

## ALGUNOS ASPECTOS ECOLOGICOS DE LA PARACOCCIDIOIDOSIS\*

DANTE BORELLI

### 1. DIFICULTAD PRINCIPAL: AUSENCIA DE INDICES.

La ecología del *Paracoccidioides brasiliensis* (parabras) es una cuestión comparable en dificultad a una pregunta de crucigrama, para cuya respuesta no esté indicado el número de casillas ni estén previstas preguntas cruzadas.

No conocemos qué morada ocupa parabras fuera del hombre, ni qué vías sigue para penetrar al hombre, factores que podrían ser índices recíprocos. Debido a la capacidad del parabras para adaptarse -dentro de ciertos límites- al ambiente, tampoco podemos estar muy seguros del aspecto macro y microscópico de su fase imperfecta, mucho menos de su fase perfecta, en la naturaleza.

Hay pruebas de que, una vez penetrado en el hombre, puede permanecer en él sin manifestar su presencia por al menos 4 decenios.<sup>3, 21</sup> Este lado de la conducta del misterioso parabras no lo vamos a considerar ahora, excepto por la demora misma que significa, la cual permite que, al manifestarse la enfermedad, se haya perdido memoria del "momento" infectante y se hayan tornado confusas las relaciones espaciales entre el enfermo y el área del reservorio.

El concepto de reservárea<sup>7</sup> ha sido expuesto por primera vez en 1964 y todavía no ha sido aceptado generalmente ni empleado regularmente en la epidemiología de las enfermedades endémicas no contagiosas, aunque varios ejemplos han mostrado su utilidad.<sup>8,9</sup> La ecología de la paracoccidioidosis no puede fundarse, sin tomar en cuenta este concepto.

---

\* Trabajo presentado en el 1<sup>er</sup> Simposio Internacional sobre Paracoccidioidosis. Medellín, 25-27 octubre, 1971. Dirección del Autor: Instituto de Medicina Tropical, Universidad Central de Venezuela, Apartado 8250, Caracas, Venezuela.

La reservárea de la paracoccidiosis se delimita mediante el estudio minucioso de la trayectoria residencial-ocupacional de cada paciente.

Por trayectoria residencial-ocupacional se entiende la identificación de los lugares, en los cuales ha residido (o por los cuales ha viajado), y las cosas que ha estado haciendo (por obligación, deporte, vicio, manía o caso) la persona en estudio.

Esto es bastante más que apuntar "natural de X", "de profesión Y" o "residencia actual: Z". Esto es bastante más de lo que el paciente puede recordar y consignar en un solo interrogatorio (aunque largo y sosegado); pero esto, nada menos que esto, es necesario, para ayudarnos a situar al enfermo en el ambiente, que lo ha estado rodeando. Es el único borroso índice que podemos evocar.

En suma, la ecología del parabras se presenta extraordinariamente ardua por la total ausencia de seguros índices reveladores de su estancia extrahumana: no se han visto colonias del hongo, ni animales infectados; no se ha comprobado ninguna vía espontánea de penetración; la latencia de la enfermedad es tan caprichosamente larga, que permite se borren las trazas, que conectan al paciente con el sitio de la infección. No es posible trazar curvas estacionales de la incidencia de la infección.

## 2. BASES PARA LA INVESTIGACION: HECHOS CONCRETOS Y SU ANALISIS: DEDUCCIONES.

### a) *Los aislamientos reportados.*

Parabras no ha sido visto viviendo fuera del hombre; pero existen informes de que ha sido aislado de tejidos de animales inoculados con suspensiones de suelo <sup>16,17,18,1</sup> y ha sido encontrado en cultivos sembrados con heces de murciélagos *Artibeus lituratus*. <sup>13</sup>

No sabemos cómo se encontraba en los elementos que originaron esos aislamientos: si estaba creciendo en su hábitat usual o si allí se encontraba sólo accidentalmente y fue sorprendido por la toma de la muestra, hallándose sobre sustrato ajeno.

