

La coccidioidomicosis en Argentina, 1892-2009

C. E. CANTEROS^{1*}, A. TORANZO¹, B. IBARRA-CAMOU¹, V. DAVID², S. G. CARRIZO³, A. SANTILLÁN-ITURRES⁴, J. SERRANO⁵, N. FERNÁNDEZ⁶, P. CAPECE⁷, J. GOROSTIAGA⁸, Y.A. CHACÓN⁹, R. TONELLI¹⁰, G. BOSCARO¹¹, C. ABIEGA¹², S. MENDIETA¹³, C. FERNÁNDEZ¹⁴, A. FERNÁNDEZ¹⁵, R. VITALE¹⁶, P. SANTOS¹⁷, M. R. PIZARRO¹⁸, M. C. LÓPEZ-JOFFRE¹, W. LEE¹, M. MAZZA¹, G. POSSE⁷, I. N. TIRABOSCHI¹⁶, R. NEGRONI¹⁹, G. DAVEL¹.

¹Departamento Micología. INEI. ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán", Ciudad Autónoma de Buenos Aires; ²Hospital Interzonal "San Juan Bautista", Catamarca; ³Hospital Rawson de Córdoba, Córdoba; ⁴Hospital Interzonal de Niños "Eva Perón", Catamarca; ⁵Hospital Independencia, Santiago del Estero; ⁶Hospital de Clínicas "José de San Martín", Ciudad Autónoma de Buenos Aires; ⁷Hospital Nacional "Prof. Dr. Alejandro Posadas", Buenos Aires; ⁸Hospital "Ángel C. Padilla", Tucumán; ⁹Hospital del Milagro, Salta; ¹⁰Hospital Central, Mendoza; ¹¹Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; ¹²Hospital Privado-Centro Médico de Córdoba, Córdoba; ¹³Hospital "Pablo Soria", Jujuy; ¹⁴Hospital Zonal de Agudos y Crónicos "Dr. Antonio Cetrángolo", Buenos Aires; ¹⁵Laboratorio Central, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires; ¹⁶Laboratorio de Parasitología y Micología, Hospital General de Agudos "José María Ramos Mejía", Ciudad Autónoma de Buenos Aires; ¹⁷Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires; ¹⁸Laboratorio Central de Salud Pública, Jujuy; ¹⁹Hospital de Infecciosas "Francisco Javier Muñiz", Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia. E-mail: ccanteros@anlis.gov.ar

RESUMEN

Los casos clínicos de coccidioidomicosis en Argentina son pocos y han tenido lugar fundamentalmente en la extensa región árida precordillerana. Este trabajo tiene como objetivos realizar una revisión retrospectiva del total de casos de coccidioidomicosis documentados en Argentina desde el año 1892 hasta 2009 y describir una serie de casos ocurridos en los últimos 4 años. En 117 años se documentaron 128 casos. Desde la primera descripción de la enfermedad en 1892 hasta 1939 se registraron 6 casos; desde 1940 hasta 1999, 59 casos (6-14 casos cada 10 años); y los 63 casos restantes (49% del total histórico) se produjeron en el último decenio. La mediana de edad de los 34 pacientes registrados en el período 2006-2009 fue de 31 años (rango: 7-89), la relación hombre:mujer fue 1,3:1; 12 de estos individuos eran inmunocomprometidos. Veintiséis casos se confirmaron por examen microscópico, por cultivo o por ambos procedimientos; los casos restantes se confirmaron por serología. Todos los aislamientos recuperados fueron identificados como *Coccidioides posadasii*. Treinta pacientes residían en una amplia área geográfica con epicentro en el valle de Catamarca. Entre 2006 y 2009, la tasa de incidencia en la provincia de Catamarca se incrementó desde valores históricos inferiores a 0,5 casos cada 100 000 habitantes hasta 2,0 casos cada 100 000 habitantes. Este aumento sugiere una emergencia de la coccidioidomicosis en el área.

Palabras clave: coccidioidomicosis, *Coccidioides posadasii*, Catamarca, Argentina

ABSTRACT

Coccidioidomycosis in Argentina, 1892-2009. Clinical cases of coccidioidomycosis are rare in Argentina and are generally found in the large arid precordilleran area of the country. This study aims to perform a retrospective review of all coccidioidomycosis cases documented in the country from 1892 to 2009, and to describe those occurring in the last 4 years. One hundred and twenty eight cases were documented in the 117 year-period. Since the original description of the disease in 1892 until 1939, only 6 cases were registered; between 1940 and 1999, 59 (6-14/10 yrs) and the remaining 63 (49% of total cases) occurred in the last decade. The median age of 34 patients registered in 2006-2009 was 31 years (range: 7-89), male/female ratio was 1.3:1 and 12 patients were immunocompromised. Twenty-six cases were confirmed by direct microscopy and/or culture whereas the remaining ones by serology. All isolates were identified as *Coccidioides posadasii*. Thirty patients lived in a vast geographic region with epicenter in Catamarca Valley. Between 2006 and 2009, annual disease incidence rates in Catamarca Province increased from historical values below 0.5/100,000 to 2/100,000 inhabitants. Such increase suggests an emergency of coccidioidomycosis in that region.

