que es necesaria la obtención del hongo en su fase vegetativa o micelial, aunque tampoco éste es un dato decisivo, puesto que autores de gran experiencia en la materia sólo consiguen aislarlo en el 50 por 100 de los casos aproximadamente⁵⁷. El hongo es poco exigente en requerimientos nutritivos: crece perfectamente en medio de Sabouraud. Como los materiales de siembra, especialmente los esputos, están contaminados con bacterias u otros hongos saprofitos, se recomienda añadir a los medios de cultivo penicilina y estreptomycinina en cantidad de 20 y 40 unidades, respectivamente, por c. c. de medio, con lo cual se inhibe hasta cierto punto el crecimiento bacteriano. Algunos autores⁵⁸ de-

muestran que la actidiona ejerce una acción bacteriostática sobre las bacterias e impide el crecimiento de los hongos saprofitos y algunos patógenos, pero a la concentración de 1 mg. por c. c. de medio no es capaz de inhibir al *Coccidioides immitis*.

El crecimiento del hongo comienza a ser apreciable entre el tercero y cuarto día, forma colonias membranosas húmedas, que emiten después un micelio aéreo blanco algo conoso, que posteriormente, al envejecer, se torna parduzco. Al microscopio, especialmente en los cultivos viejos, se ven micelios en forma de raqueta, septados y ramificados, que desarrollan después en su interior cadenas de artrosporos de pared gruesa y de forma rectangular, elipsoidal o de barra, de $2,5 - 3,0 \times 3,0 - 4,0$ micras¹⁸ y ⁶⁰.

En los cultivos no se logra la fase parasitaria o de esférulas, salvo en contadas razas y de una manera inconstante. En cambio esta forma puede obtenerse en la inoculación animal o en el cultivo en el saco vitelino del embrión de pollo. En este último se obtiene un número limitado de esférulas y en él puede darse también el crecimiento micelial.

Cuando se manejan cultivos en la fase micelial, y especialmente si éstos son viejos, se deben tomar grandes precauciones para evitar el contagio de las personas que lo manipulan o las que están a cierta distancia. Debe proscribirse en lo posible el empleo de placas de Petri, y en caso de usarlas no se deben abrir hasta después de autoclavadas.

Las formas inmaduras de esférulas no endosporuladas pueden confundirse con el *Blastomyces dermatitidis*. En la fase vegetativa o micelial debe ser diferenciado del *Geotrichum* y *Oospora*, pues ambos también producen artrosporos por segmentación micelial. Para esta diferenciación nos sirve el mismo medio de Sabouraud, donde el *Coccidioides* crece con micelios aéreos y el *Geotrichum* toma la forma de levadura. En las preparaciones teñidas con azul lactofenol se observa que la *Oospora* carece de los espacios claros entre los artrosporos, que caracterizan al *Coccidioides immitis*¹⁸.

Inoculación.—Si el producto está contaminado con bacterias debe procederse a su destrucción empleando una solución de sulfato de cobre al 0,05 por 100 en vez de la solución de sosa habitualmente empleada, que destruiría el hongo⁴⁴. Los animales receptivos comúnmente usados son el ratón y el cobaya. El primero de ellos es inoculado por vía intraperitoneal y el segundo por vía intratesticular. El desarrollo de la fase parasitaria se obtiene entre los siete y diez días y puede evidenciarse tanto en el exudado peritoneal como en la supuración testicular¹⁸.

MÉTODOS INMUNOLÓGICOS.

Coccidioidina.—Este producto es un filtrado de cultivo en medio líquido del hongo en su fase vegetativa o micelial. Han sido empleados para ello distintos medios: caldos de diversos orígenes, y últimamente medios sintéticos de asparagina, sales y glicerina para evitar reacciones antiespecíficas⁶¹. El principio activo contenido en este preparado es precipitable por el alcohol y parece ser un polisacárido que contiene de 3 a 4 por 100 de nitrógeno.

La prueba se hace inyectando intradérmicamente 0,1 c. c. de una solución de coccidioidina al 1 por 100. La lectura de la reacción se hace igual que la de tuberculina, a las 24, 48 y 72 horas. La reacción

positiva se caracteriza por la aparición de una zona eritematosa e indurada de más de 5 cm. de diámetro que persiste a las 72 horas.

En la fase aguda de la enfermedad la reacción se hace positiva durante la primera semana del curso clínico en el 87 por 100 de los enfermos y después de la segunda semana lo es en el 99 por 100. La positividad perdura incluso pasados veinte años de la enfermedad¹⁸.