Es necesario agotar todos los medios, para precisar el valor de los hallazgos realizados.

Si se aisló una vez de un área de suelo que es su hábitat, 1) debe poderse volver a aislar de esa misma área, cuando se repita la búsqueda

un número suficiente de veces, por largo tiempo, tomando muestras en diferentes condiciones climáticas; 2) debe poderse cultivar sobre ese mismo suelo o sobre alguno de los varios elementos de ese mismo biotopo. Si lográramos determinar las condiciones que gobiernan la aparición y la pervivencia del parabras, tendríamos logradas algunas de las condiciones que propenden a generar la endemia de la paracoccidioídisis y podríamos intentar suprimirlas. Si no llegáramos a demostrar la viabilidad del parabras en lo que se ha presentado como su hábitat, perderían valor las evidencias presentadas y sabríamos que otro es el camino a seguir.

Así mismo, para ver si parabras realmente habita el intestino de *Artibeus lituratus*, probemos a alimentar ejemplares negativos de *Artibeus* por boca o por enema con cultivos de parabras, intentando establecer colonias de parabras en su intestino. Si creemos que *Artibeus* sólo puede fungir de portador de parabras, después de haber ingerido sustancias contaminadas con parabras, estudiemos los alimentos y los lugares donde forrajea la colonia incriminada de *Artibeus* y otras de costumbres análogas, con el fin de dar con la fuente de esa contaminación. Pero, si resultara que *Artibeus*, una vez ingerido parabras, lo elimina completamente muerto o vivo y no se constituye en su huésped y protector, entonces olvidemos a *Artibeus*.

b) *El hombre en la reservárea.*

Hay dos hechos que no podemos despreciar en nuestra búsqueda de materiales para la ecología del parabras: 1) que parabras vive fuera del hombre, 2) que hay hombres que llegan hasta él, tanto es verdad que algunos se llenan de él. El enfermo de paracoccidioídisis seguramente ha pasado por la casa del parabras, es su centinela y revelador. No hay duda de que vale la pena analizar la vida del paciente y ver en qué se caracteriza.

Quitadas las excepciones, para analizarlas aparte, vemos que el paciente típico es un varón de 30-50 años, que se ha ocupado de trabajos o deportes, que requieren contacto íntimo con ecosistemas selváticos (bosques espontáneos o cultivos) en áreas del continente americano con temperaturas promedio anuales superiores a los 17° C e inferiores a los 24° C y pluviosidad superior a los 500-800 mm, sin largos veranos ecológicos. La pluviosidad y la boscosidad son interdependientes y, juntas, contribuyen a reducir las variaciones nictemerales de la

temperatura al nivel del suelo o en las aguas superficiales. Si parabras tiene hábitos fosorios, como muchos organismos que tratan de mantenerse en condiciones ambientales constantes, es fácil atribuirle un nido cuya temperatura se mantenga durante todo el año, a pesar del balanceo estacional vigente en los trópicos, a una temperatura fija o poco oscilante alrededor de los 20° C.

El carácter selvático de la reservárea de la paracoccidioidosis, confirmado por los diligentes estudios de Conti y MacKinnon para el Uruguay,<sup>11,15</sup> de Bopp para Río Grande do Sul,<sup>4</sup> de Weiss para el Perú,<sup>22,23</sup> es común con el de las reserváreas de la lobomicosis y de la fiebre amarilla selvática.<sup>2,14</sup> En las 3 endemias se observa *una abrumadora preponderancia del sexo masculino entre los pacientes*.

En la paracoccidioidosis experimental del ratón, que he estado estudiando durante los últimos 3 años con la doctora Carmen Marcano, hemos encontrado una sobrevida mayor en las hembras que en los machos, tanto si se mantenían los animales en grupos de un solo sexo como si se mantenían en "familias". Sin embargo, la diferencia puede atribuirse a la usual mayor "fragilidad" masculina: nada comparable con la existente entre hombres y mujeres en la patología espontánea. En nuestros ensayos hemos utilizado aproximadamente un centenar de ratones de cada sexo.