Key Words: coccidioidomycosis, *Coccidioides posadasii*, Catamarca, Argentina

La coccidioidomicosis es una micosis sistémica causada por *Coccidioides immitis*, microorganismo endémico en California, EE.UU., y por *Coccidioides posadasii*, endémico en el resto de América (17). El hongo se multiplica en suelos secos, arenosos o arcillosos, alcalinos y con vegetación xerófila, donde las precipitaciones anuales no

sobrepasan los 600 mm y los veranos son extremadamente calurosos. La infección natural ocurre por lo general después de eventos que involucran grandes remociones de tierra y que provocan polvo ambiental en suspensión. El viento es uno de los principales dispersores del hongo en su hábitat, y son los meses secos y ventosos del año

donde hay mayor cantidad de conidios fúngicos (artrconidios) en el ambiente (22). Los artrconidios, al ser inhalados, producen la infección primaria en el hospedero susceptible (14).

La infección es asintomática en el 60% de los casos, mientras que un 40% evoluciona a formas clínicas sintomáticas con cuadros respiratorios leves, que pueden progresar hasta formas diseminadas graves con metástasis en la piel, el sistema nervioso central, las articulaciones y los huesos. Estas últimas ocurren en menos del 1% de las personas infectadas. Las formas diseminadas graves se presentan, en general, asociadas a pacientes con sida, en tratamiento por cánceres, trasplantados o mujeres embarazadas (14).

El diagnóstico definitivo de coccidioidomicosis se realiza por el examen directo, el cultivo y el serodiagnóstico. En el examen en fresco y en las coloraciones de los especímenes clínicos se pueden observar esferas de entre 20 y 40 μm con endosporas en su interior o libres. El hongo desarrolla luego de cuatro o cinco días de incubación en los medios de cultivo. El diagnóstico serológico posee como limitantes la baja sensibilidad del método en pacientes inmunocomprometidos graves, por la falta de respuesta inmune, y el tiempo de evolución que debe ser superior a los 21 días a partir de la primoinfección (34).

El área endémica de la coccidioidomicosis está localizada exclusivamente en las Américas. En la República Argentina, el hongo encuentra su hábitat en la zona árida precordillerana, desde la provincia de Jujuy hasta la provincia de Río Negro (33). Los estudios epidemiológicos realizados con pruebas intradérmicas utilizando coccidioidina revelaron que los índices de infección más elevados se encuentran en la provincia de Catamarca, con valores de entre 22,2% y 39,5% de reactores. Otras áreas con elevados índices de infección fueron descritas en Córdoba (34%); en el departamento de Río Hondo, Santiago del Estero (19,8%); en La Rioja (19,13%) y en San Luis (10%) (25, 30). Los informes sobre pacientes con coccidioidomicosis en Argentina han sido pocos, a pesar de la gran extensión del área endémica (33).

Los objetivos de este trabajo fueron realizar una revisión retrospectiva del total de casos de coccidioidomicosis documentados en la República Argentina desde el año 1892 hasta 2009 y describir una serie de casos clínicos confirmados por estudios microbiológicos o serológicos ocurridos en el período 2006-2009.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para abarcar el período desde el primer informe de coccidioidomicosis realizado en 1892 por el Dr. Alejandro Posadas, hasta 2001, se consultaron las publicaciones en revistas científicas y las comunicaciones en eventos científicos (3, 6, 9, 13, 23, 24, 26-28, 31, 33, 35). Para describir la situación entre 2002 y 2005 se presentan los datos recopilados en encuestas realizadas por los laboratorios de la Red Nacional de Laboratorios de Micología (RNLM) y otras publicaciones (7, 15, 29). Del período 2006-2009 se tomaron los casos confirmados por el laboratorio de

referencia del Departamento Micología, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán".

Desde 1892 hasta 2004 se pudieron obtener los datos del año del diagnóstico y de la provincia de residencia del paciente o de aquellas que visitó (lugar donde probablemente adquirió la infección). Los casos se agruparon para su análisis en los que tuvieron lugar entre 1892 y 1939, por un lado, y los producidos a partir de 1940, por otro, divididos estos últimos en lapsos de 10 años.

Entre enero de 2006 y diciembre de 2009 se registró el año del diagnóstico, la edad y el sexo del paciente, los especímenes estudiados y los resultados del examen directo, del cultivo y de la serología. La búsqueda de anticuerpos específicos en suero se realizó por la técnica de inmunodifusión, utilizando suero y antígeno producidos y estandarizados en el INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". Cuando fue posible, se complementó el diagnóstico con una técnica de PCR anidada previamente descrita (4) a partir del ADN extraído de materiales clínicos.

Los aislamientos obtenidos fueron identificados fenotípicamente por sus características morfológicas, por la reversión de micelio a esferas en el medio de Converse y por la presencia de exoantígeno específico frente a suero anti-*Coccidioides* (21). Se trabajó con los cultivos en estrictas condiciones de bioseguridad, siguiendo las recomendaciones del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de EE.UU. (10). La identificación de especie se realizó utilizando la técnica de PCR con los *primers* diseñados por Umeyama *et al.* (37). Se incluyó como control ADN de dos cepas de referencia: *C. posadasii* 1-NL (acrónimo cepa 1) y *C. immitis* M38-05 (acrónimo 5273). La extracción de ácidos nucleicos de los aislamientos fúngicos se efectuó utilizando *DNeasy tissue kit* (Qiagen, Hilden, Alemania) a partir de esferas del hongo producidas *in vitro*, como se describe en un trabajo previo (8).

Se calculó la tasa anual de incidencia de coccidioidomicosis cada 100 000 habitantes para la provincia de Catamarca entre 2000 y 2009. Los datos estimativos de población fueron obtenidos del documento "Estimaciones y proyecciones de población" del Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina (16).

