

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA**  
**“ANTONIO NARRO”**  
**UNIDAD LAGUNA**  
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**“*Coccidioides immitis*: UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA”**

POR:

**KAREN IVETTE AGUILAR ROMERO**

**MONOGRAFÍA**

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL  
TÍTULO DE:

**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO

SEPTIEMBRE DE 2007

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
“ANTONIO NARRO”  
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



**“*Coccidioides immitis*: UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA”**

POR:

**KAREN IVETTE AGUILAR ROMERO**

**MONOGRAFÍA**

PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL  
TÍTULO DE:

**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

ASESOR: M.C. JOSÉ LUIS CORONA MEDINA

TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO

SEPTIEMBRE DE 2007

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
“ANTONIO NARRO”  
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

**“*Coccidioides immitis*: UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA”**

**MONOGRAFÍA**

APROBADA POR EL COMITÉ

---

**M.C. JOSÉ LUIS CORONA MEDINA**  
PRESIDENTE

**M.C. JOSÉ LUIS FRANCISCO SANDOVAL ELÍAS**

---

COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO

SEPTIEMBRE DE 2007

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA**

**“ANTONIO NARRO”  
UNIDAD LAGUNA**

**DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**

**“*Coccidioides immitis*: UN PROBLEMA DE SALUD PUBLICA”**

---

**M.C. JOSÉ LUIS CORONA MEDINA**  
PRESIDENTE

---

**M.C. RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ**  
VOCAL

---

**M.C. MARGARITA YOLANDA MENDOZA RAMOS**  
VOCAL

---

**M.C. ERNESTO MARTÍNEZ ARANDA**  
VOCAL SUPLENTE

## AGRADECIMENTOS

A **Dios** que me ha concedido el privilegio de poder realizar todas mis metas, por que hasta el día de hoy me ha prestado la vida, la salud y una familia.

A la Universidad Antonio Narro por el tiempo que me albergó en sus instalaciones. Y a todos los profesores que de alguna manera contribuyeron en mi formación académica.

Al los asesores de este trabajo: M.C. **José Luis Corona Medina** y M.C. **Margarita Y. Mendoza Ramos**, por su tiempo y dedicación, pero sobre todo por la confianza y amistad que me brindaron.

A mi asesor externo Q.F.B. **Marisela del Rocío González Martínez** del Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Medicina de la UAC, unidad Torreón. y Laboratorio de la Clínica 71 del IMSS que supo darse tiempo para la revisión.

M.C. **Ramón Alfredo Delgado Gonzáles** y M.C **Ernesto Martínez Aranda**, muchas gracias por el tiempo que dedicaron.

*A todos ustedes GRACIAS por sus valiosas observaciones.*

A todos aquellos que hicieron más amena mi estancia durante este tiempo, mis amigos, Ing. **Hugo Ruiz**, que siempre estuvo cuando lo necesite; la familia Mendoza Rico (**Rodo y Rox**), a mi inseparable amigo y ahora paisanos Erick Chi y Patt; y sin olvidar a quien nos soportaba todos los días en prefectura, **Gil**.

Y a quienes por las circunstancias tengo poco tiempo de conocer pero lo suficiente para decirles *Gracias* Sra. **Mayela** –Doña Mayi- y Fam. Pérez Martínez (**Luis y Lili**) por su amistad y por el tiempo que me hospedaron en su hogar.

## DEDICATORIAS

A mis padres: **Elías Aguilar Moreno** y **Antonia Romero Hinojosa**, por que apesar de las adversidades siempre he contado con su apoyo y sus sabios consejos en todos los aspectos que pueda mencionar, por que con su ejemplo y dedicación han logrado que culmine mis sueños, pero sobretodo por el privilegio de poder recibir la mejor herencia que me pueden dar – Una carrera profesional-

**A mis hermanas: Erika**, por brindarme la oportunidad de ser tía; A tí **Diana** por que con tu consejos y regaños siempre has estado al pendiente de mí..... **Sandra** por que siempre me inspirabas con tu ejemplo que las cosas que uno se propone se pueden lograr. Y a mi hermanito **Elías** por que siempre a tenido una sonrisa y un abrazo para llenarme de alegría en cada momento y sin hacer menos a **Gil, Fanny y Nicol**, mis sobrinos.

**Gracias** a todos ustedes que han sido columnas para que yo pudiese cumplir este sueño..... *Pero sobre todo **por creer en mí.***

### *Los Quiero Mucho.*

A ti, mí querido esposo, **Mauro Granados** por que me has demostrado que puedo contar con tu apoyo en todo momento, **Te amo.**

# CONTENIDO

<b>RESUMEN.....</b>	<b>IV</b>
<b>1.- INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>2.- ANTECEDENTES.....</b>	<b>1</b>
<b>3.- CONCEPTO.....</b>	<b>3</b>
<b>4.- ETIOLOGÍA.....</b>	<b>3</b>
<b>4.1 CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA.....</b>	<b>4</b>
<b>4.2 MORFOLOGÍA DEL AGENTE ETIOLÓGICO.....</b>	<b>4</b>
4.2.1 MORFOLOGÍA COLONIAL.....	5
<b>4.3. CICLO DE VIDA.....</b>	<b>9</b>
<b>4.4 HABITAT.....</b>	<b>11</b>
<b>4.4.1. FACTOR SUELO.....</b>	<b>11</b>
4.4.2. CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS.....	12
4.4.3. FACTOR TEXTURA.....	13
<b>4.4.4 VARIABLES AMBIENTALES.....</b>	<b>14</b>
4.4.5 FACTOR TEMPERATURA.....	15
4.4.6 FACTOR AIRE.....	15
4.4.7 FACTOR HUMEDAD.....	16
<b>5.- MECANISMO DE INFECCIÓN.....</b>	<b>18</b>
<b>5.1. VÍA DE ENTRADA.....</b>	<b>18</b>
<b>6.- MECANISMOS DE PATOGENICIDAD.....</b>	<b>19</b>
<b>7.- PATOGENIA.....</b>	<b>21</b>
<b>8.- DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA.....</b>	<b>24</b>
8.1. EN MÉXICO SE DELIMITAN CUATRO ZONAS ENDÉMICAS.....	27
8.2 FAUNA EN ZONAS ENDÉMICAS.....	28
<b>9. POBLACIÓN EN RIESGO.....</b>	<b>29</b>
<b>10.- FORMAS CLÍNICAS.....</b>	<b>30</b>
10.1. COCCIDIOIDOMICOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC).....	32
10.2 SIGNOS CLÍNICOS DE LA ENFERMEDAD EN EL PERRO Y GATO.....	33

10.3. LESIONES DE LA ENFERMEDAD EN EL PERRO Y GATO. ....	34
10.4. LESIONES PULMONARES. ....	36
10.5. SITIOS COMUNES DE DISEMINACIÓN EN PERROS Y GATOS. ....	36
10.6 COCCIDIOIDOMICOSIS EN CABALLOS. ....	38
<b><u>11.- DIAGNÓSTICO.....</u></b>	<b><u>38</u></b>
<b>11.1 MÉTODOS DE LABORATORIO. ....</b>	<b>39</b>
11.1.2. SEROLOGÍA. ....	39
11.1.2.1 QUÍMICA SANGUÍNEA Y BIOMETRÍA HEMATICA. ....	40
11.1.3. DIAGNOSTICO. HISTOPATOLOGICO. ....	41
11.1.4. FROTIS DIRECTO. ....	42
11.1.5. CULTIVO. ....	42
11.1.6. PCR ....	43
11.1.7. INTRADERMORREACCIÓN. ....	44
11.1.8. RADIOLOGÍA. ....	44
<b>11.2. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....</b>	<b>45</b>
<b><u>12. TRATAMIENTO. ....</u></b>	<b><u>46</u></b>
<b><u>13. INMUNOLOGÍA. ....</u></b>	<b><u>48</u></b>
<b>13.1. CÉLULAS DETECTADAS EN LA INFECCIÓN. ....</b>	<b>49</b>
13.1.1. PAPEL DE LAS CÉLULAS DENDRÍTICAS. ....	49
13.1.2. TH1. ....	50
13.1.3. FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS “B”. ....	51
<b><u>14. VACUNA. ....</u></b>	<b><u>51</u></b>
<b><u>CONCLUSIONES.....</u></b>	<b><u>53</u></b>
<b><u>GLOSARIO.....</u></b>	<b><u>54</u></b>
<b><u>LITERATURA CITADA.....</u></b>	<b><u>56</u></b>

## INDICE DE FIGURAS

<i>Figura N° 1. Fase de Micelio Vegetativo. Recolección de un cultivo de 4 días. (Hung, et al., 2000).</i>	6
<i>Figura N° 2. Células parasitarias aisladas de un cultivo de 1.5 días.(Hung, et al., 2000).</i>	6
<i>Figura N° 3. Esférulas Segmentadas (3 Días) (Hung, et al., 2000).</i>	7
<i>Figura N° 4 Morfología colonial típica de Coccidioides spp (UNAM, 2006).</i>	7
<i>Figura N° 5. Ciclo De Vida de Coccidioides immitis. (Kirkland y Fierer, 1996).</i>	9
<i>Figura N° 6. Muestra secciones teñidas de esférulas que corresponden a las células parasitarias.</i>	10
<i>Figura N° 7 Representación esquemática del desarrollo de C. immitis (Hung, et al., 2001).</i>	11
<i>Figura N° 8 Clasificación Según El Tamaño De Partículas De La Tierra.</i>	14
<i>Figura N° 9 Respuesta a la infección coccidioidal.</i>	20
<i>Figura N° 10 Endosporulación de Esférulas (5 Días) (Hung, et al., 2000).</i>	22
<i>Figura N° 11 Zonas Endémicas (gris) De Coccidioides spp (Fisher, et al., 2007).</i>	25
<i>Figura N° 12. Mapa del estado de Piau en el noreste de Brasil, indica los condados donde los armadillos fueron capturados (Kelsen, et al., 2001).</i>	26
<i>Figura N° 13. Aislamiento de un Armadillo, Crecimiento micelial (macroscópico.) (Kelsen, et al., 2001).</i>	28
<i>Figura N° 14 Esférula de Coccidioides immitis dentro del bazo de un león montañés de California. Tinción de Schiff Ácida periódica. Barra de 5 20 μm (Adaska, 1999).</i>	35
<i>Figura N° 15 Lesión en piel de un perro que se le diagnostico Coccidioidomicosis.</i>	37

## RESUMEN

Las enfermedades micóticas tienen importancia en patología veterinaria debido al carácter zoonótico de la mayoría de estos procesos, a las pérdidas que provocan en animales de producción y a que pueden afectar a especies protegidas

La mayoría de los hongos potencialmente patógenos para el hombre y los animales son saprofitos, su aislamiento desde una lesión, no implica necesariamente que sean los responsables del proceso patológico, sino que debe de acompañarse de un estudio histopatológico que permita evidenciar la morfología de los elementos micóticos y su relación con las lesiones tisulares, que en ocasiones presentan un patrón típico para algunas especies.

La coccidioidomicosis es causada por *Coccidioides immitis* la infección suele ser pulmonar, cutánea o sistémica. El hongo es considerado como un patógeno primario en humanos y perros que es capaz de establecer infecciones inmunocompetentes en los hospederos.

En la mayoría de los casos, el agente *Coccidioides immitis* penetra por vía respiratoria; a partir del foco pulmonar primario y dependiendo del estado inmunológico del paciente, puede diseminarse a diversos órganos (sistema nervioso central, riñón, huesos, piel, etc.); en algunos pacientes desarrolla una enfermedad crónica e incluso causa la muerte

Las lesiones histológicas son de tipo piogranulomatoso y en ella los hongos suelen ser escasos, y consisten en esférulas de 20 a 200 micrómetros de diámetro que cuando maduran contienen numerosas endosporas de 2-5 micrómetros de diámetro y se evidencian bien con la tinción de hamatoxilina-eosina (HE).

## **1.- INTRODUCCIÓN.**

La Coccidioidomicosis es causada por el hongo dimórfico *Coccidioides immitis* (Hung, et al., 2000). El *C. immitis* crece de forma saprofítica en el suelo, es considerada altamente infecciosa pero no contagiosa (Sorensen, et al., 1999).

El *Coccidioides* tienen un ciclo de vida completo, el organismo habita en la tierra, pero si esta es removida el aire los transporta y pueden infectar a un hospedero por vía respiratoria cuando inhala las esporas del hongo (Talamantes, et al., 2007). El *Coccidioides* es un patógeno formidable, capaz de causar enfermedad en individuos sanos (Kirkland y Fierer, 1996). La enfermedad se presenta en diversas fases clínicas que son: infección inaparente, enfermedad respiratoria primaria (usualmente con resolución sencilla), enfermedad crónica pulmonar progresiva y diseminación extrapulmonar que puede ser aguda, crónica o progresiva. La gravedad varía considerablemente en cada categoría y depende en parte, de la dosis de artroconidias inhaladas, predisposición genética del hospedero y su estado inmunológico (Cox y Magee, 2004)

La Coccidioidomicosis ocurre en las regiones áridas del suroeste de los Estados Unidos, México y en varias áreas de Sudamérica y es más comúnmente conocida al público como Fiebre del Valle (Li, et al., 2001). La infección suele ser pulmonar, cutánea o sistémica (Peréz y Carrasco L., 2000).

## **2.- ANTECEDENTES**

La primera descripción de esta micosis en el mundo fue realizada en Argentina por Posadas en 1892. En la República Mexicana los primeros casos fueron publicados por Cicero y Perrín en 1932 (Sorensen, et al., 1999). En Brasil los primeros casos humanos se informaron entre 1978 y 1979, en pacientes que venían de los Estados, de Bahía y Piauí (Kelsen, et al., 2001). La enfermedad se reconoció primero a finales de 1800. Sin embargo, se ha encontrado evidencia de coccidioidomicosis sobre el esqueleto de un indio americano con 800 años de antigüedad (Sorensen, et al., 1999).

Con base a diversos estudios como los realizados en México por Madrid y González-Ochoa y en EUA por Dickson y Pappagianis, quienes analizaron las condiciones ecológicas de las áreas endémicas y establecieron mapas epidemiológicos, se demostró que la frecuencia de esta infección es elevada en los estados del sudoeste de EUA y norte de la República Mexicana. Estas áreas presentan clima semidesértico con tolvaneras frecuentes y suelos con elevadas concentraciones de sales de boro y sulfato de calcio, propicios para el desarrollo de *C. immitis* (Mondragon, *et al.*, 2005).

Durante muchos años fue conocido sólo un agente etiológico: *Coccidioides immitis*. Sin embargo, en 2002 Fisher *et al.*, basados en estudios de tipificación molecular y descripción fenotípica, demostraron la existencia de dos especies, determinando que el primer agente descrito, *C. immitis*, se distribuye principalmente en el Valle de California en EUA, mientras que en el resto de EUA, México, Centro y Sudamérica existe otra especie denominada actualmente *C. posadasii* (Mondragon, *et al.*, 2005).

En la República Mexicana, la enfermedad no es de reporte obligatorio; por tal motivo, se desconoce el número de casos y no se tienen datos precisos de las características epidemiológicas de la infección. En el estado de Nuevo León, González-Benavides publicó una revisión de 150 casos diagnosticados entre 1978 y 1988; la mayoría de ellos eran formas subclínicas y no se estableció el diagnóstico cuando la micosis se localizaba a nivel pulmonar. Considerando que la frecuencia de diseminación extrapulmonar se presenta entre el 5 y 10% de los individuos infectados, la casuística referida indica una elevada incidencia de infecciones en las zonas endémicas. Diversas investigaciones han demostrado que la coccidioidomicosis pulmonar con frecuencia es confundida con tuberculosis, ocasionando que los pacientes presenten cuadros de muy larga duración por recibir tratamientos inadecuados. Desde hace años se sostiene que casos erróneamente diagnosticados como tuberculosis pulmonar y que no respondieron al tratamiento antifímico, eran en realidad enfermos con micosis sistémicas, incluyendo casos de coccidioidomicosis (Mondragon, *et al.*, 2005).

### 3.- CONCEPTO.

La coccidioidomicosis (Enfermedad de Posadas, Fiebre del Valle de San Joaquín) es una micosis profunda, causada por *Coccidioides immitis* y la recién propuesta especie filogenética, *C. posadasii* (Cox y Magee, 2004; Reichard, *et al.*, 2000).

Coccidioidomicosis es una enfermedad infecciosa endémica en el oeste de los desiertos de Norteamérica, causados por el ascomiceto dimórfico *Coccidioides spp.*, (Baptista, *et al.*, 2007; Li, *et al.*, 2001).

La coccidioidomicosis generalmente es moderada, igualmente la enfermedad respiratoria, causada por el hongo dimórfico *Coccidioides immitis*. La enfermedad raramente es aguda, crónica o generalizada (López, *et al.*, 2004; Sekhon, *et al.*, 1991).

