



La endemia de cromomycosis en Venezuela: Una estrategia para su control

Nicole Richard-Yegres¹.
José Francisco Yegres².

¹nrichard@cantv.net

²Universidad Nacional Experimental "Francisco de Miranda" Facultad de Medicina Coro. Edo Falcón. Venezuela fyegres@unefm.edu.ve

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 17 de Octubre del 2007 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

La cromomycosis es una enfermedad frecuentes en zonas tropicales. Se revisan los estudios realizados en Falcón para explicar y controlar la endemia. Se señala la casuística de la región noroccidental de Venezuela: Estado Falcón 484 (54%), Estado Lara 178 (20%), Estado Zulia 181 (20%). Se delimita la reserváreas de los dos agentes mas frecuentes: *Cladophialophra Carrionii* y *Fonsecaea Pedrosoi*. Se postula que la forma parasitaria de estos hongos dimórficos con melanina sea un mecanismo de resistencia frente a la respuesta celular. Mediante estudio geneológico de los grupos familiares susceptibles se comprobó una alta frecuencia (25%) de matrimonios consanguíneos. Las pequeñas lesiones fueron tratados con éxito con: 5-Fluoruracilo o Ajoenes (tópicos). La búsqueda de los casos entre los familiares de cada nuevo paciente y la participación del enfermo en la vigilancia de sus parientes ha permitido reducir el número de casos activos. Esa estrategia fue aplicada con la ayuda de los estudiantes de medicina de la UNEFM durante sus pasantías rurales

INTRODUCCIÓN

La cromomycosis

Se trata de una enfermedad cosmopolita, señalada en Brasil por el joven médico alemán Max Rudolph en 1914 (Castro y Castro, 1987). La mayoría de los casos han sido reportados en países tropicales; la enfermedad es poco conocida y considerada como una micosis rara fuera de las zonas endémicas. Esta micosis profunda crónica se inicia por la inoculación del hongo en la piel, en la mayoría de los casos con la vegetación o trozos de madera. La lesión en brazo o pierna es casi siempre única evolucionando lentamente durante varios años pudiendo llegar a impedir seriamente el uso del miembro afectado. Esta invalidez parcial reduce la capacidad de trabajo y en gran medida la calidad de vida de los afectados, en su mayoría campesinos de escasos recursos. Es importante señalar que no se ha reportado caso de cura espontánea en esta infección de la piel por lo cual el control de la endemia reside en la detección de los casos incipientes y el tratamiento adecuado. El diagnóstico de la enfermedad no presenta dificultades ya que la forma parasitaria, la cual difiere de la que se observa "in vitro", puede ser reconocida con sólo observarla al microscopio de luz. Las células esféricas color marrón, llamadas células escleróticas, presentan paredes engrosadas y un septo transversal característico, siendo idénticas para las diferentes especies causales. Están presentes en cantidades suficientes en las escamas-costras que se desprenden fácilmente del borde de la lesión (Borelli, 1958; Grigoriu et al, 1984; Da Silva Lacaz et al, 1984; Arenas, 1993; Torres-Rodriguez et al, 1993,; Casas Rincón, 1994).

El área endémica en Venezuela

El primer caso en Venezuela fue diagnosticado por el joven médico J. A. ODaly mediante un estudio histológico en una pierna amputada en un paciente proveniente del Estado Yaracuy (O Daly 1938). Este investigador presentó, en la Primera Jornada Venezolana de Venereología en Caracas, varios casos por *Fonsecaea pedrosoi* el agente causal descrito en pacientes en el Brasil, y señaló un caso proveniente de la Vela de Coro afectado por una nueva especie. También reportó una planta espinosa *Opuntia caribaea* (Guazábara) como posible transmisora del hongo (O Daly,1943). La misma especie causal fue reportada posteriormente en varios casos en el Estado Lara durante la década siguiente por el Dr. H. Campins y descrita como *Cladosporium carrionii* (Trejos) siendo reclasificada en el género **Cladophialophora** (Campins y Scharyj, 1954; De Hoog et al, 1995). Este género fue propuesto por D. Borelli (Borelli 1980) . Para la década de los ochenta se reportaban 306 casos a nivel nacional, la mayoría (97%) en la zona noroccidental del país : 124 Estado Zulia (Vargas Montiel, 1982); 64 Estado Falcón (Yegres et al, 1985); 108 en el Estado Lara (Barroeta et al., 1986). La publicación del Boletín Informativo ? Las micosis en Venezuela? iniciativa del Instituto de Biomedicina - entonces Instituto Nacional de Dermatología ? permitió conocer la casuística nacional a partir de 1984. La revisión de dichos boletines da un acumulado de 889 casos para 2003. Se considera que puede haber cierto subregistro ya que no todos los laboratorios reportan en dicho boletín (Tabla I). Más de la mitad de los casos son estudiados en nuestra Institución : 484 (54%) más del doble si se compara con el Estado Lara 178 (20%) o el Estado Zulia 181 (20%), quedando solamente un 6% fuera de la zona endémica. Es importante subrayar que el Estado Falcón es el menos poblado de las tres entidades territoriales afectadas. Se comprobó que en la Península de Paraguaná con condiciones climáticas similares, sólo se habían producido unos pocos casos en las últimas tres décadas, quedando por lo tanto excluida de la zona endémica (Gutiérrez et al, 1989; Richard-Yegres et a., 1992) (Figura