RESULTADOS

En 1967, el Dr. Pablo Negroni (26) publicó la primera revisión de coccidioidomicosis de Argentina; en ella informa 27 casos desde el descrito por Posadas en 1892 (32) hasta 1964. A partir de ese documento, la información es fragmentaria y escueta, porque la patología no se halla entre las que el Ministerio de Salud de la República Argentina establece como de comunicación obligatoria. En esta revisión encontramos otros 101 casos de coccidioidomicosis, lo que suma un total de 128 en 117 años.

El análisis mostró que la enfermedad fue diagnosticada en personas que nacieron o habitaron en provincias argentinas con características geográficas compatibles con el hábitat de *Coccidioides* spp., o bien en individuos que visitaron esas provincias. En el momento del diagnóstico, 5 pacientes residían en Buenos Aires y 2 en países limítrofes, uno en Paraguay y el otro en Bolivia (Figura 1). Sólo 6 casos se registraron antes de 1939; 59 (6-14 por decenio) tuvieron lugar entre 1940 y 1999, y 63 (49% del total histórico) ocurrieron entre 2000 y 2009. La provincia con mayor porcentaje de casos fue Catamarca ($n = 38$; 29,7%), seguida de Santiago del Estero ($n = 16$; 12,5%), San Luis ($n = 15$; 11,7%) y Córdoba ($n = 11$; 8,6%) (Figura 1).

En la Tabla 1 se describen las características de los 34 casos de coccidioidomicosis diagnosticados en el período 2006-2009. Los pacientes fueron 19 varones y 15 mujeres, la edad osciló entre 7 y 89 años, con una mediana de 31 años. Doce de ellos (35%) eran individuos inmunocomprometidos (5 con sida, 4 trasplantados, uno con leucemia, un niño desnutrido grave y una diabética tratada con corticoides). Hubo 13 pacientes en los que el diagnóstico se confirmó a partir de materiales respiratorios, en 11 personas esto se logró a partir de materiales obtenidos de las lesiones en piel, tejido subcutáneo o abscesos, en uno a partir de muestra de LCR, en otro sujeto a partir del hemocultivo y en 8 enfermos el diagnóstico fue serológico; 2 de éstos últimos tenían primoinfecciones con cuadros respiratorios. Es de destacar que 8 pacientes estaban siendo tratados erróneamente por tuberculosis en el momento del diagnóstico: 6 por la patología pulmonar y 2 por las lesiones de piel o abscesos.

Del total de 30 sueros analizados, 27 (90%) dieron resultado positivo. Los 3 sueros donde no se detectaron anticuerpos anti-*Coccidioides* correspondieron a individuos inmunocomprometidos: un trasplantado, un infectado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH +) y una diabética tratada con corticoides. En 4 pacientes no se realizó el estudio serológico.

En 7 casos fue posible analizar una muestra de sangre utilizando la técnica de PCR anidada (4), 5 resultaron positivas. En 2 de estos pacientes se realizó, además, PCR a partir de LCR y de lavado broncoalveolar, ambos con resultados positivos (Tabla 1).

En 22 casos el hongo pudo ser aislado de materiales clínicos. Los aislamientos fueron identificados como *Coccidioides* sp. por sus características fenotípicas. Los ácidos nucleicos de los aislamientos argentinos y de la cepa de referencia (1N-L) mostraron en la PCR con los primers descritos por Umeyama *et al.* (37) una banda de 634 pb característica de *C. posadasii*. El ADN de la cepa de referencia M38-05 reveló un fragmento de 720 pb correspondiente a *C. immitis*.

En la Figura 2 se indican los casos registrados en el período 2006-2009. Treinta personas residían o residieron temporalmente en la región geográfica definida por Rohmeder en 1943 como Sierras Pampeanas (38), 22 de ellos en San Fernando del Valle de Catamarca, capital de la provincia de Catamarca, o en localidades aledañas. Sólo 4 individuos eran de otras regiones geográficas: uno de Salta, uno de Mendoza, uno de Jujuy (este visitó la localidad de Quimilí, al este de Santiago del Estero) y uno de Paraguay.

El 59% de los casos (20/34) se diagnosticaron en los laboratorios de la provincia de origen, 7 personas consultaron a centros de salud de provincias aledañas e igual número tuvieron que trasladarse a Buenos Aires para el diagnóstico, en este último grupo estaba el individuo oriundo de Paraguay.

En la provincia de Catamarca, las tasas de incidencia de coccidioidomicosis cada 100 000 habitantes fueron 1,1 en el año 2006; 0,8 en 2007; 2,1 en 2008 y 1,8 en 2009; mientras que antes de 2006 las tasas fueron inferiores a 0,6 (Figura 3).