Las encuestas inmunológicas sobre poblaciones humanas en la reservárea parecen revelar una tasa de sensibilización aproximadamente igual en los dos sexos. Yo considero prematuro aplicar los resultados de las estadísticas inmunológicas, cuando todavía existen tantos problemas técnicos en las operaciones que las soportan.

Entre las excepciones a este bosquejo ecológico sobre el paciente típico, tenemos los raros casos de mujeres y niños con paracoccidioidosis; pero llaman la atención sobre todo los rarísimos casos de personas que resultaron enfermas, sin haber tenido aparentemente contacto alguno con la selva.

Como ejemplo, voy a mencionar el caso de un zapatero italiano con once años de residencia en Caracas, quien había pasado del barco directamente a la capital (16 km. en autobús) y se había residenciado en una casa que daba a una de las plazas principales. Había vivido y trabara de allí todo ese tiempo, sin salir nunca de la ciudad, excepto una

vez, cuando fue llevado de paseo en automóvil hasta una localidad situada a 25 km. de su casa, sin bajarse del vehículo. Presentaba un intenso ataque sistémico de paracoccidiosis con daño a las vísceras y a los huesos. Zapatero, ciudadano, sedentario... pero frecuentaba una plaza, donde había grandes árboles, donde se producían frecuentes movimientos de tierra con excavaciones y aportes de terreno nuevo. El mismo manipulaba zapatos, que mucha tierra habían debido pisar. Además, como vivía cerca de un parque con bosque y cursos de agua, en su casa a veces había recibido la visita de rabipelados (*Didelphis marsupialis*), animales más selváticos que peridomésticos.

Este ejemplo nos muestra que es casi imposible evitar el contacto del mundo silvestre, una vez que se pisa el suelo de América.

c) *El nido*<sup>20</sup> (hipotético!) de parabras.

Admitiendo como probable<sup>6,10</sup> que parabras integra algún ecosistema forestal en las áreas comprendidas entre las isoterma anuales 17°-24° C (aprox. 20° - 21° C), ¿qué tipo de nido le conviene?

Podemos sacar una respuesta de la regla general: el continente debe adaptarse al contenido (y viceversa).

A esa temperatura la forma de parabras es zimonematosa<sup>19</sup> o sea su aspecto es una mezcla de estructuras filamentosas (prevalcientes en substratos pobres y poco húmedos) y de estructuras globosas (prevalcientes en substratos húmedos y ricos en prótidos). Su crecimiento es muy lento. No le conviene un nicho muy dinámico, ni vegetal ni animal: por ejemplo, mal podría aprovechar las excreciones de los vegetales o los tejidos en rápida metamorfosis de ciertos vegetales y artrópodos. El nido de parabras *debe* entonces ser estable o cambiar lentamente, después de períodos de semanas de estabilidad.

El parabras no resiste a la sequedad, como lo han demostrado Conti, MacKinnon y Furcolow,<sup>12</sup> en suelo estéril, aunque en el laboratorio se logra trasplantar una colonia pura después de 6-12 meses de desecación. Contra la sequedad parabras condensa protoplasma en aleurias rastreras;<sup>5, 20</sup> pero lo hace con lentitud de semanas y no sabemos cuánto mayor resistencia representan tales aleurias. Con esto es lógico que parabras no esté capacitado para crecer y competir libre en lo que comúnmente se llama suelo. En cambio es capaz de obtener del suelo rico nutrimento para crecer por largo tiempo, como he visto (1961) culti-

vándolo sobre suelo estéril. Mejor crece e indefinidamente se propaga sobre estiércol estéril de caballo o de vaca. Sobre estiércol estéril de serpientes y de *Proechimys* llega a producir abundantes aleurias sobre hifas rastreras y a veces produce conidias aéreas de episporio rugoso, parecidas a las aleurias de *Blastomyces dermatitidis* y hasta produce elementos aéreos multibrotantes. Todo esto a temperatura ambiente de laboratorio, 23-28°C.