### 4.- ETIOLOGÍA

Es causada por dos especies casi idénticas, *Coccidioides immitis* y *C. posadasii*, genéricamente se refiere a la especie California y No California respectivamente (Richard y Laniado, 2005).

El hongo es considerado como un patógeno primario en humanos y perros que es capaz de establecer infecciones en hospederos inmunocompetentes (Abuodeh, *et al.*, 2000). La fase saprófita de *C. immitis* se encuentra en suelos alcalinos en las regiones del suroeste de los Estados Unidos en zonas desérticas (Reichard, *et al.*, 2000).

*Coccidioides immitis* crece en suelo desérticos (Kirkland, *et al.*, 1998). Se estima que el 75% de las personas que viven en zonas altamente endémicas están infectadas con el hongo (Fierer, *et al.*, 1998).

*Coccidioides* es un hongo patógeno respiratorio, en humanos puede causar la enfermedad en individuos inmunocompetentes e inmunosuprimidos, caracterizado por un ciclo parasitario que es único entre hongos médicamente importantes que causan micosis sistémicas (Hung, *et al.*, 2007).

#### **4.1 Clasificación Taxonómica.**

*Coccidioides* es un ascomiceto, haploide, clasificado en la familia *Onygenaceae* (orden *Onygenales*) (Cox y Magee, 2004). Hasta hace algún tiempo, *C. immitis* era considerado el único agente etiológico de la coccidioidomicosis, sin embargo, por el análisis filogenético utilizando el polimorfismo de genes y microsatélites han mostrado la existencia de dos ramas genéticamente diferentes, la rama California y la No-California, para la rama California corresponde la especie *C. immitis* y para la No-California, la especie *C. posadasii* (Richard y Laniado, 2005).

No obstante, recientes estudios moleculares basados en el ARN ribosomal 18S han revelado que *C. immitis* pertenece al phylum *Ascomycotina*, orden *Onygenales*, lo que indica que debe tener un teleomorfo correspondiente a un ascocarpo (estructura sexuada en forma de saco o canasta) que posee *asca* (esporas sexuadas encerradas en el ascocarpo). Estudios filogenéticos recientes han permitido definir las dos especies dentro del género *Coccidioides*, *C. immitis* y *C. posadasii*. La primera especie se encuentra en las áreas endémicas de Norte y Centro América, mientras que la segunda, originaria de Texas, emigró a América Latina (Restrepo, 2006).

#### **4.2 Morfología Del Agente Etiológico.**

El patólogo puede observar a los hongos con dos morfologías básicas, con una disposición tubular o hifas (multicelular) y una segunda de forma redondeada u oval que correspondería con las esporas o conidios (unicelular). Estas formas, a

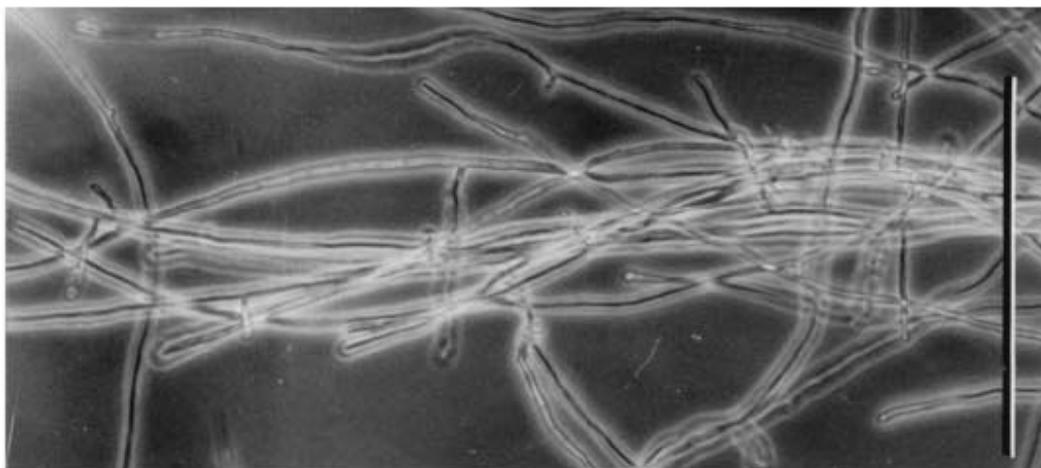
su vez, pueden ser pigmentadas o no. Conocidos los cambios tisulares que se producen en los tejidos y las diferentes morfologías, podemos pasar a clasificarlos. En relación a estas características, el patólogo puede identificar y diagnosticar infecciones por hongos pertenecientes a alguno de estos cuatro grupos: dimorfos, patógenos clásicos, patógenos oportunistas emergentes y otros (Mayayo, 2004).

*Coccidioides* es un hongo dimórfico que tanto en el suelo como en cultivos a temperatura ambiente, y aun a 37°C bajo condiciones normales de laboratorio, se desarrolla como un moho mientras que en los tejidos y bajo condiciones especiales de cultivo (medios líquidos a 40°C), da lugar a las estructuras llamadas esférulas (Restrepo, 2006).

#### **4.2.1 Morfología Colonial.**

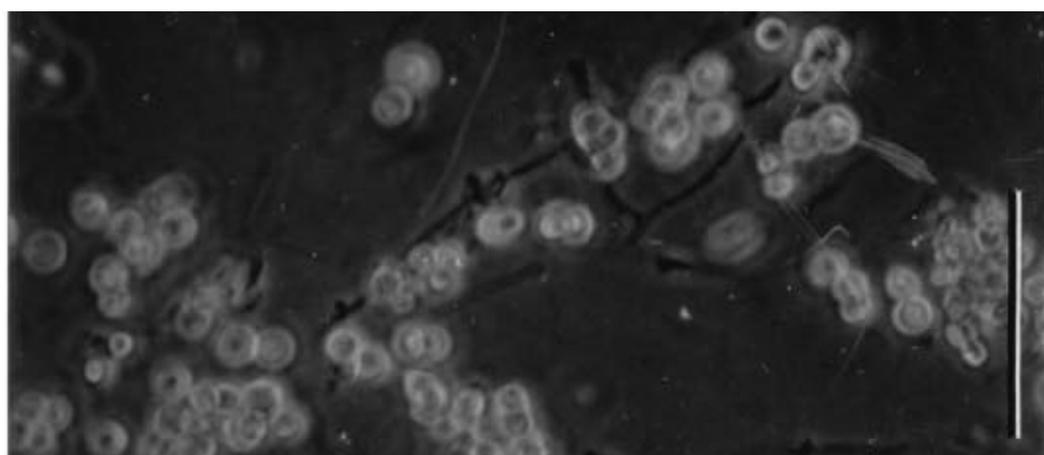
El moho crece con rapidez (3-5 días) y produce colonias algodonosas, las que desarrollan elementos tubulares, o hifas, provistas de septos que limitan y dan lugar a estructuras cilíndricas pequeñas (2-4,5  $\mu\text{m}$ ), las artroconidias, que son livianas y altamente infecciosas (Restrepo, 2006).

Tiene una fase micelial saprobia (infectante) (Fig. No.1) caracterizada por micelio que produce artroconidios con desarrollo enterotático y una fase parasitaria, caracterizada por esférulas que contienen endosporas (Sekhon, *et al.*, 1991). Los artroconidios, cada uno, con al menos dos núcleos, son derivados por la desarticulación de la hifa septada. Este proceso involucra eventos secuenciales y coordinados: hay un arresto del crecimiento apical, una septación progresiva de la hifa, condensación del citoplasma en ciertos compartimientos de la hifa, autólisis de células adyacentes y síntesis de pared celular. Dependiendo de la cepa, los artroconidios tienen una forma típica de “barril” que miden de 2.5-4  $\mu\text{m}$  de diámetro y 3-6  $\mu\text{m}$  de largo y así ser lo bastante pequeños para alcanzar los alvéolos pulmonares al ser inhalados (Cox y Magee, 2004).



**Figura N° 1. Fase de Micelio Vegetativo. Recolección de un cultivo de 4 días. (Hung, et al., 2000)**

Las esférulas maduras (Fig. No. 2 y 3). alcanzan un tamaño de 30-60  $\mu\text{m}$ , y pueden contener de 200-300 endosporas, las cuales miden de 2-4 $\mu\text{m}$  de diámetro (López, *et al.*, 2004) Existe una gran variabilidad en su morfología colonial, pero muchos aislamientos pueden producir, en un periodo de 3-5 días de incubación, colonias planas, membranosas, de color blancogrisáceo (Figura No.4). Sin embargo, existen estructuras parasitarias atípicas, como hifas septadas de longitud variable o hifas septadas ramificadas, artroconidios en forma de “barril” y pequeñas cadenas de célula ovals o redondas (Restrepo, 2006).



**Figura N° 2. Células parasitarias aisladas de un cultivo de 1.5 días.(Hung, *et al.*, 2000)**

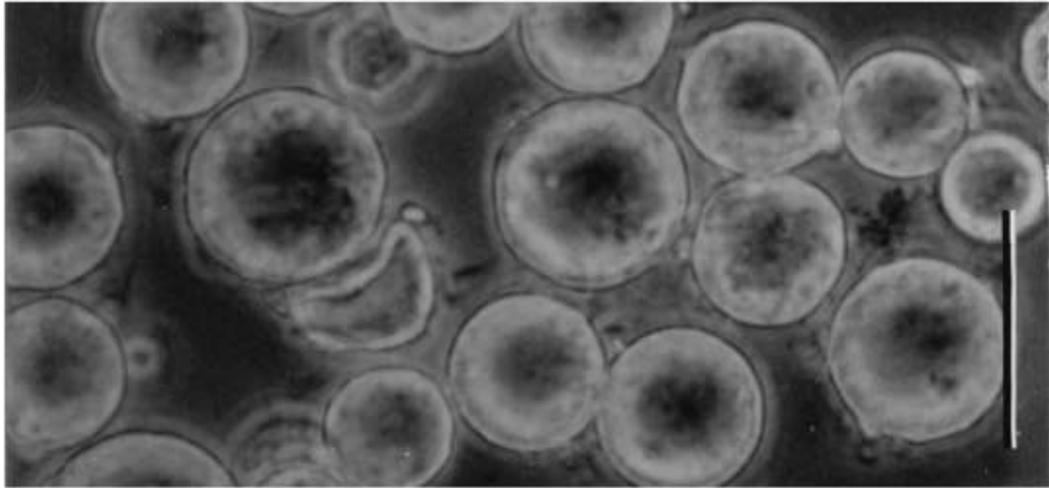


Figura N° 3. Esférulas Segmentadas (3 Días) (Hung, *et al.*, 2000)

Las fases saprófitas y parasitarias se han considerado como haploides. Aunque estas no han sido plenamente confirmadas. No se reproducen sexualmente. La morfogenesis de la fase asexual parasitaria de *C. immitis* es diferente de cualquier otro hongo patógeno para el humano. El ciclo parasitario se puede reproducir *in vitro* y es iniciado por la conversión del artroconidia cilíndrico en una célula redonda de varios núcleos (esférula) (Reichard, *et al.*, 2000)

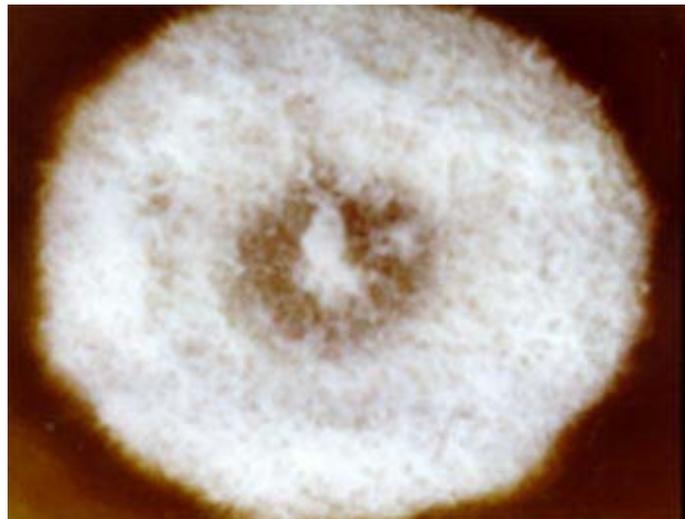


Figura N° 4 Morfología colonial típica de *Coccidioides spp* (UNAM, 2006).

En los cultivos especiales a 40°C, el moho empieza a desarrollar su ciclo parasitario cuando las artroconidias adoptan una forma redondeada, aumentan de tamaño y su pared celular se hace más gruesa; internamente, en el citoplasma, ocurren particiones sucesivas de los núcleos, este proceso culmina con la producción de un gran número -hasta 800- de ellas. La esférula termina por romperse, liberando su contenido. Al quedar libres, las endosporas conservan el potencial para convertirse en una nueva esférula. En los tejidos del hospedero también se encuentran las esférulas, cuyo tamaño oscila entre 20 y 60  $\mu\text{m}$ , y contienen endosporas más pequeñas (2-5  $\mu\text{m}$ ) y en gran número (Restrepo, 2006).

El *Coccidioides immitis* forma, en los medios sólidos de cultivos, un micelio vegetativo y otro de fructificación. El primero es aéreo, superficial o rampante y sumergido o profundo. El micelio de fructificación se forma como ramas fértiles del micelio aéreo (Negroni, *et al.*, 1974).

El micelio vegetativo es poco tabicado y de un diámetro muy irregular oscilando de 1.4 a 5 mm se presenta en ocasiones acintado. Ofrece las siguientes formaciones especiales: clamidosporos intercalares o terminales de un diámetro medio de 8  $\mu\text{m}$  micelio en raqueta, apresorios, funiculos, anastomosis vegetativas y esclerotes rudimentarios de 1 a 2 mm. de diámetro (Negroni, *et al.*, 1974).

El micelio de fructificación comienza con la delimitación de una proconidia simple o ramificada que deja, en ocasiones, un pedículo de longitud variable a modo de esporóforo. La proconidia se tabica en sentido basipeto originando una serie de células rectangulares que se diferencian en célula fértil y otra estéril o abortiva. La célula apical es siempre fértil. La célula fértil es una endospora que mide en término medio  $4 \times 3.5 \mu\text{m}$  y queda libre por la ruptura de las paredes de la hifa a nivel de las células abortivas que funcionan como separadores (Negroni, *et al.*, 1974).

### 4.3. Ciclo de Vida.

Cuando hay disrupción mecánica por el viento, lluvia u otro medio físico, una porción de la hifa (artroconidia) se rompe y es inhalada por un hospedero apropiado (Jiang, *et al.*, 1999) (Figura No. 5), que pueden ser humanos, perros, gatos, ciervos, caballos y otros animales domésticos (Kirkland y Fierer, 1996).

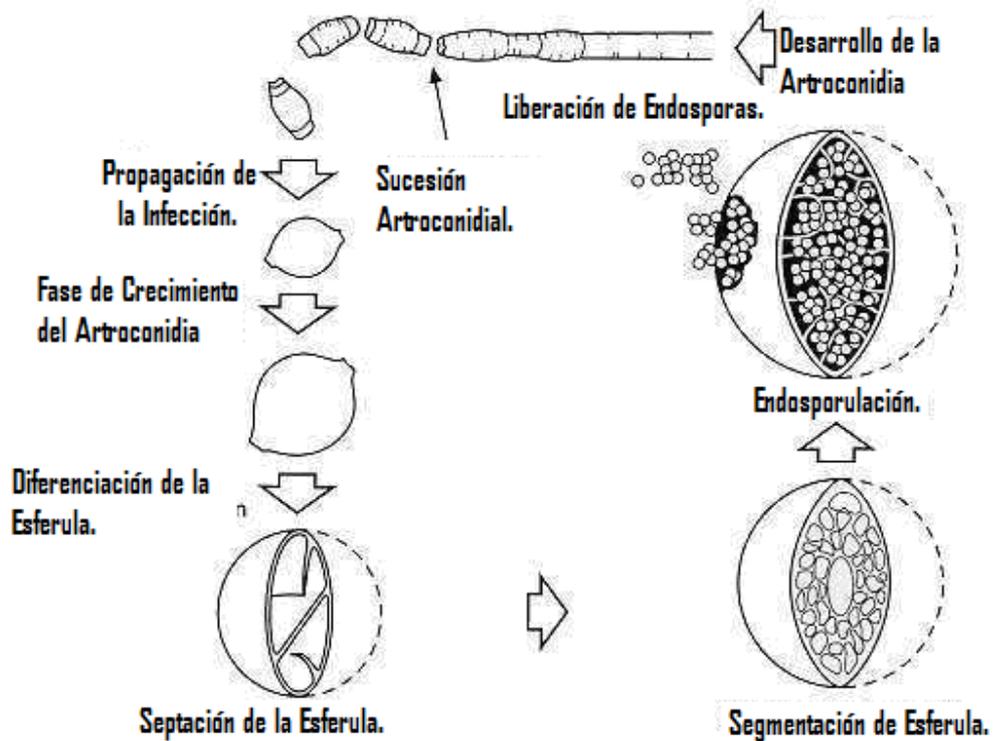
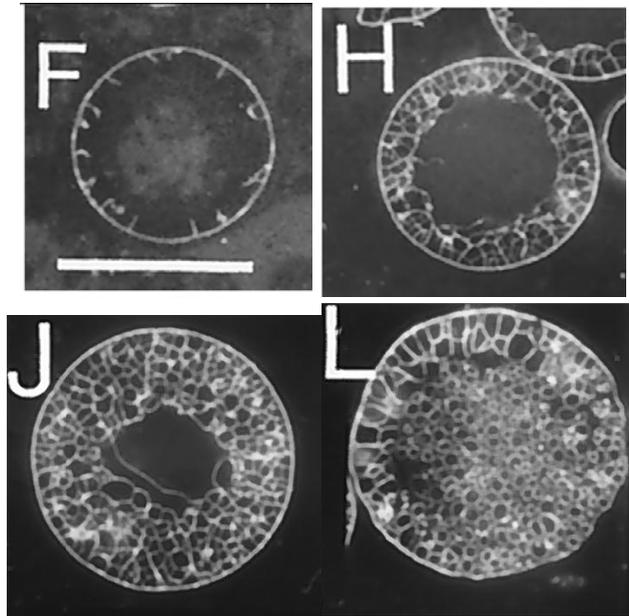


Figura N° 5. Ciclo De Vida de *Coccidioides immitis*. (Kirkland y Fierer, 1996).