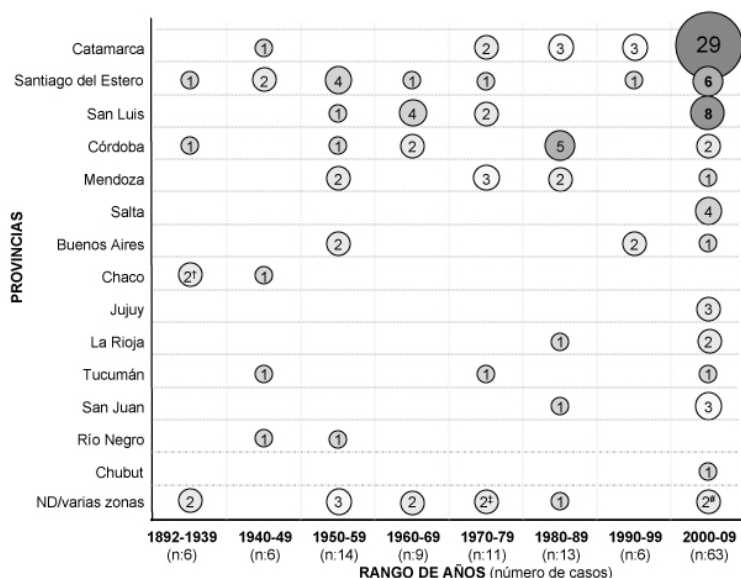


Figura 1. Casos documentados de coccidioidomicosis entre 1892 y 2009 en la República Argentina (n total: 128). El número dentro de los círculos indica la cantidad de casos registrados en los diferentes períodos en relación con la provincia de residencia o visitada (donde pudo haber adquirido la enfermedad, según el registro de cada autor).

† Uno de estos casos corresponde al del soldado Escurra, quien fue el primer enfermo registrado en el mundo con coccidioidomicosis. Aunque en algunas publicaciones se considera que adquirió la infección en el Chaco, la publicación original (32) narra que era oriundo de la provincia de San Luis, zona donde también pudo haber contraído la infección. ‡ Incluye el paciente de Paraguay. # Incluye el paciente de Bolivia.

Tabla 1. Coccidioidomicosis documentadas entre 2006 y 2009

Año del diagnóstico	Paciente N°	SEXO	EDAD	Provincia de residencia (ciudad, pueblo o paraje)	Lugar de diagnóstico	Inmunodifusión en suero (título)	Estudios microbiológicos		PCR (especimen clínico)
							Especímenes clínicos	ED	
2006	1	M	86	Córdoba (Pocho) / Buenos Aires	Buenos Aires	+	+	+	+
	2	M	36	Catamarca	Catamarca	+ (1:8)	ND	+	+
	3	M	49	Catamarca	Catamarca	+	ND	+	+
	4 *	F	30	Catamarca	Catamarca	+	ND	+	+
	5 (T)	F	16	Catamarca	Buenos Aires	+ (1:4)	Biopsia hepática / BAL	+	+
	6	M	35	Mendoza (Guaymallén)	Mendoza	+ (1:4)	LCR	+	+
2007	7 (T)	F	17	Catamarca	Córdoba	-	Sangre	-	+
	8	M	32	La Rioja	Córdoba	ND	Biopsia de pulmón	+	+
	9 §	M	10	Salta (Alto la Sierra)	Salta	+ (1:64)	Biopsia de piel	+	+
	10	M	9	Catamarca	Catamarca	+	Biopsia de piel	+	+
	11	M	10	Catamarca	Catamarca	ND	Biopsia de pulmón	+	+
	12 (LLA)	M	23	Santiago del Estero (Río Hondo)	Tucumán	+	Biopsia de ganglio	+	+
	13 § (desnutrido)	M	10	Catamarca	Córdoba	+ (1:16)	BAL	+	+
	14	M	45	Catamarca	Buenos Aires	+ (1:2)	Biopsia de piel	+	+
	15	F	45	Catamarca	Córdoba	ND	Biopsia de piel	+	+
	16	F	7	La Rioja (Patquia)	Córdoba	+	Espuito	+	+
2008	17 (T)	F	24	Catamarca	Catamarca	+ (1:8)	Biopsia de piel	+	+
	18	F	60	Jujuy (Palpalá) / Santiago del Estero (Quirillí)	Jujuy	ND	Espuito	+	+
	19 (embarazo VIH+)	F	32	Catamarca	Catamarca	-	Espuito	-	+
	20 §	M	16	Córdoba (Chancani)	Córdoba	+ (1:32)	Absceso de psoas	+	+
	21	M	16	Catamarca	Catamarca	+ (1:4)	Espuito	+	+
	22 *	F	9	Catamarca	Catamarca	+ (1:1)	ND	+	+
	23 (T)	F	29	Catamarca	Buenos Aires	+	BAL	+	+
	24	F	46	Santiago del Estero (Loreto)	Santiago del Estero	+ (1:2)	Lesión en piel	+	+
	25 §	F	62	La Pampa / San Juan	Buenos Aires	+ (1:4)	BAL	-	+
	26 § (VIH+)	M	44	Catamarca	Catamarca	+ (1:32)	ND	+	+
	27 § (VIH+)	M	25	Catamarca	Catamarca	+ (1:32)	ND	+	+
	28	M	13	Catamarca	Córdoba	+ (1:32)	Hueso y absceso de piel	+	+
	29	M	65	Paraguay	Buenos Aires	+	Espuito	+	+
	30 (VIH+)	F	34	Catamarca	Catamarca	+ (1:32)	ND	+	+
31 § Corticoides diabetes	F	58	Catamarca	Catamarca	-	Espuito	+	+	
2009	32 § (VIH+)	F	24	Santiago del Estero (Capital)	Santiago del Estero	+ (1:2)	BAL	+	+
	33	M	49	Catamarca	Buenos Aires	+ (1:8)	Pus (escriofuiderma cervical y torácica)	-	+
	34	M	49	Catamarca	Catamarca	+ (1:8)	ND	+	+

ED: examen directo, T: paciente trasplantada, LLA: leucemia linfoblástica aguda, BAL: lavado broncoalveolar, †: visitó provincias del noroeste argentino, ND: no determinado, M: masculino, F: femenino, §: pacientes con antecedentes o con sospecha de tuberculosis, * primoinfección con eritema nodoso. Los aislamientos fueron identificados como *C. posadasii*. ** El ED fue realizado a partir de cortes histológicos de biopsia hepática y el aislamiento fue realizado a partir de BAL.