Bol. Ref.	No - o	Caracas	Falcón	Lara	Zulia	Otros	Total
1	1985	2	23	-	5	3	33

4	1986	2	24	-	2	-	28
7	1987	1	26	12	1	5	45
10	1988	-	32	-	4	-	36
12/13	1989	-	29	-	2	2	33
16	1990	1	23	3	3	-	33
19	1991	-	61	-	3	-	64
22	1992	-	14	6	5	6	31
25	1993	-	25	-	9	-	34
26	1994	-	27	-	7	-	34
27	1995	-	20	-	-	-	20
28	1996	-	11	-	3	1	15
29		-	14	9	1	-	24
31/32	1998	-	27	-	1	-	28
33	1999	1	25	2	1	-	29
34	2000	1	5	19	1	-	26
35	2001	2	13	7	3	3	28
36	2002 en prensa	1	2	9	4	2	18
37 & 38		2	19	3	2	1	27
Total		13	420	70	57	23	583
>= 1983		10	64*	108**	124***	-	306
Total		23 (3%)	484 (54%)	178 (20%)	181 (20%)	23 (3%)	889

Tabla I. Cromomicosis

Casuística en Venezuela 1984-2003

Referencias : Boletines "Las Micosis en Venezuela" Organo Divulgativo de los Grupos de Trabajo. Instituto de Biomedicina Caracas ; * Yegres et al, 1985 ; ** Barroeta, 1986; Vargas Montiel, 1982

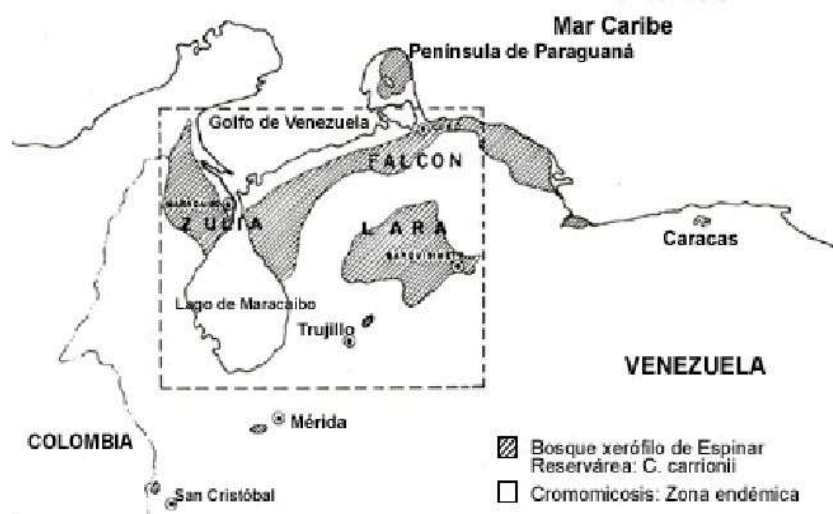


Figura 1

Cromomicosis en Venezuela Zona endémica Noroccidental (Estados Falcón, Zulia y Lara)
Reserváreas:
 semi-árida para *Cladophialophora carrionii* y sub-húmeda para *Fonsecaea pedrosoi*