La transmisión zootica, sin embargo, no se ha visto. Debido a su pequeño tamaño (~5  $\mu$ m), la Artroconidia puede transgredir la barrera mucociliar. Dentro del pulmón, el organismo cambia a la fase parasitaria, la esférula. El espectro del tamaño de las esférulas es de 20 a 100  $\mu$ m, tiene una doble pared delgada y están llenas con endosporas (Figura No. 6). La ruptura de las esférulas libera las endosporas y propaga la infección (Figura No. 7). La respuesta inmune del hospedero es primero linfocítica e histiocítica, aunque la ruptura de las esférulas induce una respuesta neutrofílica transitoria. La respuesta tisular puede ser

granulomatosa, supurativa o más frecuentemente una combinación de las dos (López, *et al.*, 2004).



**Figura N° 6. Muestra secciones teñidas de esférulas que corresponden a las células parasitarias.**  
Se deriva de cultivos de la fase parasitaria inoculadas con artroconidias e incubadas a 16, 24, 36, 72, 84, 96, 120, y 132 hrs., respectivamente. Las Barras representan 20  $\mu\text{m}$  (Hung, *et al.*, 2001)

La fase Saprofítica del ciclo ocurre en suelos secos y alcalinos del sudoeste de los Estados Unidos (Delgado, *et al.*, 2003). Bajo condiciones de lluvia muy ligera, la micela septada crece en cadena. Cuando se seca el ambiente, una que otra célula se seca y se vuelve frágil aun cuando la célula interviene desarrollando una pared gruesa resistente al medio ambiente. Cuando el suelo es removido los fragmentos se rompen en artroconidia (3  $\mu\text{m}$  diámetro) llevadas en el polvo (Shubitz y Dial, 2005).

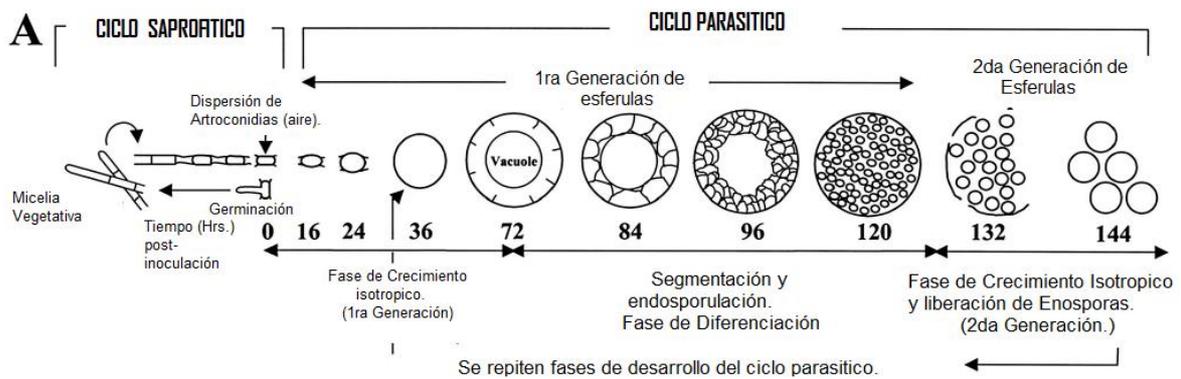


Figura N° 7 Representación esquemática del desarrollo de *C. immitis* (Hung, *et al.*, 2001).

#### 4.4 Habitat.

Los factores clave incluyen; la cantidad y tiempo de lluvia y la humedad disponible, la humedad de la tierra, la temperatura de la tierra, la textura de la tierra, la alcalinidad, la salinidad, contenido orgánico de la tierra, el grado de exposición a la luz solar y luz ultravioleta, y competencia con otros microorganismos o especies de la planta o ambos. Otros factores que pueden ser importantes son la presencia de tierras derivada de piedras sedimentarias marinas, la presencia de boratos, la química del suelo (conductividad eléctrica salinidad, aniones seleccionados, pH), la presencia de restos de indios, tipos de vegetación y presencia de madrigueras de roedores (Fisher, *et al.*, 2007).

##### 4.4.1. Factor Suelo.

La tierra es uno de los sistemas naturales más complejo conocido, ya que involucra una amplia gama de factores físicos, químicos, y procesos biológicos operando y actuando recíprocamente entre sí en un inmenso rango de escalas temporales y de espacio (Fisher, *et al.*, 2007).

En las tierras áridas, como en otros ecosistemas, la biomasa microbiana esta dominada normalmente por hongos. Del 1.5 millones de especies fúngicas

que se estima existen mundialmente, más de 288 especies fúngicas se han descrito en 87 grupos pertenecientes a las tierras áridas de Norte América y más recientemente, la diversidad microbiana más alta se ha demostrado en el ambiente del desierto. El paradigma generalmente aceptado es que la tierra es un hábitat natural para el hongo (Baptista, *et al.*, 2007).

El hábitat de *C. immitis* es el suelo (Restrepo, 2006), en tierras áridas de los desiertos norteamericanos y proporciona la base metodológica para caracterizar el nicho ecológico comprendido por *Coccidioides spp* (Baptista, *et al.*, 2007) como fuera demostrado por Stewart y Meyer (1932) quienes lo aislaron por primera vez de este tipo de substrato, en las inmediaciones de una vivienda en la cual había ocurrido un brote de coccidioidomicosis (Restrepo, 2006).

En general, los suelos alcalinos en áreas endémicas tienen niveles ricos de nutrientes esenciales como hierro, calcio y magnesio. No obstante, hay evidencia, que este hongo dimórfico puede crecer en varios tipos de suelo desértico y tiene alta tolerancia para los pH bajos y las temperaturas extremas de las zonas áridas (Baptista, *et al.*, 2007).

La tolerancia de *Coccidioides* a las tensiones ambientales como tierras alcalinas y temperaturas altas, junto con el hecho que normalmente es un competidor pobre entre otros microorganismos encontrados en las muestras de la tierra de las zonas endémicas. Además, la alta salinidad de la tierra parece jugar un papel importante en la supresión del desarrollo de antagonistas de *Coccidioides* (Baptista, *et al.*, 2007).

#### **4.4.2. Características Químicas.**

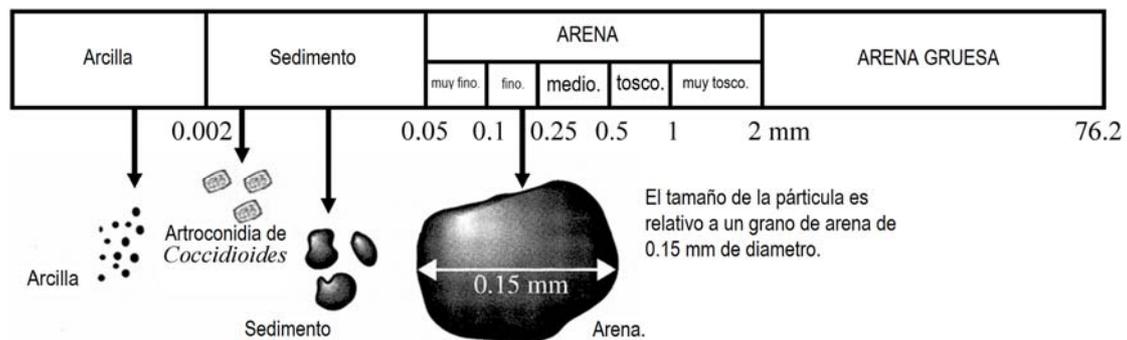
El carbono y el nitrógeno son requeridos para el crecimiento fúngico derivados de la materia orgánica contenida en la tierra. La distribución de materia orgánica (controlada en gran parte por la vegetación) dentro de las áreas endémicas del sudoeste de los Estados Unidos en las áreas del desierto o abundante en la sabana del mediterráneo y las colinas arboladas (Fisher, *et al.*, 2007).

El valor alto de nitrato del suelo que resguarda el calor sofocante es probablemente debido a la utilización frecuente del área por los pájaros. El fluoruro y cloruro no son notables en cualquiera de los sitios. (Fisher, *et al.*, 2007)

Muchos investigadores han sugerido que la materia orgánica enriquece la tierra proporcionando un medio conveniente para el desarrollo de especies de hongos patógeno diferentes (Fisher, *et al.*, 2007) y recientemente, algunos estudios proporcionaron evidencia de condiciones micro climáticas para hongos con crecimiento asociado roedores. Muchos estudios han confirmado que las esférulas y endosporas protegidos por fluidos biológicos sobreviven por largos períodos de tiempo en estas condiciones. No obstante, hasta ahora, esta teoría no podría demostrarse debido a la eficacia del pobre aislamiento en el extenso muestreo (Baptista, *et al.*, 2007). Salinidades altas pueden reducir la competencia de otros microorganismos, temperaturas altas también pueden reducir un gran número de bacterias reduciendo la competencia, y las concentraciones altas de borato de sodio pueden ser antisépticas para algunos microorganismos del suelo pero no para *Coccidioides*.(Fisher, *et al.*, 2007).

#### **4.4.3. Factor Textura.**

Las tierras con una alta cantidad de arena clasificada según el tamaño del material tienen la capacidad de retener relativamente poca agua, son más susceptibles a la erosión por viento, y a menudo probablemente se agrega (Figura No. 8). Estudios mineralógicos, clasifican a la arena según el tamaño del material en la mayoría de las tierras está compuesta principalmente de cuarzo con menor cantidad (1 o 2%) de otros minerales como silicato. El Cuarzo ( $\text{SiO}_2$ ) es químicamente, muy inerte, como tal, su predominio en las tierras arenosas puede hacerlo menos favorable para las colonias microbianas permanentes, dado su pobre estado nutritivo (Fisher, *et al.*, 2007).



**Figura N° 8 Clasificación Según El Tamaño De Partículas De La Tierra.**

Note el tamaño relativo de la arthroconidia de *Coccidioides* comparado con la arena, el sedimento, y las partículas de arcilla (Fisher, *et al.*, 2007).

#### 4.4.4 Variables Ambientales.

En la coccidioidomicosis tienen importancia ciertas variables ambientales, tales como la duración de la época de sequía, el momento en que llegan las lluvias y su intensidad al finalizar tal época. Se conoce que estos factores climatológicos inciden en la extensión y densidad del hongo en el suelo ya que durante los meses de verano y debido al excesivo calor, a veces superior a 38 °C., aquel no sobrevive en las capas superficiales del suelo desértico pero sí logra hacerlo en el subsuelo donde la temperatura es más fría y el substrato más rico en nutrientes. Se ha señalado también que una cierta humedad, como la ofrecida por las escasas colecciones de agua existentes en zonas desérticas, acelera el crecimiento del hongo y la fragmentación de sus hifas en las propágulas<sup>1</sup> infecciosas, las arthroconidias, las cuales son dispersadas por el aire, Por lo anterior, la mayor incidencia suele presentarse durante el verano y el otoño, si éste es seco y polvoriento e, igualmente, es mayor cuando después de un invierno lluvioso llegan épocas de sequía (Restrepo, 2006).

En 1957, Maddy señaló la correlación existente entre la distribución de *C. immitis* en la naturaleza y la zona biológica correspondiente a la Sonora Inferior (Lower Sonoran Life Zone), caracterizada por suelos arenosos o gredosos y alcalinos; altitud baja (menos de 800 msnm), climas áridos o semi-áridos con

<sup>1</sup> Cualquiera de varias porciones normalmente vegetativas de una planta, como un brote u otro vástago que la ayuda en la dispersión de las especies y de que un nuevo individuo puede desarrollar.

precipitación anual no mayor de 600 mm, veranos calientes (26-38°C) e inviernos suaves (4-12°C), con escasas heladas. La salinidad es, igualmente, un factor de importancia. La vegetación es predominantemente xerófila y está constituida por cactáceas, plantas espinosas, arbustos bajos y leñosos. En la Sonora Inferior, predomina la planta *Larrea tridentata*, conocida como arbusto de creosota en los Estados Unidos y como gobernadora o chaparral en Colombia (Restrepo, 2006).

#### **4.4.5 Factor Temperatura.**

El régimen de temperatura es:

1.- > 55 °C letal en un tiempo relativamente corto (horas o días, más cortos con humedad baja).

2.- 40 - 55 °C limitado un poco a temperaturas más altas (especialmente bajo condicione secas).

3.- 20 -30 °C rango de temperatura optimo para su crecimiento.

4.- 5 - 20 °C crecimiento marginal adecuado a bajas temperaturas en este rango.

5.- 0-5°C principalmente inactivo pero los arthroconidia aun son viables.

6.- < 0 °C inactivo pero viable y capaz de crecer con incrementos de temperaturas; posiblemente letal si es expuesto varias veces a congelación y descongelación (Fisher, *et al.*, 2007).

#### **4.4.6 Factor Aire.**

*C. immitis* fue también aislado del aire en una región endémica (Campo Roberts, California), lo que demuestra que el transporte de las partículas infecciosas se hace también por vía aérea (Restrepo, 2006).

*C. immitis* crece en el suelo bajo la forma de filamentos que, con el tiempo, da lugar a las arthroconidias infecciosas; éstas son removidas por corrientes de aire e inhaladas por el hombre y los animales (Restrepo, 2006). La comprobación de lo anterior se dio en una de las primeras epidemias, ocurrida en 1941, durante el

entrenamiento de tropas norteamericanas en Campo Gardner, condado de Kern, California, en un momento en el que el polvo contaminado con esporas se acumulaba por doquier y era llevado por corrientes de aire cuya fuerza las convirtió en una verdadera tormenta de aire (wind storm). Se presentaron entonces, cientos de casos nuevos de coccidioidomicosis entre los soldados, muchos de los cuales por proceder de zonas no endémicas, desarrollaron enfermedad diseminada (Crum-Cianflone, 2007). A partir de entonces, se han informado regular y frecuentemente brotes y epidemias de coccidioidomicosis, ligadas a actividades humanas creadoras de aerosol, tornados y hasta a terremotos (Restrepo, 2006).

#### **4.4.7 Factor Humedad.**

Varias hipótesis han propuesto que la humedad de la lluvia contribuye a la realización del ciclo de vida de *Coccidioides*. Esto puede deducir el hecho que la mayoría de los miembros del reino fungí son homohídricos (requiere humedad considerable para su homeostasis), es decir, el nivel de agua dentro de la célula depende directamente de la humedad del substrato circundante (Baptista, *et al.*, 2007).

El agua para el crecimiento de *Coccidioides* puede ser proporcionada por arroyos permanentes o intermitentes, pero que fluyen a través de las áreas endémicas. Los numerosos sitios de crecimiento para *Coccidioides* son dentro de, o en los márgenes de áreas de depósitos adyacentes a arroyos. (Fisher, *et al.*, 2007)

Se sugiere que los requisitos de agua para el crecimiento de *Coccidioides* en tierras naturales puedan ser proporcionados relativamente (suelo) por humedad entre 56 y 90 % durante varias semanas (Fisher, *et al.*, 2007).