Colocado en gran cantidad sobre trozos de banana recién cortados y expuesto al aire por semanas, mantuvo ocupado su lugar y de la fase levadura pasó en parte a la fase filamentosa, formando abundante micelio blanco: la superficie del corte limpio de la banana no se contaminó. No se puede entonces excluir que en la naturaleza y sobre especiales substratos parabras no logre mantenerse y producir estructuras de diseminación; pero es sumamente dudoso que logre implantarse *ex novo* y ocupar competitivamente un substrato.

El parabras "debe" vivir usualmente en la naturaleza a una temperatura intermedia entre sus extremos cardinales. Por debajo de 17°C se paraliza por el frío; por encima de 24°-30°C se paraliza por el calor, ya que 1) o se transforma en levadura y se acumula, sin extenderse, 2) o se extingue por no tener alimento apropiado a su crecimiento a esa temperatura. La estructura zimonematosa permite explotar rápidamente las partículas de substrato rico, llenándolos y sustituyéndolos con sus ampollas multibrotantes y permite trasladar el protoplasma a otras partículas de substrato disponible mediante las hifas. Al no encontrar substrato disponible, el protoplasma de las hifas se empaqueta en las aleurias, esperando una dispersión mecánica ligada a la dispersión del substrato.

Estas consideraciones apoyan la hipótesis de una hábito fosorio para el parabras. A una profundidad en el suelo superior al metro y medio cesan de actuar las variaciones térmicas anuales. De manera que en Sao Paulo la temperatura que se encuentra a 150 cm de profundidad corresponde aproximadamente a la temperatura media anual de la ciudad, que es 18,8° C.

Por otro lado, la existencia del dimorfismo en parabras, nos obliga a admitir condiciones bajo las cuales *la capacidad dimorfogenética es ejercida en el hábitat extrahumano*. De nada le valdría al parabras su dimorfismo, si sólo le sirviera para su infausta aventura parasitaria en el

hombre. Digo infausta, porque, después de la admirable explosión auxológica que se realiza en la ocupación del cuerpo humano, viene la muerte por supresión inmunogenética, terapéutica o por el deceso del huésped

Es lógico pensar que las condiciones fomentadoras del dimorfismo en la vida extrahumana son las mismas que lo fomentan in vitro : un balanceo térmico y alimenticio (prótidos-glucosa), fortalecido por aumento y disminución en la humedad relativa.

La existencia de un nido protector para explicar la existencia extrahumana del parabras me parece tan necesaria hoy como me pareció hace 10 años: un nido que asegura humedad, nutrición rica en próticos, exclusión de microorganismos competidores, así que resulte casi inútil la diseminación autónoma del micelio; un nido que mantiene en parabras una capacidad de adaptarse a diferentes niveles térmicos, desde 15° hasta 38° C, o sea un nido cuya temperatura varía en esa misma medida; un nido que se ha extendido a ocupar todas las áreas térmicamente aptas del continente americano, menos las alcanzables a través de la parte intermedia de México o a través de los llanos que separan los Andes del escudo guayanés: o sea, un nido que fue propagándose a la parte norte de Sudamérica junto con el surgir de los Andes y después del surgimiento del altiplano mexicano.

Cuando surgieron las tierras altas de México la mayoría de los artrópodos neotropicales se habían formado y habían podido pasar hacia el norte. Los mamíferos neotropicales llegaron más tarde y su expansión quedó limitada por el frío del altiplano o la sequedad de los corredores litoráneos.

Esto podría explicar por qué parabras aparece esporádicamente en México en algunas áreas templado-cálidas, que circundan el altiplano (Orizaba, Fortín de las Flores, etc). Esto podría explicar por qué la para coccidioídis no ha invadido Tamaulipas, Texas y los otros estados del golfo de México, incluyendo la Florida.

El protector de parabras no nada en agua salada, ni navega, ni vuela (por lo menos no vuela por largos trechos), si no, hubiérase establecido en las islas del Caribe y en el macizo guayanés. Desde este punto de vista (desde varios puntos de vista) sería interesante oír opiniones de especialistas en quirópteros.