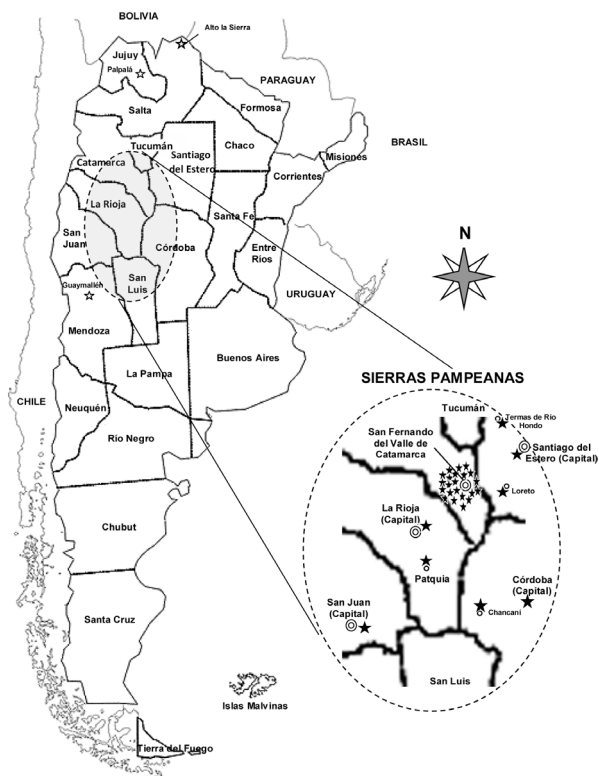


Figura 2. Localización geográfica de los casos documentados de coccidioidomicosis, período 2006-2009. Cada estrella corresponde a un caso; éstas se ubican sobre el área geográfica donde se presume que el individuo adquirió la infección. El conglomerado de estrellas (n: 22) corresponde a San Fernando del Valle de Catamarca y alrededores. Los pacientes registrados en Salta y Mendoza refirieron no haber salido del área, el de Jujuy visitó temporalmente Quimilí (al este de Santiago del Estero). El caso de Paraguay no se señala en el mapa.

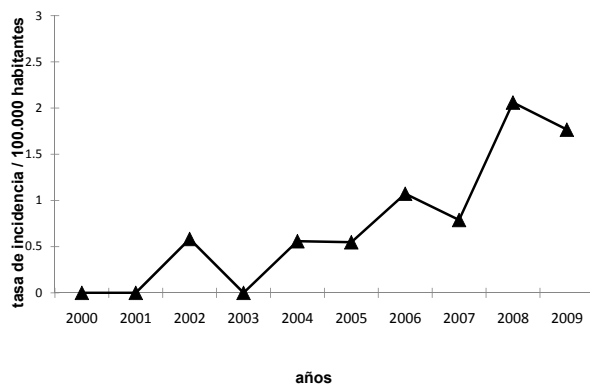


Figura 3. Tasa de incidencia de coccidioidomicosis cada 100 000 habitantes. Provincia de Catamarca, período 2000-2009. Los datos de población fueron tomados de las estimaciones y proyecciones realizadas por el INDEC, Argentina (16).

DISCUSIÓN

Los estudios epidemiológicos realizados en zonas endémicas del país entre 1949 y 1987 mostraron altos niveles de infección por *Coccidioides* spp. en la población, lo que indica que el hongo estaba presente y ampliamente distribuido en la naturaleza (30). Sin embargo, el número de casos acumulados registrados en Argentina es bajo en comparación con los registrados en zonas endémicas del suroeste de EE.UU. (12, 34, 36) y noroeste de México (2). Llama la atención que a partir del año 2000 la enfermedad comenzó a ser notificada con frecuencia entre los laboratorios de la RNLM. El diagnóstico creció de menos de 14 casos por decenio a 63 casos por decenio entre 2000 y 2009, lo que representa un incremento superior a 4 veces (Figura 1). Esto coincide con lo informado en otros países, en los que también se observó una reemergencia de la enfermedad en la última década (12, 36).

Las cuatro provincias con mayor número de notificaciones (n = 80) poseen parte de su territorio dentro de la región geográfica de las Sierras Pampeanas (38), con lo que podemos inferir que esta región es la de mayor endemidad en la República Argentina.

Entre los 5 pacientes residentes en Buenos Aires, es decir fuera del área endémica, uno adquirió la enfermedad por exposición al hongo en el laboratorio, otro era oriundo de Pigüé, localidad ubicada en el extremo suroeste de la provincia de Buenos Aires (26), en tanto que en los tres casos restantes –documentados en 1990, 1991 (3) y 2005 (notificado por la RNLM)–, los enfermos vivieron, atravesaron o visitaron el área endémica en algún momento de sus vidas. Se desconoce si los pacientes procedentes de Bolivia y Paraguay visitaron áreas endémicas de Argentina; no obstante, hay que considerar que la región geográfica denominada “Gran Chaco”, que comprende norte de Argentina, sureste de Bolivia y oeste de Paraguay es endémica para la coccidioidomicosis, y esporádicamente se informaron casos en esa región (30). Inclusive, el paciente N° 9 del año 2007 era un aborigen del Chaco salteño, de la localidad Alto de la Sierra, cercana a la triple frontera entre Argentina, Bolivia y Paraguay.