Esa artroconidia seca (esporas de *Coccidioides*) sobrevive durante seis meses a temperaturas entre 15 y 37° C y a las humedades relativas (controladas por el laboratorio) mayor al 10 por ciento y tan alto como 95 por ciento. También

mencionan que a una humedad de 10% y una temperatura de 37° C había una pérdida significativa de viabilidad. que al elevar la humedad de la tierra (la humedad del aire dentro del espacios de los poros no llenados de agua) por las siguientes tormentas pueden alcanzar el óptimo crecimiento de *Coccidioides*. Es importante señalar que debido a las conexiones restrictivas entre el poro de la tierra, la humedad de la tierra no pueden equilibrarse a menudo con la humedad atmosférica. (Fisher, *et al.*, 2007)

Se creen que esta correlación entre la medición de lluvia y el índice del porcentaje de Coccidioidomicosis también puede relacionarse con las proporciones de la dinámica de mamíferos pequeños y las comunidades (Baptista, *et al.*, 2007).

El desierto hace prosperar más semillas, la fuente principal de nutrientes para muchas especies pequeñas de mamíferos, incluso algunos probablemente relacionados con la enfermedad. Este fenómeno en los cambios de estructura y composición de la población de ratones con qué finalmente se puede producir un enriquecimiento de la tierra en forma de excreta o escombros orgánicas de los cadáveres de generaciones sucesivas de ratones. Esta teoría se apoya por recientes resultados del bioclima que mostró un aumento en el número de casos informados en California durante los 2-3 años de lluvias inusuales seguido de un período de sequedad (Baptista, *et al.*, 2007).

En resumen, el suelo de zonas semidesérticas, arcillosos, arenosos y secos (ricos en boro y calcio), altamente alcalinos, donde el hongo sobrevive a temperatura de hasta 54°C. Estas zonas están caracterizadas por plantas tales como, el mezquite, palo verde y yucas.

## **5.- MECANISMO DE INFECCIÓN.**

### **5.1. Vía de Entrada**

En la mayoría de los casos, el agente *Coccidioides immitis* penetra por vía respiratoria (Barker, *et al.*, 2007; Cox y Magee, 2004), inhalación de esporas secas transportadas por aire (Reichard, *et al.*, 2000); a partir del foco pulmonar primario y dependiendo del estado inmunológico del paciente (Mondragon, *et al.*, 2005), tiende a la curación espontánea y si persiste puede diseminarse a piel, tejido celular subcutáneo, linfáticos, huesos, articulaciones, vísceras y sistema nervioso central (Hung, *et al.*, 2007), en algunos pacientes desarrolla una enfermedad crónica e incluso causa la muerte (Mondragon, *et al.*, 2005).

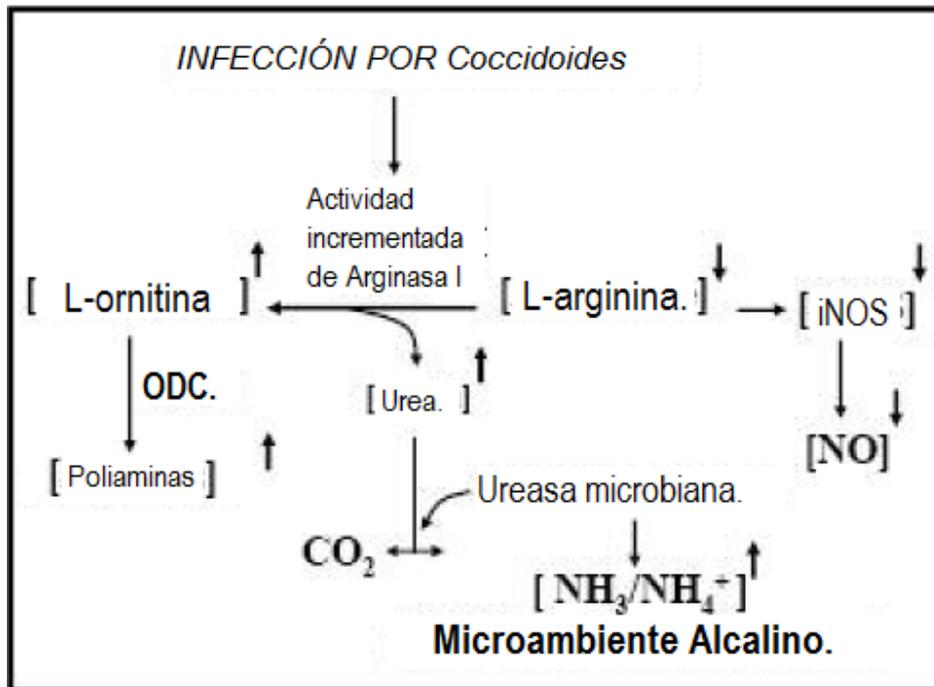
Se ha estimado que la inhalación de algunas 10 esporas de artroconidias pueden ser suficientes para causar la enfermedad, y por consiguiente, *Coccidioides spp.* es considerado un arma biológica potencial y es actualmente incluido en la lista de selección de agentes publicada por el Centros de Control de Enfermedades (CDC) (Binnicker, *et al.*, 2007).

Los hospederos adquieren la infección por inhalación de artroconidios (endosporas que son transportadas por el aire), los cuales son dispersadas cuando hay disturbios en el suelo. En el hospedero, se convierten en esférulas, las cuales contienen gran cantidad de endosporas y cada una de éstas, es capaz de dar origen a otra esférula, manteniéndose de esta manera en el hospedador o hasta ser eliminadas (Li, *et al.*, 2001). La coccidioidomicosis también puede ser adquirida por vía percutánea, aunque en el menor de los casos y muchos de éstos se presentan en el personal de laboratorio que trabaja con el patógeno, donde de manera accidental hay inoculación hipodérmica con material contaminado (Shubitz y Dial, 2005).

El resultado usual de la inyección directa es un granuloma localizado que es el mismo que en casos en que el resultado de la inoculación fue observada y documentada (Shubitz y Dial, 2005).

## 6.- MECANISMOS DE PATOGENICIDAD.

Se describen tres mecanismos por los cuales el patógeno sobrevive en el ambiente hostil del hospedero: **1.-**La producción de un esférula dominante en glicoproteína de la pared exterior (SOWgp) que modula la respuesta inmune del hospedero dando como resultado una inmunidad mediada por células que compromete a la infección coccidioidal, **2.-** El vaciamiento de SOWgp que presenta la superficie de las endosporas que previene el reconocimiento del patógeno por el hospedero cuando las células fúngicas son muy vulnerables a las defensas fagocíticas y **3.-** La inducción de producción elevada arginasa 1 del hospedero y ureasa coccidioidal que contribuyen al daño del tejido en los sitios de infección. La Arginasa I compite con la inducción de la síntesis del óxido nítrico (iNOS) en los macrófagos por el sustrato común L- Arginina y por eso reduce la producción del óxido nítrico (ON) e incrementa la síntesis de urea y ornitina por el hospedero (Figura No. 9). L-ornitina derivada del hospedero puede promover el crecimiento y proliferación del patógeno proporcionando una reserva de monoamino que podría elevarse y ser utilizado para la síntesis de poliamida por las vías metabólicas de las células parasitarias (Hung, *et al.*, 2007).



**Figura N° 9 Respuesta a la infección coccidioidal.**

Resumen de la regulación de expresión del gen que ocurre en murina de los macrófagos en la respuesta a la infección coccidioidal. El nivel elevado de la expresión de arginasa I produce aumento de la síntesis de poliamina, alcalinización del microentorno y disminuye la producción NO. Estos eventos metabólicos facilitan el crecimiento del *Coccidioides* en el ambiente hostil de Hospedero (Hung, *et al.*, 2007).

Los artroconidios al penetrar en el hospedador se convierten en esférulas, las cuales poseen una matriz fibrilar extracelular que impide su contacto físico con los PMN, además, se ha reportado que una glicoproteína, obtenida de una fracción de pared celular externa (SOW, pared celular externa) de *C. immitis*, funciona como adhesina hacia glicoproteínas de matriz extracelular (laminina>fibronectina>colágena) y actúa como un posible factor de virulencia (Hung, *et al.*, 2007). Por otro lado, se ha mostrado que en fase de esférula, *Coccidioides* libera amonio con un incremento concomitante en el pH del medio de cultivo, el cual puede ser resultado de la hidrólisis de urea. Se ha especulado que el aumento en la producción de amonio por endosporas, en un medio ácido, puede estar relacionado a su capacidad para sobrevivir dentro del fagolisosoma. También, se ha planteado la participación de una ureasa en la patogenicidad del hongo, con base en que, cuando el hongo coloniza el tejido, da como resultado la

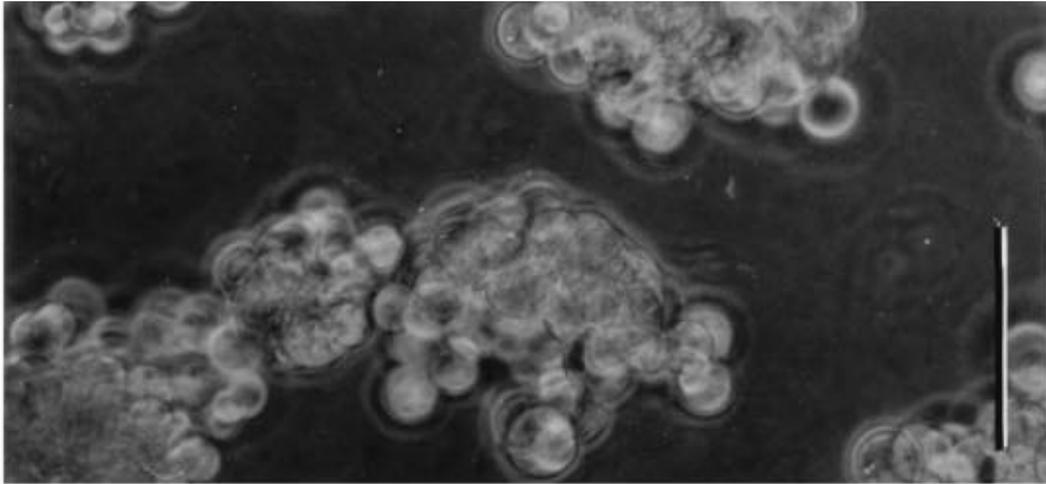
formación de abscesos con un pH alcalino, el cual puede comprometer la defensa del hospedero.

Se ha demostrado que altas concentraciones de *Coccidioides*, -en el hospedero- produce urea en los sitios de infección en presencia de la ureasa producida y liberada por el patógeno, como consecuencia de la secreción de amoníaco contribuye a la alcalinización del área específica. Ellos proponen que ese amoníaco y la actividad enzimática de la ureasa liberada por las esférulas durante el ciclo parasitario de *Coccidioides* exacerbaban la severidad de la infección coccidioidal, contribuyendo a una respuesta inmune compuesta por infección y daño de tejido del hospedero en los focos de infección (Hung, *et al.*, 2007).

## **7.- PATOGENIA.**

La Coccidioidomicosis es causada por el hongo dimorfo *Coccidioides immitis*. El *C. immitis* crece de forma saprófita en el suelo. Las artroconidias infecciosas se forman adentro de las hifas y comienzan a ser transportadas, como resultado del levantamiento de los suelos arenosos (Sorensen, *et al.*, 1999). Los períodos de lluvia causan el crecimiento de los hongos, posteriormente las esporas son inhaladas por personas, perros, y caballos (al parecer los gatos son más resistentes) y frecuentemente causan la enfermedad (Rubensohn y Stack, 2003).

Después de la inhalación, se transforma la artroconidia en esférulas en endosporulación (Figura No. 10) que pueden contener cientos o miles de endosporas. Después de la maduración hay ruptura de las esférulas, hay liberación de endosporas, que después hay formación de nuevas esférulas (Sorensen, *et al.*, 1999).



**Figura N° 10 Endosporulación de Esférulas (5 Días) (Hung, *et al.*, 2000)**

Las diminutas esporas ( $2 \times 4 \mu\text{m}$ ) se convierten en células redondas multinucleadas (esférulas). Dentro de los pulmones del hospedero sufre un crecimiento isotrópico para formar las células parasitarias grandes ( $60 \text{ a} > 100 \mu\text{m}$  en el diámetro). Por último sufre un proceso complicado de crecimiento de la pared y división citoplasmática para formar y liberar una multitud de endosporas ( $4\text{-}10 \mu\text{m}$  de diámetro) (Hung, *et al.*, 2007).

Cada endospora crece y se diferencia en una segunda generación de esférulas de las que pueden producir un promedio de 200 a 300 endosporas. Probablemente las esférulas maduras escapan a la fagocitosis simplemente porque son demasiado grandes para ser ingeridas por los neutrófilos, macrófagos y células dendríticas (Hung, *et al.*, 2007).

A pesar de que las endosporas recientemente liberadas por las esférulas maternas pueden engullirse por los fagocitos del hospedero, estudios *in vitro* de la interacción patógeno - hospedero sugieren que muchas de estas células fúngicas sobreviven. *Coccidioides* es un patógeno próspero que puede establecer la enfermedad en hospederos inmunocomprometidos e inmunocompetentes. La infección Coccidioidal se caracteriza por la relación intra y extracelular con el hospedero. La evidencia clínica y experimental han demostrado que la inmunidad de las Células T es vital para la defensa contra Coccidioidomicosis (Hung, *et al.*, 2007).

La fase de esférula ocurre dentro del tejido, dentro de la esférula hay endosporas. El tipo de respuesta inmunológica dirigido contra el organismo está principalmente involucrada en la fase de esférula *C. immitis* (Adaska, 1999).

En el tejido, las artrosporas inhaladas incitan una respuesta que consiste principalmente en neutrófilos con menos macrófagos y linfocitos. Si esta respuesta inicial no elimina la infección los organismos se transforman a esférulas que se asocia con una respuesta granulomatosa. El organismo se multiplica cuando las esférulas individuales sueltan las endosporas en los tejidos circundantes y entonces las endosporas maduran en esférulas. Los endosporas liberadas incitan a los polimorfonucleares para una respuesta celular similar a la que ocurre en la infección inicial (Adaska, 1999).

Los órganos mayormente involucrados en los casos de diseminación en humanos y perros incluyen pulmón, ganglios linfáticos, el bazo, el riñón y hueso

En su forma de micelio, *C. immitis* es altamente infeccioso y la inhalación de unas pocas artroconidias suele dar lugar a un proceso pulmonar activo, tanto en el hombre como en algunos animales. Los residentes del área endémica suelen infectarse tempranamente pero casi siempre lo hacen en forma subclínica. Por el contrario, los inmigrantes que entran a dicha área experimentan trastornos más severos (MMWR, 1996); igualmente severa es la micosis en personas que experimentaron una infección inaparente en áreas endémicas pero que años después desarrollan la enfermedad en regiones libres de la coccidioidomicosis, donde, debido a su rareza, son diagnosticadas tardíamente (Restrepo, 2006).

Cuando la tierra se seca o los nutrientes se ven limitados el hongo se reproduce asexualmente desarticulando la hifa en artroconidia pequeña ambientalmente resistente (esporas reproductivas). Son fácilmente levantadas cuando la tierra es removida por el viento o por actividades humanas. Como consecuencia de la inhalación de polvo con artroconidias lleva a una infección por este hongo patógeno en humanos y mamíferos domésticos o salvajes. En la inhalación, el hongo pasa a un ciclo único de vida alternando las esférulas y endosporas de descendencia, las cuales comprenden la fase parasítica de éste

hongo dimórfico. Los elementos miceliares son ocasionalmente encontrados en tejidos enfermos. La coccidioidomicosis no es contagiosa; se reporta que el contagio de humano a humano es extremadamente raro. De aquí que la exposición primaria es el polvo contaminado solo como factor de riesgo para la adquisición de esta enfermedad (Richard y Laniado, 2005). Los brotes y las epidemias son frecuentes y pueden comprometer a muchas personas (Restrepo, 2006).

## **8.-. DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA.**

Se define como enfermedad endémica aquella que se presenta constantemente en un área geográfica dada (Restrepo, 2006). En el caso de la coccidioidomicosis, la endemia está restringida al Nuevo Mundo (Fraser, *et al.*, 2007), como lo demuestran los informes sobre casos humanos y animales debidamente comprobados, la frecuencia de reactividad cutánea a la coccidioidina en una zona determinada y el aislamiento de *C. immitis* del suelo (Restrepo, 2006). Si bien la amplitud de la zona de influencia abarca desde las latitudes 40° Norte a 40° Sur (Kelsen, *et al.*, 2001), puede decirse que los focos endémicos son esporádicos más que uniformes (Restrepo, 2006).

El aire dispersa las esporas (artroconidias) y se libera la micelia saprofita que reside en la tierra de regiones semiáridas del sudoeste de los Estados Unidos así como las partes del Norte de México y Centro y Sur de América (Hung, *et al.*, 2007).