Los sujetos que presentan mayor sensibilidad a la coccidioidina son los que padecen eritema nodoso u otras de las manifestaciones alérgicas de la fase primaria. En ellos puede haber reacciones fuertemente positivas, incluso con diluciones del producto al 1/10.000. Por el contrario, en las formas diseminadas la reacción puede ser ligeramente positiva, o absolutamente negativa, hasta con la dilución 1/10¹⁸. Enfermos en los que se haya podido aislar el hongo, reaccionan negativamente a la dilución 1/10 y en cambio den reacción positiva de desviación de complemento, indicando un estado de anergia y casi con seguridad una diseminación³³.

Esta reacción no es perjudicial, no puede desencadenar una diseminación y las inyecciones repetidas no sensibilizan.

Los sujetos con reacción positiva a la coccidioidina pueden dar también reacciones positivas, pero mucho menos intensas, a otros extractos de hongos, como la haplosporangina, histoplasmina y blastomicina⁴⁴.

Pruebas serológicas.—Se emplean pruebas de precipitación y de desviación de complemento: esta última es la más usada.

Los antígenos utilizados para esta prueba son muy variados. COOKE, que empleó por vez primera esta reacción, usaba como antígeno extractos de cultivos pulverizados y extractos de pus conteniendo esférulas. También se usan antígenos hechos a partir de cultivos en saco vitelino del embrión de pollo, pero los más empleados son filtrados de cultivos en medio líquido del hongo en la fase micelial⁶⁰.

En las formas asintomáticas y medias de las infecciones primarias, estas dos pruebas serológicas pueden ser negativas. En las formas primarias graves el anticuerpo que aparece primero es el que da la reacción de precipitación y posteriormente los anticuerpos desviadores del complemento.

Esta última reacción no sólo tiene valor diagnóstico, sino que sirve también como guía pronóstica de la enfermedad. Si el título de estos anticuerpos persiste alto o sigue aumentando, indica el paso a una generalización, habiéndose obtenido los títulos máximos en las fases terminales del proceso³³.

Hematología.—La enfermedad cursa con leucocitosis (10 a 15.000), eosinofilia (5-18 por 100) y aumento de la velocidad de sedimentación⁴⁴ y ⁵⁶.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

La coccidioidomicosis debe ser sospechada en todos aquellos procesos de etiología indeterminada que puedan de alguna manera corresponder al cuadro clínico que hemos descrito.

La forma primaria debe diferenciarse de los procesos respiratorios banales agudos y de las neumonías atípicas.

Las lesiones pulmonares residuales se pueden confundir principalmente con neoplasias y tuberculosis.

La forma diseminada debe ser diferenciada de la tuberculosis, sífilis, tularemia, osteomielitis, neoplasias y otras micosis (blastomicosis, actinomicosis, criptococosis, esporotricosis e histoplasmosis).

PRONÓSTICO.

Las formas primarias son de buen pronóstico, lo mismo que las lesiones residuales persistentes, a menos que aparezcan las complicaciones ya mencionadas. Por el contrario, la forma progresiva generalizada es de pronóstico muy grave, especialmente en los sujetos de piel oscura.

TRATAMIENTO.

En la fase aguda de la enfermedad el tratamiento debe ser sintomático, reposo en cama, analgésicos y calmantes de la tos. El reposo deberá ser extremado en las personas de piel oscura hasta que desaparezcan completamente los síntomas de enfermedad, medidos por la velocidad de sedimentación, con objeto de evitar la diseminación³³.

Se han ensayado los siguientes medicamentos, sin efectos evidentes: arsenicales, violeta de genciana, timol, cobre coloidal, antimonioales, ioduros, sulfamidas, vanilina, vacunas, los antibióticos habitualmente empleados (penicilina, estreptomycin, aureomicina y cloromicetina)⁹ y¹⁸, las inmunotransfusiones³³ y los derivados de la acridina⁶⁴.

Se ha empleado también la actidiona (LILLY) producida por una mutante bajo la acción de los rayos X del *Streptomyces griseus*. Este preparado inhibe el crecimiento "in vitro" del hongo a la concentración de 1.000 gammas por c. c. No tiene efectos tóxicos, salvo ligera irritación gastrointestinal, si no se sobrepasan las dosis terapéuticas. Se puede administrar por vía oral en tabletas de 10 mg., no pasando de los 150 mg. diarios, o bien por infusión continua intravenosa en dosis de 100 mg. Los resultados clínicos obtenidos con la actidiona son discordantes⁸.