Los grupos animales que más han atraído mi atención como posibles protectores de parabras, durante los años de lucubraciones (mis primeros apuntes datan del año 1955) , han sido: 1) murciélagos, 2) termitas y hormigas cultivadoras de hongos, ácaros, chinches, garrapatas, arañas, otros artrópodos mutualistas, simbioses de hongos o susceptibles de micosis; 3) mamíferos neotropicales de temperatura interno igual o inferior a la humana (*Didelphis*, *Dasybus*, *Proechirys*, *Echimys*, *Heteromys*, etc.) y sus epiparásitos. En cada caso he encontrado que la dificultad principal estribaba en la falta de conocimientos de zoología y ecología a mi disposición, agravada por la escasez o la carencia de especialistas a quienes consultar.

Uno de los esquemas que más he estado tejiendo durante los últimos 10 años, sin poderlo traducir en hallazgos o al menos en indicios, ha sido el siguiente: parabras vive en el intestino o la hemolinfa de un artrópodo (ácaro, garrapata) que se alimenta de un mamífero neotropical fosorio. El mamífero puede o no contraer una paracoccidioidosis benigna. Cuando el artrópodo protector del parabras está adherido al mamífero, su temperatura sube hasta 32°-37°C; pero cuando se separa y está escondido en la galería vacía, su temperatura se adecua a la media anual del lugar (20°-21°C). Si ocasionalmente al artrópodo se acerca un hombre, éste puede ser picado e infectado con un mecanismo análogo al del kala-azar o del chagas. Si el hombre infectado pasa por condiciones inmunogénicas adversas, la infección se trasforma en enfermedad, eventualmente.

¡No conozco un solo hecho que sustente esta cadena de conjeturas!

### 3. EL MICOLOGO NECESITA REFUERZOS.

Considero que la identificación del hábitat del parabras requiere del concurso de muchos investigadores: entomólogos, parasitólogos, mamólogos, microbiólogos del suelo, etc: no en el sentido de estipendar un ejército de investigadores, para que se dediquen exclusivamente a la búsqueda de nuestro microbio, cuya importancia para el bienestar de la población humana es mínima, sino en el sentido de hacer conocer el problema y divulgar el aspecto del parásito entre los investigadores, que en el ejercicio normal de su actividad se presume tienen la posibilidad de dar con su paradero.

Por sobre todo, creo que debemos perseverar en el ejercicio de la especulación, que es tan necesaria como económica y tanto más productiva cuanto más es fecundada por la confrontación de los conocimientos actuales con la experiencia mental previa.

¡Ojalá asistieran a esta reunión algunos de los especialistas que nos hacen falta!

#### SUMMARY

The progress in this field has been scarce. The hypothetical distribution of the echosystem integrated by *Pa racoccidio ides brasiliensis* (Parabras), enunciated 10 years ago, seems to correspond to the facts getting known. The isolation of Parabras from soil of Recife and of Manaus (Brasil) has not been confirmed, and the isolates were found to be different organisms. The isolation has been informed of Parabras from faeces of certain bats in Colombia and from soil in North Argentina and in Venezuela, in sites all presenting the climatical characteristics of the reservarea. But, if confirmed, this fact could only add a circumstantial factual evidence to the already existent logical evidence: parabras does exist outside man, where man is getting it. The real question is not to find parabras within the reservarea, but to trace the connection of parabras with reservarea in order to made evident the system that support it, id est, its home.

I think now, as well as 10 years ago, that we must head to the parabras ecology through searching for a niche which fits its peculiar morphophysiological characteristics: for example: its zymonematous habit, its slow growth, the late appearance of its aleuria, its inability to thrive on the "soil", its inability to compete both in vitro and on natural soil, its thermal "play", etc.

If some animal host to parabras would be found, we could explore another very promising pathway. Being man the only (known) naturally susceptible species, we ought to accompany mentally and (if possible) personally the movements of the humans who got parabras, in order to gain an original approach to its niche.