La distribución de *Coccidioides* en la naturaleza ha sido establecida sobre las bases de la intradermorreacción con coccidioidina o esferulina. Estos resultados han revelado que la coccidioidomicosis es de amplia distribución en el Continente Americano, sobre todo en México y Estados Unidos de América, en este último, las áreas endémicas incluyen la parte central-sur de Arizona, particularmente Tucson y Phoenix, sur de California, (notablemente en Valle de San Joaquín), sudeste de Texas y Nuevo México (Figura No.11). Además, el

hongo se encuentra disperso en el sur de Nevada y UTA (Jeroski, 2003; Richard y Laniado, 2005; Talamantes, *et al.*, 2007).



Figura N° 11 Zonas Endémicas (gris) De *Coccidioides spp* (Fisher, et al., 2007).

En Centroamérica, se ha reportado en Guatemala en Valle del Río Montagua (Restrepo, 2006), Nicaragua y Honduras (Valle de Comayagua (Restrepo, 2006)). En Sudamérica: en los límites entre Colombia, Bolivia y

Venezuela y la zona del Chaco en Argentina y Paraguay (Sekhon, *et al.*, 1991). En Brasil en los estados de Piauí, Bahía, Ceará y Maranhão (Kelsen, *et al.*, 2001) (Figura No. 12) Casos de enfermedades importadas se han diagnosticado en Asia, Rusia, Nigeria, Reino Unido, Italia, Bélgica y oeste de Alemania. El primer caso de coccidioidomicosis en Alberta, Canadá, fue reportado en 1956 (Sekhon, *et al.*, 1991).



Figura N° 12. Mapa del estado de Piau en el noreste de Brasil, indica los condados donde los armadillos fueron capturados (Kelsen, *et al.*, 2001).

Las condiciones climáticas y la flora de estos estados son similares a las regiones endémicas en norte, centro y sur de América. En América Latina, México tiene el número más grande de casos reportados con la prevalencia de infección en el norte de México reportándose del 10-40 %. Se cree que *C. posadassi* es la especie que más predomina en México (Richard y Laniado, 2005)

En años recientes, la incidencia de la enfermedad se a incrementado en California y Arizona, que puede particularmente deberse a la inmigración rápida de personas previamente expuestas de estados fuera del área endémica (en otros términos la concentración de personas susceptibles ha aumentado) (Richard y Laniado, 2005).

En los Estados Unidos, el diagnostico en pacientes con síntomas se establece por serología junto con la historia clínica del paciente. En décadas anteriores una prueba cutánea con antígeno coccidioidal era útil en el diagnostico pero se hizo poco disponible en los 80's. La incidencia de la enfermedad primaria pulmonar fuera de los Estados Unidos no se ha establecido la mayoría reporta que se limita a casos diseminados o poco comunes (Baptista, *et al.*, 2007; Richard y Laniado, 2005)

### **8.1. En México se delimitan cuatro zonas endémicas.**

**a)** Zona Norte. Que comprende los estados que colindan con la zona endémica de E.U.A.: Baja California Norte, Sonora, Chihuahua, Coahuila, Nuevo León Tamaulipas (Baptista, *et al.*, 2007; López, *et al.*, 2004) y se han encontrado casos positivos en Pacientes de Tijuana (Castanon, *et al.*, 2007).

**b)** Zona Litoral del Pacífico. Este de Sonora, Sinaloa, Nayarit, Jalisco, Colima y Michoacán (López, *et al.*, 2004).

**c)** Zona Central. Separada de la zona norte por la cadena montañosa que forma la Sierra Madre Oriental, comprende sur de Coahuila, la Comarca Lagunera,

Durango, Sureste de Nuevo León, San Luís Potosí y Guanajuato (López, *et al.*, 2004; Restrepo, 2006).

**d) Zonas Tropicales.** Límites de Colima y Michoacán (Valle de Tecomán y de Apatzingan) y Guerrero (Valle de Arcelia), ésta ultima, separada del litoral del Pacífico. La intensidad de la endemia disminuye de norte a sur (Restrepo, 2006).

## 8.2 Fauna en Zonas Endémicas.

La fauna que predomina en las zonas endémicas para la coccidioidomicosis, está compuesta por roedores, perros salvajes, zorros, coyotes, serpientes y armadillos (Figura No. 13). Estos últimos, dadas sus características de larga vida e inadecuadas defensas inmunes, podrían jugar un papel en la preservación del hongo y también en su distribución pues, al morir, dejarían el hongo en el suelo de las zonas endémicas de Norte y Suramérica (Restrepo, 2006).

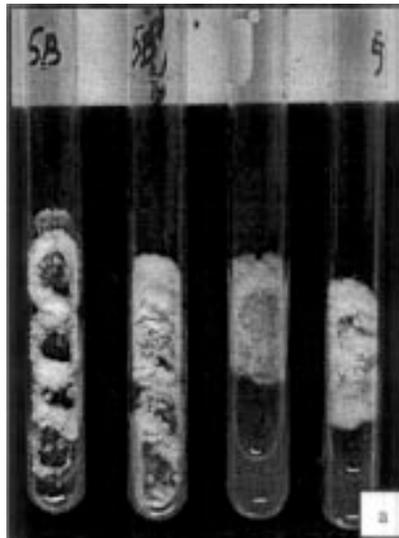


Figura N° 13. Aislamiento de un Armadillo, Crecimiento micelial (macroscópico.) (Kelsen, *et al.*, 2001)

## 9. POBLACIÓN EN RIESGO.

Coccidioidomicosis es una enfermedad apacible que amenaza la vida de humanos saludables y otros mamíferos causados por el hongo *Coccidioides spp* (Li, *et al.*, 2007).

El hongo infecta a mamíferos principalmente, incluyendo humanos, también los reptiles y no se transmite de persona a persona o por un vector. El hospedero adquiere la enfermedad por vía respiratoria al inhalar la artroconidia diseminada en su hábitat natural (Baptista, *et al.*, 2007).

Además del hombre, muchos otros animales son susceptibles a la infección por *C. immitis*. Se han usado varios modelos animales para el estudio de coccidioidomicosis que incluye la rata, cuyo, conejo, perro, primates y ratón. De éstos, el ratón se ha usado más extensivamente. Se han usado cuatro rutas de infección en estos modelos. Ellos incluyen la inoculación intranasal, intraperitoneal, inoculación intravenosa de artroconidia e inyección intracerebral de endosporas. Como la larga inmunidad de *C. immitis* puede desarrollarse después de la infección, muchos investigadores han usado modelos de ratones para dirigirse las preguntas acerca de la inmunología de resistencia del hospedero, como la expresión de citosina, y la inmunoprolifaxis de la enfermedad (Sorensen, *et al.*, 1999).

Aumento en la susceptibilidad de coccidioidomicosis diseminada en razas: filipina y negra (Galgiani, 1999). Relación de la enfermedad con el tipo sanguíneo del grupo "B" y antígeno de histocompatibilidad A9 (HLA-A9) (Richard y Laniado, 2005). No existen diferencias en los sexos hasta la pubertad, después, predomina en el masculino. Mayor susceptibilidad en mujeres embarazadas e individuos inmunocomprometidos (Sorensen, *et al.*, 1999) y personas con diabetes (Galgiani, 1999), incluyendo pacientes con SIDA. La incidencia de la enfermedad se incrementa en personas quienes, por su ocupación tienen alto riesgo de exposición al hongo, por ejemplo: agricultores, trabajadores de la construcción y arqueólogos (Awasthi, 2007).

Individuos recuperados de coccidioidomicosis desarrollan una respuesta inmune mediada por células, normalmente tengan un alto grado de resistencia a la reinfección (Sorensen, *et al.*, 1999).

Además del hombre, muchos otros animales son susceptibles a la infección por *C. immitis* (Sorensen, *et al.*, 1999). Coccidioidomicosis ha sido diagnosticada en una variedad de especies no domésticas que incluyen pero no limita a varias especies de primados no humanos, oso hormiguero (*Orycteropus afer*), tejón (*Meles meles*), la onza (*Acinonyx jubatus*), coyote (*Canis latrans*), Kit Fox (*Vulpes macrotis mutica*) y tigre (*Panthera tigris*) La mayoría de los casos reportados en las especies no domésticas han ocurrido en animales alojados en zoológicos (Adaska, 1999) y en Brazil se han reportado casos de coccidioidomicosis en armadillos (Kelsen, *et al.*, 2001).

Los pacientes recuperados de Fiebre del Valle pueden recaer, incluso si los títulos son negativos, algunos veterinarios consideran que la enfermedad solo es remitida, que no sanan hasta que los perros pueden seguir sin recaídas por varios años. Al parecer el Galgo es más susceptible a la enfermedad que otros perros. Aproximadamente una tercera parte de los perros enfermos mueren otra tercera parte sanan y la otra parte necesitan tratamientos muy largos para recuperarse (Rubensohn y Stack, 2003).

La Coccidioidomicosis diseminada también fue diagnosticada en una hembra canina de raza Alaska malamute esterilizada observándose esférulas de *C. immitis* en un examen microscópico de la biopsia de un nódulo linfático (Jerowski, 2003).

## **10.- FORMAS CLÍNICAS.**

Coccidioides es un patógeno formidable, capaz de causar enfermedad progresiva pulmonar y/o diseminarla en individuos sanos. La enfermedad se presenta en diversas fases clínicas esta incluye infección inaparente, enfermedad respiratoria primaria (usualmente con resolución sencilla), o enfermedad crónica

pulmonar progresiva y diseminación extrapulmonar que puede ser aguda, crónica o progresiva (Cox y Magee, 2004; Jeroski, 2003).

La enfermedad tiene manifestaciones proteicas que puede ser primaria, asintomática o pulmonar benigna, la infección progresiva es una enfermedad pulmonar o extrapulmonar que involucra la piel, huesos y/o articulaciones, sistema nervioso central y otros órganos y sistemas (Jiang, *et al.*, 1999; Yang, *et al.*, 1997)

La enfermedad primaria es auto limitada, aunque menos del 1% de los casos presenta complicaciones que resulta en alta morbilidad y mortalidad (Baptista, *et al.*, 2007).

El grado de gravedad varía considerablemente en cada categoría y depende en parte, en la dosis de artroconidia inhalada, predisposición genética del hospedero y su estado inmunológico (Cox y Magee, 2004).

La infección clínica generalmente ocurre de 10 a 16 días después de la inhalación de esporas de *Coccidioides* (artroconidia), y el curso de la enfermedad puede ser rápido en individuos previamente sanos o inmunosuprimidos (Binnicker, *et al.*, 2007).

La diseminación a huesos y meninges es lenta, las lesiones en piel son comunes. Coccidioidomicosis primaria. Pulmonar (98%): asintomática y sintomática. Cutánea (2%): rara. Coccidioidomicosis secundaria. Pulmonar: benigna crónica y progresiva. Diseminación simple o en multisistema: meníngea, cutánea crónica y generalizada (Richard y Laniado, 2005).

En sus estudios pioneros epidemiológicos, Smith y colaboradores encontraron que en un 60 % de la exposición al hongo resulta en una infección asintomática y que el 40 % de los pacientes presentan la enfermedad sintomática (Barnato, *et al.*, 2001; Richard y Laniado, 2005) de moderada a severa (Barker, *et al.*, 2007). y ésta a su vez se divide en diseminada y enfermedad pulmonar persistente, progresiva o crónica y cutánea (a través de traumatismos). La evolución es variable y depende de factores del huésped como: sexo, edad, ocupación y estado inmunológico (López, *et al.*, 2004; Restrepo, 2006).

Afortunadamente, muchos pacientes con enfermedad primaria se recuperan espontáneamente y permanecen con una inmunidad de por vida a reinfecciones exógenas (Barnato, *et al.*, 2001). La enfermedad crónica diseminada se estima que ocurre hasta un 5% de individuos infectados, ocurren más casos en individuos viejos y en varones. La forma más peligrosa de esta enfermedad es una infección de meninges, la cual ocurre de 0.15% a 0.75% de casos de coccidioidomicosis extrapulmonar que requieren tratamiento de por vida (Richard y Laniado, 2005).

### **10.1. Coccidioidomicosis del Sistema Nervioso Central (SNC).**

Aproximadamente el 25% de los casos de coccidioidomicosis diseminada (en humanos) involucran el sistema nervioso central (CNS) y esta diseminación normalmente ocurre dentro de semanas a meses después de acortar la enfermedad (Nolt y Geertsma, 2007).

La coccidioidomicosis del sistema nervioso central puede presentarse clínicamente de forma aguda o crónica, con una variedad de síntomas neurológicos; los más frecuentemente informados son: cefalalgia, confusión, fiebre moderada, parálisis y trastornos de memoria; los signos neurológicos focales son raros. El líquido cefalorraquídeo (LCR) en los pacientes con esta infección usualmente muestra una pleocitosis<sup>2</sup> de predominio linfocítico con incremento de proteínas y descenso en los niveles de glucosa, aunque hay informes de una amplia gama de hallazgos en el líquido cefalorraquídeo (López, *et al.*, 2004).

Morfológicamente, la coccidioidomicosis del sistema nervioso central puede presentarse como lesiones múltiples o únicas, superficiales o profundas y en todo el cerebro. La meningitis por lo general es basal con exudado (que obstruye el flujo y la reabsorción del líquido cefalorraquídeo con hidrocefalia secundaria). Microscópicamente, se encuentra inflamación de tipo granulomatosa con células gigantes multinucleadas tipo Langhans, con esférulas de doble contorno y endosporas en su interior; con menos frecuencia hay formación de abscesos,

---

<sup>2</sup> Aumento de los elementos celulares en el líquido cefalorraquídeo.

radiculitis y vasculitis. Las complicaciones de la vasculitis con endoarteritis obliterante son los infartos focales y recientemente se ha informado la venulitis (sic) con trombosis masiva e infartos venosos (López, *et al.*, 2004).

## **10.2 Signos Clínicos de la Enfermedad en el Perro y Gato.**

Los signos clínicos no son patognómicos aunque a menudo se refieren a los organismos infectados pero nos conducen a un espectro de Enfermedad la cual es amplia y variada ya que el organismo tiene infectividad proteica (Shubitz y Dial, 2005).

Perros que llegan a lugares endémicos son susceptibles a la enfermedad pero los que viven ahí no. La fiebre del valle es una enfermedad poco conocida y puede progresar antes de que el dueño haga una visita al Medico Veterinario (Rubensohn y Stack, 2003).

Algunos perros no presentan signos específicos, especialmente en su fase inicial, puede que no este comiendo normalmente, perdida de peso, a pesar del nombre (Fiebre del Valle) (Rubensohn y Stack, 2003), la fiebre es frecuente aunque no como hallazgo universal en coccidioidomycosis (Shubitz y Dial, 2005) la mitad de los perros presentan temperatura normal, Sin embargo, ellos pueden comer cuando la fiebre es ondulante o tener períodos de letargo en casa y seguir desarrollando inevitablemente signos más específicos (Rubensohn y Stack, 2003).

Los signos más comunes son: poco apetito, pérdida de peso, cojeras, dolor de huesos y columna vertebral o inflamación focal en huesos que se asocia con las lesiones en huesos (Jeroski, 2003) y tos (Shubitz y Dial, 2005) La tos es un signo muy común en perros (Jeroski, 2003) y puede ser el resultado de la inflamación pulmonar (infiltrados y neumonías) inflamación hiliar y nódulos linfáticos y compresión de la traquea o ambos (Shubitz y Dial, 2005).

En la forma temprana (forma primaria) el hongo infecta al pulmón, después cambia de sitio e infecta huesos (forma secundaria). Los pulmones y hueso son los más afectados comúnmente, otros sistemas afectados ocasionalmente es

sistema nervioso central (SNC), ojos y menos común corazón y piel (Rubensohn y Stack, 2003).

El dolor es un hallazgo común con osteomielitis vertebral coccidioidal, excepto cuando se presenta en la espina cervical, se acompaña a menudo por deficiencias neurológicas como ataxia y paresia. El ataque y otras señales de enfermedad intracraneal ocurren cuando *Coccidioides spp* invade el cerebro de pequeños animales. (Shubitz y Dial, 2005).

La enfermedad pulmonar es frecuentemente acompañada en perros con tos que puede variar de una tos seca a una profunda improductiva que algunos dueños describen como retching<sup>3</sup>. Toser puede ser significativo de la queja del paciente como reporte incidental, Incluso pueden existir cambios significativos en tórax. Toser no es una señal clínica común en gatos, aunque 25% tenían dolor al respirar (Shubitz y Dial, 2005).