Mapa Fitogeográfico según Tamayo 1975

La población afectada

Las lesiones se presentaron más frecuentemente en miembros superiores y en los adultos criadores de caprinos o agricultores, un tercio de los cuales eran del sexo femenino; en su gran mayoría recordaron traumatismos repetidos con cactáceas. Se reportaron los primeros casos en menores de edad, muchos de ellos familiares de pacientes ya conocidos. *Cl. carrionii* fue el agente responsable de los casos provenientes de la zona semi-árida de Falcón, así como muchos de los señalados en los estados limítrofes Lara y Zulia. *F. pedrosoi* fue el agente responsable de unos pocos casos en Falcón y aproximadamente de una tercera parte de los que se reportaban en los otros dos estados. Excepcionalmente se señaló un caso por otro agente *Rhinocladiella aquaspersa* (Pérez-Blanco, et al. 1998).



Figura 2

Pacientes tratados: 3 hermanos y un joven del mismo grupo familiar.
 Lesión incipiente aproximadamente 1 año; lesiones con 2 y 4 años de evolución y caso con deformaciones irreversibles después de más de dos décadas

Las reserváreas

El concepto de "reservárea" fue propuesto (Borelli, 1979) para referirse a los lugares donde se adquiere la infección. El área endémica, lugares donde se reportan los casos, incluye por lo tanto dos reserváreas en Venezuela. Los pacientes infectados por *F. pedrosoi* habitaban zonas húmedas descritas como "Bosque decídúo montano" siendo mucha más extensa que la de *Cl. carrionii* y se caracteriza por un clima fresco - temperatura anual promedio menor de 24°C precipitación anual por encima de los 800mms y una altitud superior a los 500 mts. - *F. pedrosoi* fue aislado de la vegetación al sur de la cuenca del Lago de Maracaibo y de los llanos del lado oriental de los Andes venezolanos, regiones de clima cálido y húmedo (Salfelder et al, 1968). Esta especie estaría por lo tanto adaptada a varios ambientes fitogeográficos distintos, según parece indicar la amplia distribución de los casos esporádicos en todo el territorio nacional y su aislamiento del ambiente en otras regiones particularmente Brasil y Japón (Yegres et al, 1992 ; Vicente, 2001).

Los pacientes infectados por *Cl. carrionii* provenían exclusivamente de las zonas semi-áridas en las cuales la vegetación espinosa facilita la inoculación del microorganismo. El hongo se encuentra en la zona descrita como "bosque xerófilo de espinar" según estudio fitogeográfico - temperatura por encima de los 24°C, precipitaciones hasta 800 mms. anual y elevación del terreno hasta los 500 mts - (Tamayo, 1983). La asociación de *Cl. carrionii* con la vegetación xerófila postulada por ODaly fue comprobada por primera vez en Australia al aislar esa especie como saprofita a partir de un poste de madera de una especie xerófila *Eucalyptus creba* (Ridley, 1987). Su presencia en la reservárea falconiana ha sido reiteradamente demostrada (Richard Yegres et al, 1987). Se aisló en varias especies abundantes en la zona : *Prosopis juliflora*, *Aloe vera*, *Opuntia caribaea*, *O. caracasana*, *Stenocereus griseus*, *Cereus lanuginosus* (Yegres y Yegres-Richard, 2002). Se pudo comprobar que *Cl. carrionii* se desarrolla en lesiones de cactáceas en la cual puede adoptar una morfología semejante a la que se observa en el tejido del hombre y de los animales de experimentación (Zeppenfeldt et al, 1994). Las cactáceas constituyen uno de los componentes más importantes de la vegetación de la zona semi-árida y parece probable que *Cl. carrionii* pueda sobrevivir protegido en el tejido de esas plantas en condiciones extremas de calor y sequía.

Agradecimientos

A FONACYT y a Fundacite Falcón y a todos los estudiantes de medicina y a los pacientes quienes colaboraron con el desarrollo de estos estudios en nuestra institución

EXPOSICIÓN A CL. CARRIONII EN LA ZONA SEMI-ÁRIDA

Con el fin de conocer el riesgo de exposición de los habitantes de un Municipio en la zona endémica a estos dos agentes, se realizó un estudio inmunoepidemiológico en pobladores sanos. En 180 habitantes el 44% fue positivo al antígeno de *Cl. Carrionii* y solo el 4% a *F. pedrosoi*. El grupo de edad entre 20 y 55 años presentó un 80% de positividad. El riesgo de exposición aumenta con la edad y por lo tanto el tiempo de permanencia en la zona (Albornoz et al, 1982). Estos estudios revelaron que las infecciones subclínicas son muy frecuentes y que el hongo no era especialmente virulento para la mayoría de los habitantes en vista de que la prevalencia era solo de 16/1000 (Gonzalez et al, 1987)