To go and walk on the moon has required less mental strain and application than shall do to get the proper address and visit parabras at home, I guess.

## REFERENCIAS

1. Albornoz, M. 1971. Comunicación personal. (Escuela de Medicina Vargas, Caracas).
2. Anónimo. 1970 Casos de fiebre amarilla selvática en las Américas. Bol Of. San. Panam, 68 (5) 454
3. Balabanoff, K., V. A. Balabanov, & N. Angelov. 1964. Blastomycose sud-américaine chez un laboureur bulgare revenu depuis 30 de Brésil. Mycopath., 24:265-270.
4. Bopp, C & C. Bernardi. 1967. Geopatología da blastomycose sulamericana no Rio Grande do Sul. Rev. Ass. Rio Grande do Sur, 11:31-49.
5. Borelli, D. 1955. Las aleurias de Paracoccidioides brasiliensis. IV Congr. Venez. Ci. Med., 2241-2253.
6. Borelli, D. 1961. Hipótesis sobre ecología de Paracoccidioides. Dermat. Venez., 3:130-132.
7. Borelli, D. 1964. Concepto de reservárea. La reducida reservárea de la paracoccidioidosis. Dermat. Venez., 4:71-77.
8. Borelli, 1969. Reserváreas de algunos agentes de micosis. Medicina Cutánea, 3:387-390.
9. Borelli, D. 1969. La reservárea de la lobomycosis. Comentarios a un trabajo del doctor Carlos Peña sobre dos casos colombianos. Mycopath., 37:145-149.
10. Chirife. A. V. & C. del Río. 1965. Geopatología de la blastomycosis sudamericana. Pr. M. Arg., 52:54-59.
11. Conti, I. 1968. Aspectos epidemiológicos y geográficos regionales de la blastomycosis sudamericana. Tórax, 17:35-39.
12. Conti, I., J. MacKinnon, & M. Furcolow. 1971. Effect of Drying on Paracoccidioides brasiliensis. Sabouraudia, 9:69-78.
13. Grose, E. & J. R. Tamsit. 1965. Paracoccidioides brasiliensis recovered from the intestinal tract of three bats (*Artibeus lituratus*) in Colombia. Sabouraudia, 4:124-125.

14. Isaac, R. 1971. In litteris. (División de Fiebre Amarilla y Peste del Ministerio de Sanidad de Venezuela).
15. MacKinnon, J. 1970. On the importance of South American blastomycosis. *Mycopath.*, 41:187-193.
16. Negroni, P. 1966. El *Paracoccidioides brasiliensis* vive saprofiticamente en el suelo argentino. *Prensa M. Arg.*, 53:2381-2382.
17. Negroni, P. 1967. Una noticia en *Mycoses Newsletter*, n. 12, oct. 1967.
18. Negroni, P. 1967. Aislamiento del *Paracoccidioides brasiliensis* de una muestra de tierra del Chaco argentino. *Bol. Acad. Nac. Med. Buenos Aires* 45:513-516.
19. Negroni, P. 1967. Factores determinantes de la fase levaduriforme del *Paracoccidioides brasiliensis*. *Bol Acad. Nac. Med. I. Aires*, 45:411-415.
20. Pifano, F. 1969. Algunos aspectos en la ecología y epidemiología de las enfermedades endémicas con focos naturales en el área tropical, especialmente en Venezuela. *Minist. San. Asist. Soc.* pp. 12. Caracas.
21. Restrepo, A. 1970. A reappraisal of microscopical appearance of the mycelial phase of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Sabouraudia*, 8:141-144.
22. Villar, Th., H. Neves, N. Soares, & S. Duarte. 1963. Blastomycose sul-americana. Forma mixta, cutáneo-mucosa e pulmonar. *Journal do Médico* 51 (1061) 181-194.
23. Weiss, P. 1954. Geografía de las enfermedades en el Perú en relación con las zonas climáticas. *An. Fac. Med. Lima*, 37:601-627.
24. Weiss, P. 1961-1971. In litteris.