Los signos oculares, seizures<sup>4</sup>, cojera, y orquitis son ejemplos de signos de coccidioidomicosis diseminada que puede ocurrir sin otras señales sistémicas de la enfermedad, requiriendo que este hongo se guarde en la lista diferencial para las causas de enfermedad limitadas a los órganos afectados (Shubitz y Dial, 2005)

### **10.3. Lesiones de la Enfermedad en el Perro y Gato.**

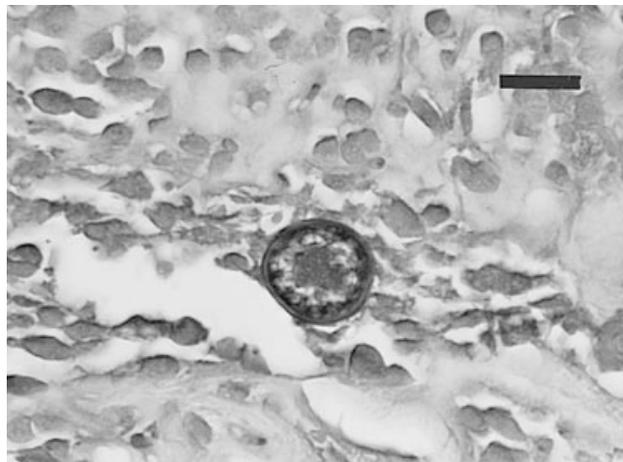
En los perros y gatos, la masa granulomatosa y las lesiones del parénquima son más típicas en una infección del cerebro más que la meningitis informada en los humanos. Los granulomas Coccidioidales necesitan ser distinguidos de enfermedades inflamatorias y neoplásicas del cerebro. Un diagnóstico presuntivo se aproxima a menudo con la radiografía sin terapia antifungica debido a la invasiones y dificultad estableciendo la etiología de un pequeño granuloma intracraneal (Shubitz y Dial, 2005).

---

<sup>3</sup> Para intentar vomitar.

<sup>4</sup> Ataque súbito, espasmo o convulsión, como en epilepsia u otro desorden.

A un león montañés adulto (*Felis concolor*) de la vecindad de Weldon, California (EE.UU.) que se le practicó la eutanasia seguida de la necropsia debido a la emaciación y proximidad al albergue semirural. Se le encontraron esférulas (Figura No. 14) de *C. immitis* dentro de la superficie peritoneal con inflamación granulomatosa y hongos de *C. immitis* de un cultivo de fluido abdominal. Éste es el primer caso informado de coccidioidomicosis en un león montañés salvaje (Adaska, 1999).



**Figura N° 14** Esférula de *Coccidioides immitis* dentro del bazo de un león montañés de California. Tinción de Schiff Ácida periódica. Barra de 5 20  $\mu$ m (Adaska, 1999).

Las lesiones del parénquima de la columna espinal son raras. Aunque la meningitis coccidioidal es rara se ha observado en cerebro y en columna espinal de perros (Shubitz y Dial, 2005).

La uveítis anterior es por una reacción inflamatoria ocasionada por la infección coccidioidal, pero los granulomas fúngicos también pueden formarse en varias estructuras del ojo, y la retina puede separar llevando a la ceguera (Shubitz y Dial, 2005).

#### **10.4. Lesiones Pulmonares.**

La infección pulmonar primaria es la manifestación clínica más común de Coccidioidomicosis en perros y humanos (Shubitz y Dial, 2005).

La afectación más importante es pulmonar, donde pueden observarse granulomas supurativos, consistentes en una reacción inflamatoria crónica con células gigantes a la que se unen elementos polinucleares. Esta lesión es debida a que las esférulas de los hongos (hallazgo típico) pueden llegar a romperse y liberar endosporas que infiltran los tejidos dando una respuesta inflamatoria aguda. Las esférulas son de gran tamaño, 20-200  $\mu\text{m}$ , observándose en diferentes estadios evolutivos, visibles con HE (Tinción de Hematoxilina-Eosina), pero consiguiéndose una observación más detallada en las tinciones de PAS y Grocott. En su interior se pueden observar múltiples endosporas redondeadas de 2-5  $\mu\text{m}$ . Hay que diferenciarlas de *Rhinosporidium seeberi*, cuya localización orgánica es en zonas nasal u ocular, produciendo típicas lesiones polipoides. También hay que tener presentes otras micosis como la adiaspiromicosis y la infección por algas del género *Prototheca spp.*, pero ambas tienen características morfológicas diferentes. La lesión más característica es la granulomatosa con células gigantes multinucleadas, estimulada por una respuesta inmune tipo IV o respuesta celular (Mayayo, 2004).

#### **10.5. Sitios Comunes de Diseminación en Perros y Gatos**

Los organismos de *Coccidioides spp.* Pertenecen a ser capaces de invadir cualquier tejido del cuerpo de los perros y gatos. El único sitio del cual no se ha encontrado ningún reporte es el endometrio del tracto reproductivo de las hembras. La evidencia clínica de diseminación puede ser temprana en el curso de una infección animal o meses después y con o sin signos respiratorios.

El sitio más común de diseminación en perros parece ser el hueso con el más comúnmente afectado el esqueleto axial (Shubitz y Dial, 2005).

Otro sitio común de diseminación en el perro incluye nódulos linfáticos, piel (Figura No. 15), tejido subcutáneo y sistema nervioso central, hígado, bazo y riñón. Las lesiones cardíacas y oculares no ocurren tan a menudo como para ameritar el informe suficientemente a menudo para haber merecido el informe. En gatos, lesiones cutáneas y subcutáneas son los signos prevalentes más comunes de diseminación de Coccidioidomicosis, apareciendo en un 56 % de series reportado de casos clínicos felinos. Las lesiones típicamente no responden a antibióticos y pueden convertirse en crónicas. El índice de sospecha y el conocimiento de esta presentación común de Coccidioidomicosis diseminada en gatos debería de conducir a un diagnóstico temprano a través de citología, histopatología y cultivo así como serología. Otros sitios de diseminación en gatos son similares a los de los perros con excepción de las lesiones en el hueso que parecen tener una frecuencia más baja en los gatos (Shubitz y Dial, 2005).



**Figura N° 15 Lesión en piel de un perro que se le diagnóstico Coccidioidomicosis.**

El perro, presentaba pérdida severa de peso y el corvejón hinchado (mostrado). El análisis de sangre y una biopsia positiva ayudó a confirmar el diagnóstico a la infección de *Coccidioides immitis* (Patt, 2000).

A través del sistema común discutido la Coccidioidomicosis puede ocurrir en una amplia gama de tejidos en perros y gatos que poniéndolo en una lista diferencial ayudara a promover el reconocimiento a través de muestreos de

diagnósticos específicos. En regiones endémicas de la enfermedad y con animales con una historia de desplazamiento de su lugar de origen a un área endémica, la Coccidioidomicosis puede ser considerada como una lesión progresiva, enfermedad insensible que parece estar desafiando el diagnóstico en cualquier parte del cuerpo (Shubitz y Dial, 2005).

### **10.6 Coccidioidomicosis En Caballos.**

Se diagnosticaron treinta y nueve casos de Coccidioidomicosis en caballos, encontrándose seis categorías distintas, se identificó incluso el aborto, pulmonía de intersticial, pulmonía con efusión torácica (pleural o pericarditis), diseminada, osteomielitis y el abscesos externos ambos sin la enfermedad pulmonar (Higgins, *et al.*, 2007).

## **11.- DIAGNÓSTICO.**

Para un diagnóstico correcto es muy importante la colaboración entre clínicos, microbiólogos y patólogos, profundizando, sobre todo, en los protocolos de toma y procesado de las muestras (Mayayo, 2004).

El diagnóstico en América Latina usualmente se basa en hallazgos microbiológicos cuando la serología no es siempre posible (Richard y Laniado, 2005).

El *C. immitis* y *C. posadassi*, los dos reconocidos como agente etiológicos de Coccidioidomicosis, pueden identificarse por microscopía directa, cultivo, e investigación serológica (Saubolle, 2007).

El diagnóstico se apoya fundamentalmente en estudios clínicos y de laboratorio, antecedentes clínicos y epidemiológicos e intradermorreacción con coccidioidina Sin embargo, son los procedimientos de laboratorio los que confirman el diagnóstico y el agente etiológico.(Kaufman, *et al.*, 1995).

Un diagnóstico definitivo de coccidioidomicosis solo puede ser por la visualización de esférulas del *C. immitis* por examen citológico o histológico. La aspiración de tejidos afectados es a menudo infructuosa por un bajo número de esférulas, sobre todo, en hueso. El examen microscópico más probablemente demuestre los organismos, pero se deben tomar biopsias múltiples para aumentar la probabilidad de encontrarlos (Jeroski, 2003)

### **11. 1 Métodos de Laboratorio.**

La identificación de *Coccidioides spp* por laboratorios clínicos juega un papel clínico en la medición de pacientes infectados, como la presentación clínica de coccidioidomicosis puede parecer estrechamente con otras infecciones de etiología no infecciosa. Actualmente, los métodos de laboratorio usados con más frecuencia para el diagnóstico de Coccidioidomicosis incluye serología, histopatología, frotis directo y cultivo con la prueba de confirmación de ADN (Binnicker, *et al.*, 2007).

#### **11.1.2. Serología.**

La serología es generalmente útil en el diagnóstico de la Coccidioidomicosis, aunque perros seropositivos con infecciones subclínicas y perros enfermos seronegativos son encontrados positivos, lo cual hace confuso el uso de esta prueba como un solo método de diagnóstico de enfermedad (Shubitz y Dial, 2005).

La prueba serológica más común es ensayo de inmunodifusión en gel, (AGID, por sus siglas en Ingles), la detección de anticuerpos IgM por medio de la precipitación en tubo del antígeno *Coccidioides spp* y la de IgA, la prueba de FC (fijación de complemento) (positiva en la enfermedad activa) parecen ser altamente específicas para la infección de *Coccidioides spp.*, pero no son muy sensibles. Otras pruebas serológicas que están disponibles en el mercado son ELISA para IgM e IgA (Premier Coccidioides EIA, Meridian Diagnostics, Inc., Cincinnati, OH), prueba de aglutinación en latex para IgM (Coccidioides Latex

Agglutination System, Meridian Diagnostics, Inc., Cincinnati, OH) pero el fabricante recomienda verificar resultados positivos en ambas pruebas con AGID. La prueba de ELISA es comparativa a la FC siempre y cuando se utilicen antígenos purificados (Shubitz y Dial, 2005).

El diagnóstico serológico de coccidiodomicosis generalmente se basa en la detección de anticuerpos (Ac) con dos antígenos de *C. immitis*, precipitación en tubo (TP) y fijación del complemento (CF) (Saubolle, 2007). Los anticuerpos de TP han sido asociados con la forma aguda de la enfermedad y se piensa que pertenece principalmente a la clase de IgM. Los Ac de CF persisten durante el fase crónica de la enfermedad diseminada y se ha descrito como Ac principal IgG. Sin embargo, los Ac de CF no pueden estar presentes en pacientes inmunocomprometidos e inmunosuprimidos tal como los pacientes con SIDA, esto sugiere que se puede haber limitado su utilidad en los pacientes con SIDA (Yeo y Wong, 2002).

Estos ensayos han demostrado sensibilidad y especificidad confiable, sobre todo cuando se usan en combinación (por ejemplo, fijación de complemento e inmunodifusión). Sin embargo, los serología pueden tomar 1 a 2 semanas mientras continua el ataque y síntomas para volverse positivo y pueden permanecer negativos a pesar de la infección en los pacientes inmunosuprimidos (Binnicker, *et al.*, 2007).

#### **11.1.2.1 Química Sanguínea y biometría Hemática.**

Algunos animales no muestran ningún cambio patológico clínico en la Química Sanguínea y la Biometría Hemática, pero las anormalidades que normalmente se encuentran en el perro son: neutrofilia, monocitosis, hiperglobulinemia y moderada hipoalbuminemia. En gatos, la Química Sanguínea y la Biometría Hemática no revelan nada en la mayoría de los casos, la anemia y la hiperproteïnemia estaban presentes en 20% y 30% de los gatos,

respectivamente, según el informe retrospectivo de 48 casos felinos, pero estos cambios son precisamente los no específicos (Shubitz y Dial, 2005).

En la meningitis coccidioidal tiene un aumento global inconstante en la cuenta de célula, un predominio de linfocitos arriba de las células polimorfonucleares, y una disminución moderada en la glucosa (Saubolle, 2007).

En resumen, las Química Sanguínea y La Biometría Hemática pueden ayudar al diagnóstico de Coccidioidomicosis en los perros pero no es tan claro en los gatos. El estado patológico clínico de otras especies animales no ha sido comunicado en la literatura (Shubitz y Dial, 2005).

### **11.1.3. Diagnostico. Histopatologico.**

La metodología de estudio del patólogo se basa, fundamentalmente, en reconocer la morfología del hongo para su identificación, pero también en observar determinados aspectos de su patogenicidad, la respuesta orgánica y las estructuras tisulares afectadas. Dichas estructuras se pueden observar en preparaciones citológicas, secciones biópsicas y en los estudios autópsicos, que son los tres campos de trabajo básicos del patólogo (Mayayo, 2004).

El diagnóstico histopatológico se realiza a partir de muestras fijadas, generalmente en formol salino al 10%, y en muchos casos de muestras en las que no se sospechaba un proceso micótico, por lo que cuando se observan los hongos no existe la posibilidad de realizar un cultivo. En estos casos el empleo de anticuerpos específicos para ciertos hongos sobre cortes histológicos resulta de gran utilidad para la confirmación del diagnóstico (Pérez y Carrasco L., 2000).

La detección histopatológica de esférulas en la fase de esporulación del hongo en los materiales clínicos y/o la presencia de anticuerpos específicos con la coccidioidina en los fluidos por fijación del complemento (CF), inmunodifusión (ID) (Kaufman, *et al.*, 1995).

#### 11.1.4. Frotis directo.

También se han usado frotis directo e histopatología para el diagnóstico de la enfermedad de *Coccidioides*, pero a estos métodos les falta especificidad y sensibilidad (Binnicker, *et al.*, 2007).

El diagnóstico de coccidioidomicosis por examen directo de especímenes clínicos son una prueba insensible, debido principalmente al pequeño número de *Coccidioides immitis* presente en los especímenes (Yeo y Wong, 2002).

Observación de esférulas que contienen endosporas en muestras clínicas (esputo, pus, aspirado bronquial, Líquido Cefalorraquídeo y material de biopsia), y aislamiento del hongo en cultivo e inoculación en animales. Actualmente existen sondas de DNA que permiten la identificación de cultivos sospechosos (Lunetta, *et al.*, 2007).

Dos tinciones útiles incluyen la Grocott metenamina de plata (GMS) y el calcofluor blanco (CFW). Otras tinciones útiles usadas en el histopatología incluye Hematoxilina-Eosina y Ácido Periódico Schiff (PÁS) (Saubolle, 2007).

#### 11.1.5. Cultivo.

En la actualidad, la norma de oro para el diagnóstico de coccidioidomicosis es el cultivo del organismo a partir de muestras clínicas. El cultivo es muy sensible, y la aplicación de la prueba de ADN para confirmar lo aislado en el cultivo ha sido de especificidad excelente. (Binnicker, *et al.*, 2007), aunque fácilmente se lleva a cabo, se debe realizar en un gabinete de seguridad biológica (Yeo y Wong, 2002).

El diagnóstico de las infecciones por *Coccidioides immitis* usualmente se basa en el cultivo y aislamiento del agente etiológico (Kaufman, *et al.*, 1995). El ciclo parasitario de *C. immitis* se reproduce *in vitro* mediante el crecimiento en un medio de sales de glucosa definido a 39°C y con el 20% de CO<sub>2</sub> (Hung, *et al.*, 2000).

El aislamiento de *Coccidioides spp.* por cultivo no es difícil, pero para el aislamiento seguro de *Coccidioides spp.*, el laboratorio debe mantener una seguridad biológica de nivel 2 o 3 (Saubolle, 2007).

No obstante, se anota que el aislamiento de *C. immitis* del ambiente no es fácil, ni siquiera cuando se trata de suelos provenientes de áreas endémicas, y a pesar de su inoculación en ratones, procedimiento que facilita la selección del patógeno librándolo de otros mohos ambientales presentes en las muestras (Restrepo, 2006).

Además, el crecimiento en el cultivo puede tomar varios días o varias semanas. Esto a menudo retrasa el diagnóstico e iniciación del tratamiento apropiado en los individuos infectados (Binnicker, *et al.*, 2007).

#### **11.1.6. PCR**

Hay nuevos avances técnicos, sobre todo en biología molecular mediante PCR o secuenciación del DNA fúngico, que están siendo de gran ayuda para el diagnóstico de muchas micosis y que se están instaurando en nuestros laboratorios, aunque dichas técnicas no son muy frecuentes cuando se trata de muestras parafinadas (Mayayo, 2004).

Varios reportes previos han descrito la identificación de *Coccidioides spp* por PCR desde cualquier medio ambiente, es un método que posee una utilidad limitada como un diagnóstico (Binnicker, *et al.*, 2007).