Para conocer el riesgo de exposición según la profesión y el sexo se realizó otro estudio aplicando una prueba de intradermoreacción con antígeno de *Cl. carrionii* a 4 grupos de personas habitantes de la zona endémica, demostrándose que el riesgo de exposición al antígeno se duplicaba cuando la persona se dedicaba a labores del campo (Colina et al., 1989). La ocupación era uno de los riesgos a tomar en cuenta : la fabricación de cercas con troncos de árboles espinosos, la práctica diaria de retirar las espinas de la piel de los caprinos que regresan al corral determinan una exposición permanente al riesgo de traumatismos con astillas de madera o espinas de cactus referidas por muchos criadores de caprinos como al origen de la lesión (Yegres et al, 1985).

El dimorfismo

El dimorfismo se presenta en varias hongos patógenos para el hombre incluyendo los agentes de la cromomycosis. La morfología del hongo es diferente cuando se encuentran como parásito en los tejidos vivos, cuerpos escleróticos, a la que se observa como saprofita en los cultivos. Los estudios histológicos (Sánchez Mirt et al, 1995) evidencian una respuesta capaz de detener la invasión mediante un proceso de eliminación transepitelial. Los microorganismos siguen viables en las células envueltas en queratina de las escamo-costras retiradas de las lesiones. La obtención de dicha células in vitro ha sido hasta el presente infructuosa, por lo que los estudios que se hacen para conocer la susceptibilidad a los antifúngicos son realizados con la forma saprófita.

Barrera térmica

Se ha divulgado el supuesto de que una temperatura por encima de 37°C pudiera ofrecer una protección impidiendo la invasión a órganos internos, ya que *Cl. carrionii* detiene su crecimiento cuando es incubado in vitro a dicha temperatura. Se ha reportado la desaparición de las escamo-costras sólo con la aplicación de la cura oclusiva, siendo poco efectivo el tratamiento si esta se omite (Medina et al., 1987). Se señala la notable mejoría, acompañado con un aumento de la repuesta celular, con la aplicación de compresas a 40°C en pacientes con *F. pedrosoi*, cuyo crecimiento in vitro se detiene a 39°C, (Takahashi et al., 1989). Se comprobó que una temperatura corporal en caprinos por encima de 37°C no inhibía el desarrollo de *Cl. Carrionii* en el punto de inoculación, comprobándose la evolución de la esporas inoculadas a células parasitarias en los animales inmunocompetentes infectados experimentalmente, sin embargo no hubo desarrollo de las lesiones por lo cual estos animales se consideraron poco susceptibles a la enfermedad. De hecho no se conocen casos de infección natural en estos animales constantemente expuestos a la vegetación xerófila (Sánchez et al, 2002).

INFECCIÓN EXPERIMENTAL EN MAMÍFEROS

En otros estudios con ratones con inmunodeficiencia severa combinada (SCID) inoculados con *Fonsecaea pedrosoi* no se pudo evidenciar el desarrollo de la forma parasitaria (Dei-Cas, E. et al, 2002). En los ratones SCID sólo se pudo demostrar el desarrollo de hifas características de la feohifomicosis (Ajello 1975). En los caprinos inoculados con *Ciclosporina A*, droga inmunosupresora, que inhibe la repuesta de los linfocitos T, tampoco se logró demostrar el desarrollo de estas células escleróticas de *Cl. Carrionii* (Sánchez et al. 2002). En caprinos inmunocompetentes, el estudio histopatológico sugiere que la repuesta celular juega un papel importante en la respuesta local inmune de estos animales para limitar la invasión a los tejidos circundantes. Estos mecanismos de defensa parecieran ser lentos en eliminar el hongo como fue