Otro producto ensayado es el Nystatin, producido por una variedad de *Streptomyces*. Inhibe el crecimiento del coccidioides a la dosis de 7,5 gammas por c. c. de medio de cultivo. Se administra por vía oral disuelto en propilenglicol, o también por vía endovenosa, y es relativamente poco tóxico⁶².

Recientemente se han comunicado buenos resultados con el caprilato sódico, el vanilato de etilo y la estilbamidina. Quizá éste o alguna de las demás diamidinas aromáticas tengan una buena acción terapéutica¹⁸.

Ultimamente se ha recomendado el empleo de la prodigiosina, producto aislado del organismo *Serratia marcescens*. Es un pigmento hidrosoluble que presenta un espectro amplio contra bacterias y protozoos. Inhibe el crecimiento de este hongo a la dilución de 1/250.000^{9, 18 y 63}.

Se recomienda también el empleo por vía oral del ácido benzoico, a las dosis de 6 gr. diarios, repartidos en tomas cada cuatro horas. Cada semana se aumentará la dosis hasta alcanzar la máxima tolerancia, interrumpiendo entonces el tratamiento para reanudar más tarde⁶⁶.

El mismo autor recomienda el empleo de la coccidioidina, por vía intravenosa, dos o tres veces por semana. Se comienza por dosis de 0,01 c. c. de la dilución más débil que dé reacción intradérmica. Se

aumenta lentamente de 0,01 en 0,01 de c. c. hasta llegar al nivel de tolerancia.

Todos estos tratamientos médicos encuentran su mayor aplicación en las formas diseminadas, ya que en las agudas, por ser leves y transitorias, basta el tratamiento sintomático ya señalado.

En las lesiones localizadas de piel, huesos, etc., se hará apertura y drenaje de los abscesos, extirpación quirúrgica o hasta la amputación de una extremidad, aunque parece existir el peligro de que ésta determine una diseminación. Asimismo se ha recomendado el empleo de la radioterapia^{33 y 44}.

En las formas persistentes pulmonares, y muy especialmente en las cavidades y sus complicaciones, está indicado el empleo de métodos quirúrgicos. Las principales indicaciones son: cavidades gigantes, ruptura de cavidades con empiema y neumotórax consecutivos, neumotórax con pulmón inexpandible, tumores sólidos del pulmón, hemoptisis incoercibles o recidivantes y según algunos autores, cuando la lesión residual produzca síntomas clínicos persistentes (fatiga, fiebre, hemoptisis, etc.). Las intervenciones que se hacen son neumectomías, lobectomías, resecciones segmentarias, resecciones con decorticación y decorticaciones con toracoplastia. También se pueden emplear los mismos medios de colapso que en las cavernas tuberculosas: neumotórax, frenicectomía, neumoperitoneo, plombaje, etcétera. Sin embargo, no se debe olvidar que la mayoría de las cavidades pulmonares de la coccidioidomicosis se cierran espontáneamente, por lo que se debe dar preferencia al tratamiento conservador^{5, 33, 44, 64 y 65}.