La PAAF (punción-aspiración con aguja fina) es la técnica citológica más idónea para la obtención del material, ya que permite acceder a partes profundas, se evitan contaminaciones y, sobre todo, permite prescindir de un procedimiento tan agresivo como es la biopsia. Con la ayuda de una aguja y una jeringa para la aspiración, se llega a lesiones profundas obteniéndose material tan idóneo como el conseguido por medio de la incisión biopsica y permite buenos resultados en un breve plazo (Mayayo, 2004)

Debido a las limitaciones de métodos de laboratorio actuales disponible para el diagnóstico de coccidioidomicosis, Binnicker y col. desarrollaron un método

modificando la prueba PCR en tiempo real utilizando una variedad de muestras respiratorias, tejido fresco, fijado en formalina incluido en parafina (Binnicker, *et al.*, 2007).

La propagación de *Coccidioides spp.* en el laboratorio clínico requiere una seguridad significativa ya que se arriesga al personal del laboratorio y puede servir como una causa importante de infecciones adquiridas en el laboratorio si no se identifican rápidamente y manejan apropiadamente con un adecuado nivel de bioseguridad (Binnicker, *et al.*, 2007).

La prueba de amplificación del ácido nucleico (NAAT) se ha introducido para el descubrimiento de especímenes de *Coccidioides spp.*, pero todavía no está disponible comercialmente (Saubolle, 2007).

#### **11.1.7. Intradermorreacción.**

De poco valor diagnóstico, (excepto cuando hay conversión de negativa a positiva). Mal pronóstico de la enfermedad cuando la intradermorreacción se vuelve negativa y los títulos de anticuerpos se elevan. (Mondragon, *et al.*, 2005).

#### **11.1.8. Radiología.**

Tórax: En casos crónicos puede haber imágenes densas que corresponden al coccidioidoma. En casos agudos puede haber infiltración miliar.

Las radiografías torácicas a menudo muestran un patrón intersticial y linfadenopatía hilar. Otras anomalías pueden incluir consolidación de los lóbulos pulmonares, derrame pleural, nódulos solitarios o múltiples y nódulos miliares en todos los campos, lo cual puede parecer una neoplasia metastásica. Los nódulos solitarios pueden ser un descubrimiento accidental encontrado en la necropsia. La pérdida de peso, fiebre, anorexia y letargia frecuentemente acompañada por enfermedades respiratorias (Shubitz y Dial, 2005).

Huesos: se observa periostitis y osteólisis (Pérez y Carrasco L., 2000).

La imagenología avanzada puede descubrir en sistema nervioso central y lesiones sutiles de esqueleto. La enfermedad puede ocurrir en la mayoría de los órganos del cuerpo y puede demostrar un desafío de diagnóstico que requiere varias modalidades. Coccidioidomicosis puede ser considerado en animales de una región endémica y en aquéllos con una historia de viaje a través de ella (Shubitz y Dial, 2005).

Aquellos miembros del animal que presenta cojera deben ser radiografiados para evidenciar la osteomielitis por el hongo (Jeroski, 2003).

### **11.2. Diagnóstico Diferencial.**

El diagnóstico definitivo de coccidioidomicosis se hace mediante la demostración de las esférulas y las endosporas, aunque se ha informado que el hallazgo de hifas como forma única aislada puede ser diagnóstico. Desafortunadamente, el cuadro clínico es inespecífico y debe hacerse diagnóstico diferencial con enfermedades inflamatorias crónicas como la tuberculosis, cisticercosis y criptococosis. Aunado a lo anterior, el cultivo de líquido cefalorraquídeo da resultados positivos sólo en 34,4% y las pruebas serológicas disponibles, como las precipitinas que detectan IgM, comúnmente son positivas hasta el 53% y la fijación del complemento tiene su nivel más alto de detección (80% de sensibilidad) en la primera semana (López, *et al.*, 2004).

Especialmente en animales con signos respiratorios y con baja titulación serológica, la Coccidioidomicosis debe ser diferenciada de inflamaciones, neoplasias y enfermedades degenerativas del esqueleto axial utilizando radiografías, tomografías computarizadas (CT) o resonancia magnética (MRI), citología, histopatología y cultivos (Shubitz y Dial, 2005).

Los resultados son pobres, si se toma en cuenta que el diagnóstico temprano de esta entidad es de vital importancia. Hay informes de pruebas de identificación rápida del ADN del microorganismo, pero primero debe ser aislado en cultivo. Un estudio reciente propone la detección por anticuerpos contra una

glucoproteína de la superficie de las esférulas, llamada 33-KDa, que resultó positiva más tempranamente que la prueba de fijación del complemento y además el descenso de anticuerpos tiene relación con la mejoría del paciente y la elevación de sus niveles cuando el tratamiento falló; esta prueba es una buena opción para pacientes con infección temprana pues puede mejorar su pronóstico (López, *et al.*, 2004).

## 12. TRATAMIENTO.

Todos los casos de Coccidioidomicosis progresiva requiere de un tratamiento agresivo con agentes antifungales por periodos prolongados de tiempo. La efectividad del tratamiento con antifúngicos depende de la dosis, duración del tratamiento, grado de infección y estado inmunológico del paciente. En muchos de los casos, los tratamientos con antifúngicos no pueden ser eficaces contra *Coccidioides* debido a recaídas (Awasthi, 2007).

Los antimicóticos específicos incluyen anfotericina B (0.5-0.7 mg/kg/día por vía intravenosa<sup>5</sup>), ketoconazol (400 mg/día por vía oral), fluconazol (400-800 mg/día por vía oral e intravenosa) e itraconazol (200 mg por vía oral). El manejo quirúrgico varía también de acuerdo a cada paciente. En los casos con enfermedad diseminada con meningitis, el fluconazol (400 mg/día por vía oral) es actualmente preferido (López, *et al.*, 2004); *El C. immitis* era susceptible tanto *in vitro* como *in vivo* al GM compuesto que fue encontrado para ser igual o superior al fluconazole (Clemons y Stevens, 2000), el itraconazol (200-600 mg/ día por vía oral) también ha sido informado como efectivo (López, *et al.*, 2004). Algunos inician el tratamiento con anfotericina B intratecal más un imidazol con base en la creencia de que la respuesta es más rápida. La dosis y la duración del tratamiento intratecal en estas circunstancias no han sido determinadas. Los pacientes que responden al imidazol deben continuarlos indefinidamente. La hidrocefalia casi siempre requiere descompresión. Los pacientes que no responden al fluconazol o

---

<sup>5</sup> Todas las Dosis indicadas en humanos.

al itraconazol son candidatos para anfotericina B intratecal con o sin continuación del imidazol. La dosis intratecal de anfotericina B generalmente varía de 0.01-1.5 mg a intervalos de diariamente a semanal, iniciando con dosis baja e incrementando hasta que el paciente presente intolerancia (López, *et al.*, 2004; Richard y Laniado, 2005). Caspofungin puede tener un papel importante en el tratamiento de Coccidioidomicosis (Gonzalez, *et al.*, 2001).

El Posaconazol es un triazol de amplio espectro con actividad contra una variedad de patógenos fúngicos sistémicos y oportunos. El Posconazol demostro una mayor actividad in vivo que la actividad del fluconazol e itraconazol de supervivencia en el tejido, con las dosis de 10 y 25 mg/kg de peso corporal, en ratones infectados. Estudios de farmacocinética con poscnazol en ratones, ratas, conejos, perros, y monos demostró que tiene buena viabilidad por vía oral. La vida media en los ratones, las ratas, y conejos eran 7 a 9 h. En el contraste, en los perros y monos 15 y 23 h, respectivamente (Gonzalez, *et al.*, 2002).

Los derivados de Sordarin (Glaxo Wellcome) es una nueva clase de compuestos que inhiben selectivamente la síntesis de proteína fúngica y tiene un amplio espectro de actividad (Clemons y Stevens, 2000).

La Terbinafina (TBF) es un análogo del naftifina con un mecanismo de acción distinto entre los antimicóticos. La TBF inhibe el crecimiento fúngico inhibiendo la enzima epoxidase de squalene fúngico, la enzima es clave para la síntesis del ergosterol y sterol fúngico (Sorensen, *et al.*, 2000).

La TBF es un fungicida que in vitro actúa contra una amplia gama de hongos. La droga es favorablemente lipofílica y se distribuye ampliamente en el tejido adiposo rico en queratina. Las concentraciones de TBF en este tejido TBF son muy superior que las concentraciones en el la sangre (Sorensen, *et al.*, 2000).

Aproximadamente una tercera parte de los perros enfermos mueren otra tercera parte sanan y la otra parte necesitan tratamientos muy largos para recuperarse (Rubensohn y Stack, 2003).

Desafortunadamente, la terapia convencional de antifungicos esta asociada con los fracasos terapéuticos, las recaídas, toxicidad (Gonzalez, *et al.*, 2001) y desarrollo de resistencia que reduce el número de regimenos exitosos (Clemons y Stevens, 2000). Sin embargo se espera que algunos tengan mayores mejoras en la terapia para la Coccidioidomycosis y que estas drogas vengan con nuevos mecanismos de acción (Gonzalez, *et al.*, 2001).

### **13. INMUNOLOGÍA.**

La resistencia adquirida a la coccidioidomycosis se correlaciona fuertemente con el desarrollo de la hipersensibilidad de tipo tardia en respuesta a la prueba cutánea ante ántigenos coccidiales y la producción de células T de ayuda (Th1) asociada con citoquininas a los antígenos coccidiales, tales como gama interferón (IFN- $\gamma$ ) e interleucina 2 (IL-2). La inmunidad humoral juega un papel desconocido para sobreponerse a la infección (Richard y Laniado, 2005).

Particularmente los galgos son susceptibles a la enfermedad (Fiebre del Valle), quizás debido a su bajo contenido de células blancas, la inmunidad natural juega un papel importante en los perros (Rubensohn y Stack, 2003).

Algunos perros pueden respirar el aire contaminado ya que es endémico en determinadas regiones, esto no es una vacuna (Rubensohn y Stack, 2003). La mayoría de las infecciones son asintómaticas, pero de un 5 al 10 % de las infecciones resultan en pulmonia progresiva o enfermedad diseminada (Fierer, *et al.*, 1998).

*Coccidioides* es un hongo altamente inmunogeno e induce una variedad de respuesta inmune celular y humoral (Awasthi, 2007). La respuesta inmune del hospedero es primero linfocítica e histiocítica, aunque la ruptura de las esférulas induce una respuesta neutrofílica transitoria. La respuesta tisular puede ser granulomatosa, supurativa o más frecuentemente una combinación de ambas (López, *et al.*, 2004; Richard y Laniado, 2005)

La primera respuesta que el organismo produce es una inflamación supurativa por el infiltrado de polimorfonucleares, para posteriormente pasar a una respuesta de células mononucleares y, si evoluciona, presentar macrófagos, células epitelioides y células gigantes multinucleadas, dando lugar a una infección crónica y a fibrosis. Sin embargo, todo esto puede estar atenuado si en el paciente coexiste una enfermedad inmunosupresora (Mayayo, 2004).

La infección primaria es asociada con la adquisición de la respuesta celular y la baja respuesta de anticuerpos, mientras la enfermedad crónica y progresiva es asociada con la respuesta celular deprimida y los niveles altos de anticuerpo. Títulos bajos (<1:16) de anticuerpos por la prueba de fijación de complemento se ha unido a la infección pulmonar primaria en los pacientes, altos títulos con una diseminación severa de la enfermedad (Awasthi, 2007).

### **13.1. Células Detectadas en la Infección.**

#### **13.1.1. Papel de las Células Dendríticas.**

Estudios anteriores han mostrado que las células dendríticas (por sus siglas en inglés DC) pulsó con T27K, que es una preparación derivada del antígeno de esférulas (*Coccidioides posadasii*), activa las células mononucleares de la sangre periférica (PBMC) para individuos no inmunizados así como de los pacientes con Coccidioidomicosis diseminada (Dionne, *et al.*, 2006).

Estos datos indican que las DC son capaz de ligar, fagocitar y presentar los antígenos de esférulas de *Coccidioides* y hace pensar que las DC pueden jugar un papel crítico temprano en la formación de una respuesta celular inmune en la Coccidioidomicosis humana (Dionne, *et al.*, 2006).

Las DC actúan recíprocamente con artroconidias y esférulas de *Coccidioides* bajo condiciones *in Vitro* (Awasthi, 2007).

### 13.1.2. Th1.

El resultado de la Coccidioidomicosis depende en gran magnitud de efectividad de las células T mediadoras de la respuesta inmune (CMI) al patógeno fúngico. Por esta razón, la identificación de los antígenos de *Coccidioides immitis* que estimulan las células T es importante para entender la naturaleza de defensa del hospedero contra el organismo y esencial para el desarrollo de una vacuna eficaz (Kirkland, *et al.*, 1998).

Desde que, estudios en animales y humanos sugieren que la deficiencia de Th1 en la respuesta inmune es relacionada con el incremento de la susceptibilidad y remisiones clínicas, se reconoce que una vacuna o inmunoterapia serán muy útiles para la prevención y/o tratamiento de Coccidioidomicosis (Awasthi, 2007).

La activación de Th1 en lugar del subconjunto de Th2 de células T esta asociado con la resolución espontánea de la enfermedad en ratones (Kirkland, *et al.*, 1998).

La resistencia adquirida pone fuertemente en correlación con el desarrollo de hipersensibilidad retardada (DTH) la prueba superficial a la respuesta y la producción de células Th1 (Th1) asociada a citocinas a los antígenos coccidioidales, como el gamma interferón, (IFN-g) e interleucina 2 (IL-2) (Jiang, *et al.*, 1999).

La razón para el compromiso de esfuerzos en la investigación para desarrollar una vacuna contra *C. immitis* esta basado en la evidencia clínica de que individuos que se recuperan de la enfermedad respiratoria retienen la inmunidad celular a largo plazo contra las infecciones futuras por el patógeno. Se conocen que los linfocitos T juegan un papel importante en la inmunidad adquirida contra la infección por *C. immitis* (Li, *et al.*, 2001).

Los linfocitos T helper1 (Th1) se caracterizan por la producción de interleucina (IL)-2, IL-12, Factor de necrosis tumoral (TFN) y gama interferón (IFN), aun cuando las células T helper 2 (Th2) secreta IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 (Hung, *et al.*, 2007). Citocinas y quimiocinas son factores del hospedero que guían la

diferenciación de células Th1 y de Th2, y muchos de los receptores celulares T importantes y señales de transducción de los eventos asociados con células Th1 y Th2 se a caracterizado la diferenciación (Fierer, 2007). Estas citocinas se relación con la resistencia y susceptibilidad a la infección de *Coccidioides*, respectivamente. La habilidad del *Coccidioides* para establecer la enfermedad en un hospedero es una función de los rasgos de virulencia expresados por el patógeno (Hung, *et al.*, 2007).

### **13. 1.3. Función de las Células “B”.**

El papel de las células “B” para el estímulo de inmunidad protectora contra la infección coccidioidal es indefinido. Magee y col (2005) propusieron que las células B juegan un papel importante en la protección de la inmunidad adquirida en contra de la infección de *Coccidioides*, pero no hay una evidencia directa para expresar esta propuesta (Hung, *et al.*, 2007) y las células “T” aumentan (Johannesson, *et al.*, 2004). La inmunidad protectora contra la Coccidioidomicosis en ratones ha sido inducida por vacunación de esférulas muertas en formalina (FKS). La concentración de las dos citocinas relacionadas Th1 y Th2, como de IFN e IL-4, mostraron un incremento en ratones vacunados e infectados. Este dato sugiere que ambas células “T” y “B” y quizás equilibra la respuesta de Th1 y Th2, esencial para la activación de inmunidad protectora contra la infección Coccidioidal (Hung, *et al.*, 2007; Johannesson, *et al.*, 2004).

## **14. VACUNA.**

El desarrollo de una vacuna para humanos segura y eficaz probablemente requerirá el aislamiento de los componentes para esta preparación. La vacuna coccidioidal T27K es soluble, la fracción subcelular de la fase de *C. posadasii* consiste principalmente en una proteína de hidrato de carbono que se ha demostrado protege a los ratones contra el desafío intranasal de la artroconidia de *C. posadasii*. Los esfuerzos recientes se han enfocado en la caracterización

molecular de la vacuna T27K para que puedan identificarse los antígenos protectores potenciales (Lunetta, *et al.*, 2007).

Una vacuna derivada de antígeno rico en prolina (rPRA) emulsionado con aceite como adyuvante o una vacuna de ADN basado en el mismo antígeno, con esta vacuna se inmunizaron a dos grupos de ratones, al grupo que se le aplicó la vacuna dos semanas antes del desafío tenía cargas fúngicas pulmonares significativas, siendo de 3.0 a 4.5 log<sup>10</sup> UFC (unidades formadoras de colonias) en comparación con los ratones que no se inmunizaron los cuales presentaron 5.9 a 6.4 log<sup>10</sup> , mostrando *in Vitro* que la vacuna estimuló el aumento de las inmunoglobulinas plasmáticas IgG 1y 2 (Abuodeh, *et al.*, 1999).