confirmado por la existencia de células escleróticas e hifas en los tejidos hasta los 60 días post inoculación (Martínez et al. 2005) En búsqueda de una cepa de ratones susceptible a *Cladophialophora carrionii* se sometieron varias líneas consanguíneas a inoculación subcutánea en la pata. No se logró observar lesiones en ninguno de los ratones, evidenciándose la presencia de células parasitarias. La sobrevivencia del hongo no estuvo relacionada con la presencia de anticuerpos. Este trabajo y los numerosos ensayos realizados en nuestro laboratorio con el fin de reproducir la enfermedad, sin éxito, permiten suponer que la virulencia de estos hongos causales de cromomycosis es muy baja en mamíferos (Yegres et al, 1998). La forma parasitaria de estos hongos con pared celular gruesa recubierta de melanina pudiera representar un mecanismo de resistencia estimulada por la respuesta celular. Se ha demostrado que estos hongos no tienen capacidad para licuar la gelatina, una de las pruebas complementarias que se utiliza para la identificación (Montemayor, 1949). Se considera por lo tanto que no estarían adaptados para asimilar esa proteína de origen animal y que difícilmente los mamíferos constituirían un reservorio para estos hongos, siendo sólo hospedadores accidentales.

Infección experimental en planta

La inoculación de varias plántulas de una cactácea columnar *Stenocereus griseus*, obtenida de semillas, para evitar el riesgo de contaminación con hongos en la planta silvestre, no produjo lesiones. Dentro del tejido el hongo vegetal en forma filamentosa no resultó patógeno para esta planta. (Zeppenfeldt, 2004). La invasión del tejido vegetal sólo se produciría cuando hay rotura mecánica de la cutícula ya que este microorganismo no presenta mecanismo de penetración. Este hongo sería preferentemente saprofita, siendo solo accidentalmente parásito en plantas o animales, incluyendo al hombre.

Heredabilidad y foco geográfico

En el estudio aleatorio para conocer la prevalencia en uno de los Municipios, se observó una distribución contagiosa de los casos. Estos se encontraban agregados en algunos caseríos, mientras que en otros no se encontraron o la frecuencia era muy baja, lo cual no parecía tener explicación para una enfermedad que se transmite por inoculación de un hongo en la piel. Se elaboraron entonces las genealogías de las familias afectadas (Yegüez-Rodríguez et al. 1992). La frecuencia de casos en un grupo familiar llegó hasta el 11%, muy superior a la tasa global 1,6 %. Se pudo estimar un factor de heredabilidad del 65% según Falconer (este parámetro estadístico relaciona la frecuencia global con la de los hermanos enfermos de un caso índice). Estas mismas observaciones fueron confirmadas en otro pueblo (47%); el análisis de la genealogía permitió además evidenciar que el patrón de herencia pareciera corresponder a un carácter recesivo, sugiriendo la presencia de un gen principal que controle la relación huésped-parásito, heredado por las nuevas generaciones (Naranjo et al., 1998). Quedó en evidencia la susceptibilidad particular a la enfermedad en los grupos familiares estudiados en los cuales se observó la existencia de uniones consanguíneas. Es interesante notar que el término "primo" es usado habitualmente para el saludo entre los habitantes de estas zonas rurales. La tendencia a la endogamia encontraría una explicación en la dispersión y aislamiento de las viviendas campesinas, necesarias para la actividad de pastoreo condicionada por la cría de los caprinos sueltos en el campo (cría extensiva). Se establecieron tres "focos geográficos" definidos para problemas congénitos heredables en Venezuela (Arias, 1994). En este procedimiento se ubica el lugar de nacimiento de dos abuelos, uno materno y uno paterno (no emparentados) considerados portadores del gen responsable de la susceptibilidad, permitiendo delimitar una zona circundante en la cual se encontrarían con mayor probabilidad los descendientes

susceptibles. En 579 habitantes de la zona se comprobó la alta frecuencia de matrimonios consanguíneos (25%) asociada con un 7% de personas con cromomicosis. En contrapartida, existen grupos familiares no afectados en los cuales no se pudo detectar este tipo de uniones, hay ascendientes comunes y por lo tanto se comparten un mayor número de genes (Yegres et al., 2002). Estos resultados permitirían explicar la concentración de los casos de esta enfermedad no contagiosa en ciertas familias, las cuales permanecen por varias generaciones viviendo en el mismo caserío.

TRATAMIENTO

Dos nuevos tratamientos tópicos fueron ensayados con éxito para lesiones incipientes por *Cl. Carrionii* : 5-Fluoracilo y Ajoene. El tratamiento rápido y eficaz permitió evitar una larga evolución de la lesión y el riesgo de deformidades irreversibles (Figura 2). El tratamiento oral con Itraconazol para lesiones extensas fue efectivo en los pacientes infectados por *Cl. carrionii* (Medina et al, 1987; Rodríguez et al, 1986; Yegüez et al, 1992; Pérez-Blanco et al, 1994; Pérez-Blanco et al, 2003). El monitoreo de la respuesta humoral por ELISA durante el tratamiento, permitió demostrar que la producción de anticuerpos estaría relacionada con la presencia del hongo en las lesiones, obteniéndose negatividad en un 60% de los pacientes en un lapso de 90 días (Perdigón-Oberto et al. 2005).