BIBLIOGRAFIA

1. CIT. SMITH, CH. E.—Handbook of Communicable Diseases. Franklin, H., 2ª edición, 1947.
2. CIT. TROPEANO, A.—Prens. Méd. Argent., 39, 2.889, 1952.
3. CIT. STEWART.—Handbook of tropical Dermatology and medical Mycology. Simons. Amsterdam-Nueva York, 1953.
4. CRONKITE, A. E. y LACK, A. R.—Jour. Exp. Med., 72, 167, 1940.
5. GREER, S. J. y GROW, J. B.—Diseases of the Chest, 16, 336, 1949.
6. NEGRONI, P., DAGLIO, C. A. N. y BRIZ DE NEGRONI, C.—Prens. Méd. Arg., 35, 1.652, 1948.
7. NEGRONI, P., BRIZ DE NEGRONI, C. y DAGLIO, C. A. N.—Prens. Méd. Arg., 36, 460, 1949.
8. TRIMBLE, H. G.—Dis. of the Chest, 20, 588, 1951.
9. EGERBERG, R. O.—Amer. Jour. Med. Sci., 227, 268, 1954.
10. NABARRO, J. D. N.—Lancet, 254, 982, 1948.
11. DELAMATER, E. D. y WEED, L. A.—Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 21, 505, 1946.
12. SMITH, D. T.—Jour. Am. Med. Ass., 141, 1.223, 1949.
13. MEAD, CH. I.—Jour. Am. Med. Ass., 146, 85, 1951.
14. MOERSCH, H. J.—Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 22, 276, 1947.
15. SMITH, CH. E., BEARD, R., ROSENBERGER, H. G. y WHITTING, E. G.—Jour. Am. Med. Ass., 132, 833, 1946.
16. TUCKER, H. A.—Amer. Rev. Tuberc., 63, 657, 1951.
17. TOWNSEND, T. E. y McKEY, R. W.—Amer. Jour. Dis. Child., 86, 51, 1953.
18. CONANT, N. F. y cols.—Manual of Clinical Mycology. W. B. Saunders Comp. Filadelfia y Londres, 1954.
19. HULL, T. G. y cols.—Dis. Transmitted from animals to man. Charles C. Thomas. Illinois, 1947.
20. EMMONS, P. W.—Publ. Health Rev., 57, 1.715, 1952.
21. ROSENTHAL, S. R. y ROUTIEN, J. B.—Arch. Int. Med., 80, 343, 1947.
22. ROSENTHAL, S. R. y ELMORE, F. H.—Amer. Rev. Tuberc., 61, 95, 1950.
23. ROSENTHAL, S. R. y ELMORE, F. H.—Amer. Rev. Tuberc., 61, 106, 1950.
24. GREER, S. J. y GROW, J. B.—Dis. of the Chest, 17, 84, 1950.
25. BARNES, H. R.—Dis. of the Chest, 12, 383, 1945.
26. LOONEY, J. M. y STEIN, T.—New Engl. Jour. Med., 242, 77, 1950.
27. SMITH, D. T. y HARRELL, E. R.—Amer. Rev. Tuberc., 57, 368, 1948.
28. SMALE, L. E. y BIRSNER, J. W.—Jour. Amer. Med. Ass., 140, 1.152, 1949.
29. KEENEY, L. E.—Bull. John Hopk. Hosp., 78, 113, 1946.
30. AINSWORTH, G. C.—Medical Mycology. Isaac Fitman. Londres, 1952.

31. TORRET, J. E., WRIGHT, E. T. y NEWCOMER, V.—*Amer. Jour. Pathol.*, 28, 901, 1952.
32. SADLER MOSS y MCQUOWN, A. L.—*Atlas of Medical Mycology*. Williams and Wilkins, C.° Baltimore, 1953.
33. SWEIGERT CH. F., TURNER, J. V. y GUILLESPIE, J. B.—*Jour. Amer. Med. Sci.*, 212, 652, 1946.
34. GOLDSTEIN, D. M. y McDONALD, J. B.—*Jour. Amer. Med. Ass.*, 124, 557, 1944.
35. WINER, L. H.—*Arch. Dermat. Syphil.*, 61, 1019, 1953.
36. WINN, W. A.—*Arch. Int. Med.*, 87, 541, 1951.
37. SMITH, D. T.—*Ann. Int. Med.*, 28, 623, 1948.
38. CLARK, D. y GILMORE, J. H.—*Ann. Int. Med.*, 24, 40, 1946.
39. STEIN, H. F.—*Amer. Rev. Tuberc.*, 67, 477, 1953.
40. COHEN, R., BOS, J. y WEBB, P. A.—*Arch. Pediat.*, 69, 267, 1952.
41. KAHN, M.—*Amer. Rev. Tuberc.*, 61, 887, 1950.
42. HYDE, B.—*Arch. Int. Med.*, 83, 565, 1949.
43. FARBUS, W. D. y BESTEBREURTE, A. M.—*Cit.* 42.
44. SMITH, CH. E.—*Handbook of Communicable Diseases*. 2.ª edición. Franklin H., 1947.
45. HERTER, W., NEWTON, J. B. y HORSMAN, R. K.—*Amer. Rev. Tuberc.*, 63, 476, 1951.
46. SIMONS, R. D.—*Medical Mycology*. Elsevier Publish C.°, 1954.
47. ARCHER, V. W.—*A Handbook of Roentgen Diagnosis*. The Year Book Publish. Chicago, 1947.
48. PILLMORE, G. U.—*Clinical Radiology*. Tomo II. Davis C.° Filadelfia, 1947.
49. FRASER, CH. G., MONROE, S. E. y O'HARE, J. E.—*Ann. Surg.*, 133, 116, 1954.
50. DYKES, J., SEGESMAN, J. K. y BIRSNER, J. W.—*Amer. Jour. Dis. Child.*, 85, 34, 1953.
51. MALONEY, P. J.—*Arch. Int. Med.*, 90, 896, 1952.
52. REINFOLD, I. M.—*Amer. Jour. Clin. Pathol.*, 20, 1044, 1950.
53. CHAPNICK, H. A.—*Michigan State Med. Jour.*, 51, 739, 1952.
54. ROSEN, E. y BELBER, J. P.—*Ann. Int. Med.*, 34, 796, 1951.
55. NEWCOMER, V. D., WRIGHT, E. T. y TOMBLYN, E. E.—*Jour. Infect. Dis.*, 90, 253, 1952.
56. WILLET, F. M. y WEISS, A.—*Ann. Int. Med.*, 23, 349, 1945.
57. BERKE, R., SCHONER, A. y BASS, H. E.—*Dis. of the Chest*, 17, 84, 1950.
58. GEORG, L. K., AJELLO, L. y GORDON, M. A.—*Science*, 114, 387, 1951.
59. VOGEL, R. A. y CONANT, N. F.—*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 79, 544, 1952.
60. SIMONS, R. D. G.—*Handbook of Tropical Dermatology and medical Mycology*.
61. SMITH CH. E., WHITING, E. G., BARKER, E. E., ROSENBERGER, H. G., BEARD, R. R. y SAITO, M. T.—*Amer. Rev. Tuberc.*, 57, 330, 1948.
62. COHEN, R. y WEBB, P. A.—*Arch. Pediat.*, 69, 414, 1952.
63. LACK, A.—*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 72, 656, 1949.
64. DENENHOLZ, E. J. y CHENEY, G.—*Arch. Int. Med.*, 74, 311, 1944.
65. COTTON, B. H. y BIRSNER, J. W.—*Jour. Thorac. Surg.*, 20, 429, 1950.