San Fernando del Valle de Catamarca, capital de la provincia con más casos, se ubica dentro de la región de las Sierras Pampeanas (Figura 2). Los primeros casos aparecieron en la década del 70; antes sólo se había diagnosticado un caso, en 1946 (26). A pesar de los altos índices de reactores positivos a la coccidioidina registrados históricamente en esa provincia (30), el número de enfermos notificados fue bajo. Sin embargo, en los últimos años Catamarca cuadruplicó su tasa anual de incidencia de coccidioidomicosis (pasó de valores históricos menores de 0,5/100 000 habitantes en 2005 hasta 2,1/100 000 habitantes en 2008) (Figura 3). Este aumento es similar al informado para el período 2000-2006 en California, donde la tasa anual de incidencia se triplicó al pasar de 2,4 a 8,0 cada 100 000 habitantes (12).

El aumento de la incidencia de coccidioidomicosis en Catamarca puede estar ligado a diversos factores, como: (a) exposición a mayores inóculos de atroconidios fúngicos, (b) aumento de la población susceptible, (c) cambio en la virulencia del hongo, o (d) aumento de la cobertura diagnóstica.

La ciudad de San Fernando del Valle de Catamarca está ubicada en un valle con características topográficas muy similares al valle de San Joaquín, EE.UU. (1), principal área endémica de la coccidioidomicosis en las Américas (22). A partir del año 2000, en Catamarca se incrementó la actividad vitivinícola y olivícola, con aumento de la superficie cultivada (18). Además, la tasa de crecimiento poblacional en esa provincia fue elevada con respecto a la media nacional (26,6% y 11,2%, respectivamente). Eso trajo aparejado una reactivación de la construcción, con grandes remociones de tierra en su capital y alrededores (1). Las remociones de suelo, el clima ventoso y el cambio climático global, que extendió la temporada de vientos en la región, podrían ser las causas del aumento de atroconidios en suspensión y, por ende, de un aumento en el número de casos clínicos de la enfermedad.

Es conocida la asociación de la coccidioidomicosis con individuos VIH + y con otros desórdenes inmunes. En este sentido, 10/22 pacientes catamarqueños informados en los últimos cuatro años eran inmunocomprometidos graves (Tabla 1).

En este trabajo no investigamos si la causa del aumento de incidencia puede relacionarse con la aparición de un genotipo hipervirulento dominante, postulado que propusieron y no pudieron probar Jewell *et al.* (19) al intentar explicar el aumento de casos en Arizona. Sin embargo, es poco probable que un genotipo emergente sea la causa del aumento de coccidioidomicosis en Argentina, puesto que la secuencia de una porción polimórfica del gen *Ag2/PRA* demostró que los aislamientos de los casos actuales son idénticos al que describió Posadas en 1892 (8), con lo que probablemente sea el mismo genotipo el que circula en Argentina desde entonces.

Otra posible causa del aumento de casos podría ser la provisión de reactivos para estudios micológicos y la capacitación que desde el año 2000 se viene realizando en el marco de los laboratorios que integran la RNLN. Esta acción aumentó la cobertura diagnóstica en las provincias y posibilitó que la población sin recursos tenga acceso a estudios micológicos en su zona de residencia, sin necesidad de trasladarse a los centros de complejidad en Buenos Aires. Esta suposición queda avalada con los datos de este trabajo, puesto que 27/32 casos fueron diagnosticados en su jurisdicción de origen o en centros regionales cercanos (Tabla 1).

Al analizar la edad de los pacientes diagnosticados entre 2006 y 2009 y compararla con la que comunican informes previos realizados en el país, observamos que la mediana (31 años, rango: 7-89 años) fue inferior a la informada por Negroni (26) para el período 1927-1964

(34 años, rango: 2-70 años) y por Bava *et al.* (3) para el período 1981-1992 (38 años, rango 25-69 años). La edad tampoco coincide con la informada en México (2) y EE.UU. (14), donde las poblaciones más susceptibles fueron los menores de 5 años y los mayores de 50 años. En ese sentido, en Argentina no hubo casos en menores de 5 años y sólo 5 pacientes tenían más de 50 años.

También es llamativo que entre 2006 y 2009 la relación de pacientes varones respecto de pacientes mujeres fue 1,3:1,0. Esto difiere de los datos epidemiológicos de otras zonas endémicas de América, donde la enfermedad es entre 3,5 a 5 veces más frecuente en el sexo masculino (14), e inclusive difiere de los datos que suministran informes previos realizados en Argentina que abarcan los períodos 1927-1964 (26) y 1981-1992 (3), donde se observó un marcado predominio de varones.

El hecho de que 8 pacientes estuvieran recibiendo tratamiento erróneo para tuberculosis nos alerta sobre la importancia de considerar las micosis como diagnóstico diferencial en individuos que llegan a la consulta con cuadros respiratorios crónicos y baciloscopia o cultivo para micobacterias negativos.

Es importante notar que en 22 casos el microorganismo desarrolló a partir de diferentes materiales clínicos, inclusive de muestras de esputo, material donde a veces es difícil obtener desarrollo de patógenos primarios por la inhibición que ejerce la flora normal de boca. En coincidencia con lo informado por otros autores (17), hasta el momento los aislamientos de pacientes de Argentina son *C. posadasii*.

La serología resultó una excelente herramienta para el diagnóstico: la prueba fue positiva en el 90% de los casos evaluados mediante esta técnica; en 8 casos fue la única metodología que confirmó el diagnóstico clínico.