Estrategia para el control de la epidemia en el Estado Falcón

Esta epidemia rural, laboral y familiar estaría determinada por la presencia simultánea en un mismo territorio, de una población susceptible genéticamente homogénea y del agente en plantas espinosas, existiendo además un alto riesgo de inoculación durante las actividades laborales de los campesinos dedicados a la cría de caprinos.

La búsqueda de los casos entre los familiares de cada nuevo paciente y la participación del enfermo en la vigilancia de sus parientes ha permitido detectar y reducir el número de casos activos mediante el tratamiento de las lesiones incipientes. Esa estrategia racional establecida como resultado de las investigaciones para explicar la causa de la elevada frecuencia de casos de cromomicosis en el Estado Falcón, ha sido aplicada con la participación de los estudiantes de medicina de la Universidad durante sus pasantías en las zonas rurales.

Se considera que para controlar la epidemia en el Estado Falcón en el marco de la Atención Primaria de Salud promovida en nuestra institución se debe divulgar la estrategia a los profesionales de la salud y a las comunidades afectadas en las zonas endémicas en Venezuela.

REFERENCIAS

1. Castro R M , Castro L G M. On priority of description of Chromomycosis. Mykosen 1987; 30(9) 397-403.
2. Borelli D. Diagnóstico: Cromomicosis. Gaceta Médica, Caracas LXVII (7-12) 1958:157-180.
3. Grigoriu D J, Delacrétaz J, Borelli D. Chromomycose En: Traité de Mycologie Médicale, Payot Lausanne Doin Editeurs Paris 1984 ; 333-342.
4. Da Silva Lacaz C, Port E, Costa Martins JE. Dermite verrucosa cromoparasitaria (cromomicose). En: Micologia Médica. Sarvier Sao Paulo 1984; 275-302.

5. Arenas R. Cromoblastomycosis. En Micología Médica Ilustrada. Interamericana McGraw-Hill México 1993; 154-160.
6. Torres-Rodriguez J M, Palacio-Hernández A, Guarro-Artigas J, Negroni-Briz R, Pereiro-Miguens M. Cromomycosis En: Micología médica, Massons Editores 1993; 215-221.
7. Casas Rincón G. Micosis Subcutánea : En: Micología General. 2da Ediciones de la Biblioteca, Universidad Central de Venezuela Caracas, 1994; 131-137.
8. ODaly J A. Las Cromoblastomycosis, Nota preliminar. Revista de la Policlínica Caracas 1938; 44, 2300.
9. ODaly, J.A. Las cromoblastomycosis en Venezuela. En Memoria de la Primera Jornada Venezolana de Venereología y Dermatología. Lit. y Tip. del Comercio Caracas 1943; 121-145.
10. Campins H, Scharyj M. Cromoblastomycosis, comentarios sobre 34 casos con estudio clínico, histológico y micológico. Gaceta Médica, Caracas 1954; 61: 27- 151.
11. De Hoog G S, Guého E, Masclaux F, Guerrijs Van Den Ende A H G, Kwon-Chung K J, Mcginnis MR. : Nutritional physiology and taxonomy of human-pathogenic *Cladosporeum* ?*Xylophylpha* species. Journal of Medical and Veterinary Mycology 1995;33 : 339-347.
12. Borelli D. Causal agents of chromoblastomycosis. En superficial cutaneous and subcutaneous infections PAHO Scientific Publication. 1980: 396:334-335.
13. Vargas-Montiel H. Cromomycosis en el Estado Zulia. Dermatología Venezolana . 1982; 20: 41-49.
14. Yegres F, Richard-Yegres N. Medina-Ruiz E, Gonzalez-Vivas R Cromomycosis por *Cladosporeum carrionii* en criadores de caprinos. Investigación Clínica 1985; 26 (4):235-26.
15. Barroeta S, Mejía de Alejos A., Franco de Arias C, Prado A, Zamora R. Cromomycosis en el Estado Lara. Derm Venez 1986; 24:134-137.
16. Gutiérrez C, Quintero A, Acosta F, Mendoza A, Avendaño J, Tremont C, Urbina-Guanipa O, González-Vivas R, Yegres F, Richard-Yegres N. Cromomycosis :Estudio epidemiológico en la Península de Paraguana, Estado Falcón. XXXIX Convención Anual Asovac . Acta Científica Venezolana, Caracas 1989; 40:132.
17. Richard-Yegres N, Yegres F, Zeppenfeldt G. Cromomycosis : endemia rural, laboral y familiar en Venezuela. Revista Iberoamericana de Micología 1992; 9: 38-41.
18. Pérez-Blanco M, Fernández-Zeppenfeldt G, Hernández V R, Yegres F, Borelli D. Cromomycosis por *Rhinocladiella aquaspersa* : descripción del primer caso en Venezuela. Revista Iberoamericana de Micología 1998; 15: 51-54.
19. Borelli, D. .Reservárea de algunos agentes de Paracoccidioidomycosis. Med Cut 1979; 4: 70-387.
20. Salfelder K, Schwartz J, Romero A, Liscano T R, Zambrano PZ, Díaz P I. Hábitat de *Nocardia asteroides*, *Phialophora pedrosoi* y *Cryptococcus neoformans* en Venezuela. Mycopathologia & Mycologia Applicata. 1968; 34:144-154.
21. Vicente V A, Attili de Angelis D, Queiróz-Telles Filho F. Pizzirani-Kleiner A. Isolation of *Herpotrichiellaceous* fungi from the environment. Brazilian Journal of Microbiology 2001; 32 :47-51.
22. Tamayo F. Fitogeografía en Venezuela en Mapas. Dirección de Cartografía Nacional, Ministerio de Agricultura y de los Recursos Renovables 1983;30-31.
23. Ridley M F. The natural habitat of *Cladosporeum carrionii* a cause of Chromoblastomycosis in man. Australian Journal Dermatology 1957; 4:23-27.