ORIGINALES

CONSUMO DE OXIGENO: ADRENALINA Y POTASIO

R. CEREIJO SANTALÓ.

INTRODUCCIÓN.

Es un hecho establecido que la adrenalina aumenta el consumo de O_2 en el hombre y en los animales. En 1919 TOMPKINS y cols.¹ demuestran que esta elevación metabólica es más acentuada en los individuos con "corazón irritable". Poco después, I. MICÓ² eleva esta observación a la categoría de prueba diagnóstica utilizable para evidenciar hipertiroidismos latentes. En el hipotiroidismo la reacción es discreta o nula. Por otra parte, MARAÑÓN y cols.³ demuestran que el metabolismo basal (M. B.) del addisoniano tiene tendencia a los valores bajos y no reacciona a la adrenalina.

Intentamos aclarar el mecanismo que condiciona estos distintos modos de reaccionar a la hormona.

SUTHERLAND y CORI⁴ han podido demostrar que la adrenalina (al igual que el glucagón) aumenta la actividad de la fosforilasa. Esta acción sólo tiene lugar en presencia de células intactas y no en soluciones del enzima⁵. Es decir, que la adrenalina no ejerce su acción directamente, sino a través de algún mecanismo celular regulador de la actividad enzimática. Poco se sabe acerca de tales mecanismos reguladores. Sin embargo, queremos llamar la atención

sobre el hecho de que, en la enorme cantidad de trabajos publicados últimamente sobre las actividades enzimáticas, es difícil encontrar uno sólo en que no aparezca el ión K^+ jugando un importante papel. Véanse los trabajos de DIXON⁶ sobre metabolismo cerebral, los de BOYER⁷, LARDY y ZIEGLER⁸ y KACHMAR y BOYER⁹ sobre los mecanismos de fosforilización del pirúvico, los de PRESSMAN y LARDY¹⁰ sobre la respiración mitocondrial, etc., etc. No se sabe cómo, pero es evidente que el ión K^+ debe jugar aquí un importante papel, sobre todo teniendo en cuenta que, si para la acción de la hormona es condición necesaria la presencia de elementos celulares, no lo es en cambio para la acción del ión K^+ . Bien pudiera ocurrir que el puente de unión entre la hormona y su acción sea justamente este ión.

Desde D'SILVA¹¹ y MARENZI y GERSCHMAN¹² se sabe que la inyección de adrenalina causa una rápida y acentuada elevación de la potasemia en los animales. Este hecho fué comprobado por BREWER¹³ en el hombre.

Por otra parte sabemos que, cuando en una célula hay un proceso de glucolisis o de proteolisis, el potasio abandona la célula. Lo mismo ocurre cuando por un nervio pasa una corriente de acción o cuando un músculo se contrae. Es decir, que siempre que en la célula tienen lugar reacciones que cursan con aumento de la entropía se libera K . Ambos fenómenos (liberación de energía y de K) son provocados por la adrenalina.

Si estas actividades celulares están en algún