Aunque la PCR sólo fue probada en unos pocos especímenes, demostró potencialidad para ser utilizada como método de diagnóstico. Probablemente, el resultado negativo en las dos muestras de sangre se deba a que uno de los pacientes estaba cursando una primoinfección y el otro un cuadro pulmonar sin diseminación. Para conocer el valor predictivo de la prueba sería necesario aumentar el número de casos analizados con esta metodología.

Si bien hasta el momento la coccidioidomicosis no es una enfermedad prevenible, un mejor entendimiento de su epidemiología favorecería la implementación de estrategias de salud pública que ayudarían al diagnóstico precoz y al apropiado manejo del paciente. En este contexto, cabe sospechar la presencia de esta enfermedad en las personas que viajan al área endémica y que presentan un cuadro respiratorio agudo.

Los pacientes que cumplen con la definición de caso clínico de coccidioidomicosis según el criterio del CDC (11) deben ser sometidos a estudios microbiológicos, histopatológicos y serológicos para su confirmación. Actualmente, se puede complementar el diagnóstico utilizando métodos moleculares.

Desde el punto de vista sanitario, la notificación de casos a la autoridad de Salud Pública correspondiente sería importante, no sólo para conocer la tasa de incidencia real de coccidioidomicosis en nuestro país, sino también para estudiar la presencia de *Coccidioides* spp. en el ambiente y aplicar medidas para prevenir la exposición al agente en la población más susceptible (pacientes con cáncer, trasplantados, otros tipo de inmunocomprometidos, incluyendo los sujetos VIH+), donde la coccidioidomicosis emerge como un problema grave. Cuando se realizan trasplantes de órganos sólidos es importante considerar que tanto el receptor como el donante deben someterse a controles de infección por *Coccidioides* spp. cuando existe el antecedente de que alguno de ellos residió o visitó un área de alta endemicidad (5).

En el área endémica, en lo posible se debe: (a) reducir los niveles de polvo ambiental humedeciendo las calles de tierra o pavimentándolas, (b) proteger a los pacientes inmunocomprometidos de la exposición a partículas de tierra y, sobre todo, en las temporadas ventosas, (c) reglamentar la urbanización para evitar remover tierra en épocas en que el hongo puede estar más activo (principio del verano), y (d) implementar el uso de protectores de aerosoles en las personas que trabajan en construcciones o en sitios donde hay remoción de tierra (20).

La documentación de 29 casos en Catamarca en los últimos 10 años (de los cuales 22 tuvieron lugar entre 2006 y 2009) sumada a una tasa de incidencia que llegó a valores de 2,1/100 000 habitantes en 2008 sugiere una emergencia de la enfermedad en la provincia. Es probable que durante el próximo decenio sigan apareciendo casos, debido a la posibilidad de que focos latentes (granulomas) preexistentes se manifiesten clínicamente hasta muchos años después de la primoinfección (14).

La información compilada en este trabajo tiene limitaciones, y quizá sólo sea una aproximación a la situación real de la coccidioidomicosis en la Argentina, puesto que la primoinfección muchas veces pasa inadvertida y los individuos no requieren atención médica. Otros pacientes que cumplen los criterios de definición clínica de caso no llegan al laboratorio y finalmente la infección se resuelve sin confirmación. Por último, no podemos obviar como una causa de subregistro la exclusión de las micosis endémicas entre las patologías de notificación obligatoria en la República Argentina, a pesar de la gravedad que revisten.