24. Richard-Yegres N, Yegres F. *Cladosporium carrionii* en vegetación xerófila: aislamiento en una zona endémica para la cromomicosis en Venezuela. *Dermatologia Venezolana* 1987; 25: 15-18.
25. Yegres F, Richard-Yegres N. *Cladophialophora carrionii*: Aportes al conocimiento de la endemia en Venezuela durante el siglo XX. *Revista Sociedad Venezolana de Microbiología* 2002; 2: 153-157.
26. Zeppenfeldt G, Richard-Yegres N, Yegres F. *Cladosporium carrionii* hongo dimórfico en cactáceas de la zona endémica para la Cromomicosis en Venezuela. *Revista Iberoamericana de Micología* 1994; 11 : 61-63.
27. Abornoz M B, Marín C, Iwatsu T. Estudio Epidemiológico de un área endémica para la cromomicosis en el Estado Falcón. *Investigación Clínica* 1982; 23:219-228.
28. González-Vivas R, Caleiras E, Torres Lugo A, Yegres F, Richard-Yegres, N. Cromomicosis : Estudio epidemiológico en un distrito de la zona semi-árida del Estado Falcón Venezuela. XXXVII Convención Anual Asovac, Maracaibo, Universidad del Zulia 1987; 202
29. Colina C, Espinoza C, Gonzalez-Vivas, R, Miyaji M, Nishimura et al.. XXXIX Convención Annual Asovac. *Acta Científica Venezolana*, Caracas 1989;43:133.
30. Sánchez-Mirt A, Pérez-Blanco M, Caleiras E, Rangel O. Histopathology and ultraestructura of chromomycosis causes by *Cladosporium carrionii*. *Investigación Clínica*. 1995; 36:173-182.
31. Medina E, González-Vivas R, Yegres F, Richard-Yegres N. 35-Flurouracilo tópico (5%): Alternativa terapéutica en Cromomicosis por *Cladosporium carrionii* en la zona-semi-árida del Estado Falcón, Venezuela. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapeutica* 1987; 6 (3):204-206.
32. Takahashi Y, Kurowawa T, Tiyoishi E, Nakajima H. Effect of Coticosteroid ointment application and topical hyperthemia on Chromomycosis. *Proceedings of the IV international Symposium of the Research Center for Pathogenic Fungi and Microbial Toxicoses*, Chiba University, Chiba Japan 1989; 21-28
33. Sánchez Y, Yegres F, Chassaigne J, Tkachuck O, Richard-Yegres N. Respuesta inflamatoria en caprinos inoculados con *Cladophialophora carrionii* y Ciclosporina A (CsA) XXVIII Jornadas Venezolanas de Microbiología, Barquisimeto 2002; 18 M.
34. Dei-Cas E, Creusy C, Rombaud G, Benchikh Z, Aliouat E M, Richard-Yegres N, et al.. *Fonsecaea pedrosoi* en ratón con inmunodeficiencia severa (SCID) XXVIII Jornadas Sociedad Venezolana de Microbiología, Barquisimeto 2002; 19 M.
35. Ajello L. *Phaeohyphomycosis*: Definition and etiology : En *Mycoses*. Sci Publ No 304. Washington D. C. 20037. Pan American Health Organization 1975; 126-120.
36. Martinez EC, Rey CV, Yegres F, Reyes R Inoculación experimental de *ladophialophora carrionii* en caprinos: transformación parasitaria y cambios histopatológicos. IV Congreso Virtual de Micología ? Hongos Patógenos en América Latina? Universidad Central de Venezuela, Caracas 2003; 1-8.
37. Yegres F, Niel F, Gantier JC, Richard-Yegres N. Murine humoral immune response against *Cladophialophora carrionii* and *Fonsecaea pedrosoi* infection. *Journal de Mycologie Médicale* 1998;179-182.
38. Montemayor L. Estudios de las propiedades biológicas de varias cepas de hongos patógenos causantes de la cromomicosis y de especies vecinas saprófitas y patógenas. *Mycopathología et Mycologia Applicata* 1949; 4:379-383.
39. Zeppenfeldt G, Richard-Yegres, N, Yegres F, Padin C. (2004). *Stenocereus griseus* Reservorio de *Cladophialophora carrionii* factor de riesgo en la zona semi-árida del Estado