BIBLIOGRAFÍA

1. Atlas Catamarca. Sociedad-población. [actualizado 14/12/2009] Disponible en: <http://www.atlas.catamarca.gov.ar> [consultado 03/07/2010].
2. Baptista Rosas RC, Riquelme M. Epidemiología de la coccidioidomicosis en México. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24: 100-5.
3. Bava AJ, Negroni R, Arechavala A, Robles AM, Curzio D, Di Giogia P. Estudio de ocho casos de coccidioidomicosis en un hospital de Buenos Aires. *Rev Iberoam Micol* 1999; 16: 111-3.
4. Bialek R, Kern J, Herrmann T, Tijerina R, Ceceñas L, Reichl U, et al. PCR assays for identification of *Coccidioides posadasii* based on the nucleotide sequence of the antigen 2/proline-rich antigen. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 778-83.
5. Blair JE. Coccidioidomycosis in liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 31-9.
6. Bonardello N. Panorama actual de las micosis profundas en la región de Cuyo. Terceras Jornadas Argentinas de Micología, 1968, Resumen p. 329-34. Córdoba, Argentina.
7. Canteros CE, Rivas MC, Soria M, Lee W, Perrotta D, Rodero L., et al. Immunodiagnóstico de las micosis endémicas y aspergilosis broncopulmonar: un estudio multicéntrico en Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2004; 36: 68-74.
8. Canteros CE, Toranzo A, Suárez-Álvarez R, Davel G, Castañon-Olivares LR, Nápoli J. Identidad genética del hongo causante del primer caso de coccidioidomicosis descrito por Alejandro Posadas en 1892. *Medicina (Buenos Aires)* 2009; 69: 215-20.
9. Carabelli S, Galussio JC. Bola fúngica intracavitaria por *Coccidioides immitis*. *Rev Argent Micol* 1979; 11: 30-1.
10. Center for Disease Control and Prevention and National Institute of Health. CDC-NIH. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories 2007; 5th ed. Disponible en: http://www.cdc.gov/od/ohs/biosfty/bmbl5/BMML_5th_Edition.pdf. [consultado 10/03/2010].
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR Recomm Rep* 1997; 46: 1-55.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Increase in coccidioidomycosis - California, 2000-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 105-9.
13. Cornejo A, Anna E, Escalante DA. Primer caso de la enfermedad de Wernicke-Posadas en Salta (*Coccidioides immitis*). *Prensa Med Argent* 1962; 26:1411-4.
14. Cox RA, Magee DM. Coccidioidomycosis: host response and vaccine development. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 804-39.
15. Davel G, Canteros CE. Situación de las micosis en la República Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2007; 39: 28-33.
16. Dirección Nacional de Estadísticas Sociales y de Población del Instituto Nacional de Estadística y Censos INDEC. Buenos Aires, Argentina Estimaciones y proyecciones de población. Total del país 1950-2015, 2004; N° 30, p. 25-26. Disponible en: http://www.indec.gov.ar/nuevaweb/cuadros/2/proyecyestimaciones_1950-2015.pdf. [consultado 10/03/2010]
17. Fisher MC, Koenig GL, White TI, Taylor JW. Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. nov previously recognized as the non-California population of *Coccidioides immitis*. *Mycologia* 2002; 94: 73-84.
18. Gallo H, Jalil Colome MM, Molina Muscará D. Actualización y diagnóstico del sector olivícola argentino 2005, p. 40. Disponible en: <http://www.adeccatamarca.org.ar/multimedia/archivos/1sector%20olivicola.pdf> [consultado 10/03/2010].
19. Jewell K, Cheshier R, Cage GD. Genetic diversity among clinical *Coccidioides* spp. isolates in Arizona. *Med Mycol* 2008; 46: 449-55.
20. Kirkland TN, Fierer J. Coccidioidomycosis: a reemerging infectious disease. *Emerg Infect Dis* 1996; 2: 192-9.
21. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Coccidioidomycosis. En: Kwon-Chung KJ, Bennett JE, editors. *Medical mycology*. Philadelphia-London, Lea & Febiger, 1992, p. 356-96.
22. Laniado-Laborin R. Expanding understanding of epidemiology of coccidioidomycosis in the western hemisphere. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1111: 19-34.
23. Latini O, Garbarino A. Segunda encuesta nacional de micosis broncopulmonares. *Bol Inst Nac Epidemiol "Emilio Coni"*. Ministerio de Salud Pública y Medio Ambiente. EP. 6/88. 1988; Santa Fe, Argentina.

24. Latini O. Encuesta nacional de micosis broncopulmonares. Informe final. Rev Arg Tuberc Enf Pulm y Salud Pública 1985; 46: 27-44.
25. Ministerio de Salud y Acción Social, Secretaría de Salud. Manual de normas de diagnóstico y tratamiento de las micosis broncopulmonares, 1987; p. 7-12. Buenos Aires, Argentina.
26. Negroni P. Coccidioidomycosis in Argentina. En: Ajello L, editor. Coccidioidomycosis. Proceedings of the 2nd Coccidioidomycosis Symposium. Arizona, The University of Arizona Press, 1967, p. 273-8.
27. Negroni R, Arechavala A, Bonvehí P. Problemas clínicos en Micología Médica: problema N° 12. Coccidioidomycosis diseminada. Rev Iberoam Micol 2004; 21: 213-5.
28. Negroni R, Arechavala A. La coccidioidomycosis a través de la historia. Rev Argent Microbiol 2006; 38: 31.
29. Negroni R, López Daneri G, Arechavala A. Problemas clínicos en micología médica: problema N° 18. Rev Iberoam Micol 2005; 22: 177-8.
30. Negroni R. Evolución de los conocimientos sobre aspectos clínico-epidemiológicos de la coccidioidomycosis en las Américas. Rev Argent Microbiol 2008; 40: 246-56.
31. Pons S, Canton de Millan I, Ortiz Medina A, Carretero RM. Coccidioidomycosis in Mendoza. Med Cutan Iber Lat Am 1976; 4: 239-47.
32. Posadas A. Un nuevo caso de micosis fungoidea con psorospermias. Círculo Med Argent 1892; 15: 585-7.
33. Rubinstein P, Negroni R. Micosis broncopulmonares del adulto y el niño. Buenos Aires, Ediciones Beta S.R.L., 1981, p. 523.
34. Saubolle MA, McKellar PP, Sussland D. Epidemiologic, clinical, and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. J Clin Microbiol 2007; 45: 26-30.
35. Siciliano C, Chalub E, Fernández MD, Arroyo S, Sambuelli R, Villegas E. Coccidioidomycosis: tres nuevos casos. Rev Argent Micol 1989; 12: 16-21.
36. Sunenshine RH, Anderson S, Erhart L, Vossbrink A, Kelly PC, Engelthaler D, *et al*. Public health surveillance for coccidioidomycosis in Arizona. Ann N Y Acad Sci 2007; 1111: 96-102.
37. Umeyama T, Sano A, Kamei K, Niimi M, Nishimura K, Uehara Y. Novel approach to designing primers for identification and distinction of the human pathogenic fungi *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii* by PCR amplification. J Clin Microbiol 2006; 44: 1859-62.
38. Velázquez G. Las regionalizaciones argentinas: evolución de su capacidad de discriminación del bienestar de la población (1943-1992), GeoFocus (Artículos), N° 8, 2008, p. 18-43. Disponible en: http://geofocus.rediris.es/2008/Articulo2_2008.pdf [consultado 03/07/2010].

Recibido: 20/07/10 – Aceptado: 12/10/10