- Falcón. Memoria I Jornadas de Extensión y Postgrado y VI Jornadas de Investigación de la Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda, Coro, 2004 No 497, 372.
40. Yegüez-Rodríguez J, Richard-Yegres N, Yegres F, Rodríguez A. Susceptibilidad genética en grupos familiares de la zona semi-árida del Estado Falcón. Acta Científica Venezolana 1992; 43: 98-102.
 41. Naranjo F, Vilera L, Arrese-Igor N, Richard-Yegres N, Yegres F, Chirino et al. Cromomicosis por *Cladophialophora carrionii* : Estudio del componente genético en la zona endémica de Venezuela. Boletín de la Sociedad Venezolana de Microbiología 1998; 18: 167-70.
 42. Arias S. Selective detection among the high risk populations, instead of mass screening, proposed for countries with various homogeneous origins and a stratified distribution of abnormal cases. Elsevier Science. B. V. New Horizons in Neonatal Screening J. P. Farriaux and J.L. Dhondt, editors 1994; 97-100.
 43. Rodríguez H, Albornoz M B, Borelli D, Goihman-Yard M, Marcano C, Medina E. et al. Itraconazol: Ensayo terapéutico en micosis profundas y leishmaniasis. Revista Dermatología Venezolana 1986; 24 (2/3/4): 21-23.
 44. Yegüez-Rodríguez J, Richard-Yegres N, Yegres F. Estado actual de las alternativas terapéuticas para combatir la cromomicosis en Venezuela y el mundo. Medicina Privada 1992; 9(4), 43-52.
 45. Pérez-Blanco M, Yegres F, Richard-Yegres N, Humbría L, Hernandez R, Zeppenfeldt G. Itraconazol: Eficacia en Cromomicosis por *Cladosporium carrionii*. Dermatología Venezolana 1994; 32 (1) 3-6.
 46. Pérez-Blanco M, Valles RH, Zeppenfeldt GF, Apitz-Castro R. Ajoene and 5-fluorouracil in the topical treatment of *Cladophialophora carrionii* chromoblastomycosis in humans: a comparative open study. Medical Mycology 2003; 41 (6) 517-20.
 47. Perdigón O L, Romero H, Pérez-Blanco M, Apitz-Castro R. Inmunoenálisis enzimática en la evolución terapéutica de la cromoblastomycosis por *Cladophialophora carrionii* en el área endémica del Estado Falcón, Venezuela. Revista Iberoamericana de Micología 2005; 22:39-43.