Actualmente, se encuentran en fase de experimentación, estudios dirigidos a obtener una vacuna contra la Coccidioidomicosis, considerando que las personas recuperadas de una infección con el hongo son resistentes a una reinfección exógena. Uno de los candidatos más exitosos hasta el momento es la vacuna obtenida de esférulas muertas con formalina (FKS), la cual ha sido probada en el modelo murino y se ha observado un alto grado de protección (Li, *et al.*, 2001) También se han probado células viables (artroconidios), administradas en dosis subletales, así como antígenos derivados de células completas y proteínas recombinantes.

La vacuna coccidioidal de T27K, preparada de esférulas rotas mecánicamente, ha mostrado la promesa como una potencial vacuna en estudios en animales; sin embargo, la vacuna es una mezcla compleja de proteínas e hidratos de carbono que no han sido totalmente caracterizado .

## CONCLUSIONES

La Coccidioidomicosis (Enfermedad de Posadas, Fiebre del Valle de San Joaquín) es una micosis profunda, sistémica causada por *C. immitis* y que afecta a animales (incluyendo al hombre) y que este agente etiológico se encuentra difundida en gran parte del continente Americano, de ahí que se le conoce como enfermedad de las Americas o del nuevo mundo .

La Coccidioidomicosis es una enfermedad a la cual se le debe dar importancia, ya que muchas personas e incluso algunos Médicos desconocen su existencia y lo grave que puede ser que convivan con mascotas infectadas o las personas que por su trabajo estén expuestas a la tierra.

Considero que nuestra aportación como Médicos Veterinarios es dar a conocer a la población sobre los riesgos de esta enfermedad y realizar un diagnostico diferencial con Tuberculosis o cualquier enfermedad que nos haga sospechar de Coccidioidomicosis basándonos en las diferentes técnicas de laboratorio para descartar una posible infección por *Coccidioides* para poder así utilizar el tratamiento adecuado y realizar reportes de los casos positivos, sobre todo en aquellas zonas en donde existen condiciones que favorecen el desarrollo de este hongo, como es el caso de la Región Lagunera.

Además es nuestro deber informarnos y mantenernos actualizados sobre este problema e implementar actividades para difundir la información y medidas sanitarias para su prevención y control.

Espero que este trabajo sea de gran ayuda para mis compañeros que tengan interés en el tema y que les inspire para seguir actualizándose ya que en el mundo de la ciencia siempre hay nuevos conocimientos por ser la ciencia dinámica y más en el área de la microbiología especialmente de la microbiología medica y sanitaria por lo que es indispensable el estar alertas ante los cambios y aparición de nuevos conocimientos en cualquier área que sea de interés de la medicina veterinaria y humana.

## GLOSARIO

**Antifímico:** Medicamentos usados contra la tuberculosis. Los más comunes son rifampicina, pirazinamida, etambutol, isoniazida, ciprofloxacina y estreptomina, los cuales normalmente se administran en combinaciones de por lo menos cuatro, según una recomendación de la OPS desde 1994. Sus efectos secundarios son intolerancia gástrica, hipersensibilidad cutánea, daño hepático y neuritis Óptica.

**Artroconidia:** Syn., artrospora. Espora que resulta de la fragmentación de una hifa en el sitio del septo

**Ascocarpo:** m. (Anat. veg.) Fructificación de hongos ascomicetos. *asko-* ἄσκος (gr. 'odre') + *karpo-* καρπός (gr. 'fruto') Cuerpo fructífero de Ascomicotina, con una pared definida, que contiene ascus y estructuras estériles.

**Ascospora:** (Anat. veg.) Espora contenida en un asca fúngica que al germinar produce el micelio donde se asientan los órganos sexuales. *asko-* ἄσκος (gr. 'odre') + *sper-/spor-* σπερ-/σπορ- (gr. *spérma* σπέρμα/-ματος, *spórā* σπόρα 'semilla, germen') + *-ā* (gr.) Espora sexual formada en el ascus.

**Ascomicetos:** m. pl. (Anat. veg.) Clase de hongos que tienen los esporidios encerrados en saquitos. *asko-* ἄσκος (gr. 'odre') + *mykēto-* μύκη-ς/-τος (gr. 'hongo')

**Basipeto:** desarrollo desde el ápice hacia la base.

**Célula de Langhans:** células gigantes observadas en las partes centrales de un granuloma

**Célula haploide:** célula sexual formada por meiosis, la división reproductora de las células, conteniendo la mitad de los cromosomas

**Conidios:** m. (Anat. veg.) Espora fúngica (o de bacterias semejantes a hongos) asexual producida por constricción de la punta de una hifa o estigma, no encerrada en un esporangio. *koni-* κόνι-ς/-ος (gr. 'polvo') + *-idion* (gr. 'pequeño')

**Dimórfico o Bifásico:** Dos formas morfológicas (micelar y levaduriforme) por crecer en medios a diferentes temperaturas.

**Heterotálico, a:** adj. (Anat. veg.) Que pertenece a un micelio con hifas genéticamente incompatibles, es decir, que requieren hifas distintas para formar una zigospora; se aplica a hongos y algas. *hetero-* ἕτερος (gr. 'distinto', 'otro') + *thallo-* θάλλω (gr. 'brote') + *-ik-os/-ē/-on* (gr.)

**Hifa:** Célula fúngica de aspecto de túbulo filiforme, a menudo ramificado y con septos

**Micelio:** Cúmulo de hifas.

**Morfogénesis:** f. (Biol.) La formación y diferenciación de tejidos y órganos. *morph-* μορφή (gr. 'forma') + *gen-/gene-/gon-* γεν-/γενε-/γον- [γενεσις] (gr. 'generación' [γονεΐον 'órganos sexuales']) + *-sis* (gr.)

**Saprófito, ta:** (Ecol.) Se aplica a las plantas y los microorganismos que viven a expensas de materias orgánicas muertas o en descomposición. *sapro-* σαπρός (gr. 'podrido') + *phyto-* φυτόν (gr. 'vegetal' [cf. *phy-*])

**Septo:** Lat.: *septum* pl. *septa*. Pared delgada horizontal en una hifa.

**Uveítis:** Inflamación de la capa uveal del ojo, afectando al iris, al cuerpo ciliar y a la coroides. Se puede manifestar por un contorno pupilar irregular, inflamación pericorneal, pus en la cámara anterior, depósitos opacos en la córnea, dolor y lagrimeo.

## LITERATURA CITADA

- Abuodeh, O. R., Shubitz F.L., Siegel E., Snyder S., Peng T., Orsb I.K., Brummer E., Stevens A.D. y Galgiani N. J. (1999). "Resistance to *Coccidioides immitis* in mice after immunization with recombinant protein or DNA vaccine of a proline-rich antigen." *INFECTION AND IMMUNITY*. **67**.(6): 2935-2940.
- Abuodeh, R. O., M. J. Orbach, M. A. Mandel, A. Das y J. N. Galgiani. (2000). "Genetic transformation of *Coccidioides immitis* facilitated by *Agrobacterium tumefaciens*." *J Infect Dis* **181**(6): 2106-10.
- Adaska, J. M. (1999). "Peritoneal coccidioidomycosis in a mountain lion in California." *J Wildl Dis* **35**(1): 75-7.
- Awasthi, S. Dendritic cell- based vaccine against *Coccidioides* infection. (En Línea) [15 Marzo 2007] <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17363430](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17363430) > [Consultado: 24 Agosto 2007].
- Baptista, R. R. C., A. Hinojosa y M. Riquelme. Ecological niche modeling of *Coccidioides* spp. in Western North American deserts. (En Línea) [29 Marzo 2007] <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17395734](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17395734) > [Consultado: 24 Agosto 2007].
- Barker, B. M., K. A. Jewell, S. Kroken y M. J. Orbach. The population biology of *Coccidioides*: Epidemiological implications for disease outbreaks. (En Línea) [07 Marzo 2007] <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17344537](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17344537) > [Consultado: 24 Agosto 2007].
- Barnato, A. E., G. D. Sanders y D. K. Owens. (2001). "Cost-effectiveness of a potential vaccine for *Coccidioides immitis*." *Emerg Infect Dis* **7**(5): 797-806.
- Binnicker, M. J., S. P. Buckwalter, J. J. Eisberner, R. A. Stewart, A. E. McCullough, S. L. Wohlfiel y N. L. Wengenack. (2007). "Detection of *Coccidioides* species in clinical specimens by real-time PCR." *J Clin Microbiol* **45**(1): 173-8.
- Castanon, L. R., D. D. Guarena-Elizalde, R. M. González-Martínez, G. M. González-González, A. F. Licea-Navarro y A. Aroch-Calderon. Molecular identification of *Coccidioides* isolates from Mexican patients. (En Línea) [07 Marzo 2007] <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17344538](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17344538) > [Consultado: 24 Agosto 2007].
- Clemons, K. V. y D. A. Stevens. (2000). "Efficacies of sordarin derivatives GM193663, GM211676, and GM237354 in a murine model of systemic coccidioidomycosis. p6." *Antimicrob Agents Chemother* **44**(7): 1874-7.
- Cox, R. A. y D. M. Magee. (2004). "Coccidioidomycosis: host response and vaccine development." *Clin Microbiol Rev* **17**(4): 804-39, table of contents.
- Crum-Cianflone, N. F. Coccidioidomycosis in the U.S. Military: A Review. (En Línea) [13 Abril 2007]

- <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17435116](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17435116)> [Consultado: 23 Agosto 2007].
- Delgado, N., J. Xue, J. J. Yu, C. Y. Hung y G. T. Cole. (2003). "A recombinant b-1,3-glucanosyltransferase homolog of *Coccidioides posadasii* protects mice against coccidioidomycosis." *Infect Immun* **71**(6): 3010-9.
- Dionne, S. O., A. B. Podany, Y. W. Ruiz, N. M. Ampel, J. N. Galgiani y D. F. Lake. (2006). "Spherules Derived from *Coccidioides posadasii* Promote Human Dendritic Cell Maturation and Activation." *Infect. Immun.* **74**(4): 2415-2422.
- Fierer, J. The Role of IL-10 in Genetic Susceptibility to Coccidioidomycosis on Mice. (En Línea) [15 Marzo 2007] <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17363443](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17363443)> [Consultado: 24 Agosto 2007].
- Fierer, J., L. Walls, L. Eckmann, T. Yamamoto y T. N. Kirkland. (1998). "Importance of interleukin-10 in genetic susceptibility of mice to *Coccidioides immitis*." *Infect Immun* **66**(9): 4397-402.
- Fisher, F. S., M. W. Bultman, S. M. Johnson, D. Pappagianis y E. Zaborsky. Coccidioides niches and habitat parameters, Southwestern U.S. - a matter of scale. (En Línea) [07 Marzo 2007] <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17344527](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17344527)> [Consultado: 23 Agosto 2007].
- Fraser, J. A., J. E. Stajich, E. J. Tarcha, G. T. Cole, D. O. Inglis, A. Sil y J. Heitman. (2007). "Evolution of the mating type locus: insights gained from the dimorphic primary fungal pathogens *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, and *Coccidioides posadasii*." *Eukaryot Cell* **6**(4): 622-9.
- Galgiani, J. N. (1999). "Coccidioidomycosis: a regional disease of national importance. Rethinking approaches for control." *Ann Intern Med* **130**(4 Pt 1): 293-300.
- Gonzalez, G. M., R. Tijerina, L. K. Najvar, R. Bocanegra, M. Luther, M. G. Rinaldi y J. R. Graybill. (2001). "Correlation between antifungal susceptibilities of *Coccidioides immitis* in vitro and antifungal treatment with caspofungin in a mouse model." *Antimicrob Agents Chemother* **45**(6): 1854-9.
- Gonzalez, G. M., R. Tijerina, D. A. Sutton, J. R. Graybill y M. G. Rinaldi. (2002). "In vitro activities of free and lipid formulations of amphotericin B and nystatin against clinical isolates of *Coccidioides immitis* at various saprobic stages." *Antimicrob Agents Chemother* **46**(5): 1583-5.
- Higgins, J. C., N. Pusterla y D. Pappagianis. (2007). "Comparison of *Coccidioides immitis* serological antibody titres between forms of clinical coccidioidomycosis in horses." *Vet J* **173**(1): 118-23.
- Hung, C. Y., N. M. Ampel, L. Christian, K. R. Seshan y G. T. Cole. (2000). "A major cell surface antigen of *Coccidioides immitis* which elicits both humoral and cellular immune responses." *Infect Immun* **68**(2): 584-93.
- Hung, C. Y., J. Xue y G. T. Cole. Virulence Mechanisms of Coccidioides. (En Línea) [18 Mayo 2007] <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17513466](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17513466)> [Consultado: 23 Agosto 2007].

- Hung, C. Y., J. Xue y G. T. Cole. (2007). "Virulence Mechanisms of *Coccidioides*." *Ann N Y Acad Sci*.
- Hung, C. Y., J. J. Yu, P. F. Lehmann y G. T. Cole. (2001). "Cloning and expression of the gene which encodes a tube precipitin antigen and wall-associated beta-glucosidase of *Coccidioides immitis*." *Infect Immun* **69**(4): 2211-22.
- Jeroski, A. (2003). "Multicentric lymphoma and disseminated coccidioidomycosis in a dog." *Can Vet J* **44**(1): 62-4.
- Jiang, C., D. M. Magee, T. N. Quitugua y R. A. Cox. (1999). "Genetic vaccination against *Coccidioides immitis*: comparison of vaccine efficacy of recombinant antigen 2 and antigen 2 cDNA." *Infect Immun* **67**(2): 630-5.
- Johannesson, H., P. Vidal, J. Guarro, R. A. Herr, G. T. Cole y J. W. Taylor. (2004). "Positive directional selection in the proline-rich antigen (PRA) gene among the human pathogenic fungi *Coccidioides immitis*, *C. posadasii* and their closest relatives." *Mol Biol Evol* **21**(6): 1134-45.
- Kaufman, L., Sekhon S. A., Moledina N., Jalbert M. y Pappagianis D. (1995). "Comparative evaluation of commercial premier EIA and microimmunodiffusion and complement fixation teste for *Coccidioides immitis* antibodies." *Journal of Clinical Microbiology*, **33**(3): 618-619.
- Kelsen, D. E., R. L. de Macedo, M. A. Cavalcanti, L. M. Martins, M. S. Lazera y B. Wanke. (2001). "*Coccidioides immitis* isolated from armadillos (*Dasypus novemcinctus*) in the state of Piauí, northeast Brazil." *Mycopathologia* **149**(2): 57-61.
- Kirkland, T. N. y J. Fierer. (1996). "Coccidioidomycosis: a reemerging infectious disease." *Emerg Infect Dis* **2**(3): 192-9.
- Kirkland, T. N., P. W. Thomas, F. Finley y G. T. Cole. (1998). "Immunogenicity of a 48-kilodalton recombinant T-cell-reactive protein of *Coccidioides immitis*." *Infect Immun* **66**(2): 424-31.
- Li, K., Juen Y J., Hung Y. C., Lehmann F.P. y Cole T.G. (2001). "Recombinant urease and urease DNA of *Coccidioides immitis* elicit an immunoprotective response against coccidioidomycosis in mice." *Infect Immun* **69**(5): 2878-2887.
- Li, L., M. Schmelz, E. M. Kellner, J. N. Galgiani y M. J. Orbach. Nuclear Labeling of *Coccidioides posadasii* with Green Fluorescent Protein (GFP). (En Línea) [07 Marzo 2007] <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17344520](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17344520)> [Consultado: 20 Agosto 2007].
- López, M. A., A. V. Hernández, P. M. A. Durán, C. F. Navidad, M. L. Chávez y R. J. Olvera (2004). Coccidioidomycosis diseminada con infección pulmonar, ganglionar y meníngea. Caso con hallazgos post mortem. *Revista Medica del Hospital General de México* ss. **67**.88-93. <<http://www.medigraphic.com/espanol/e-htms/e-h-gral/e-hg2004/e-hg04-2/em-hg042e.htm>>
- Lunetta, J. M., K. A. Simmons, S. M. Johnson y D. Pappagianis. Molecular cloning and expression of a cDNA encoding a *Coccidioides posadasii* 1,2-a-mannosidase identified in the coccidioidal T27K vaccine by immunoproteomic methods. (En Línea) [15 Marzo 2007]

- <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17363438](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17363438) > [Consultado: 20 Agosto 2007].
- Mayayo, A. E. (2004). "Diagnóstico histopatológico de las micosis " *Rev Iberoam Micol.* **21**: 1-9.
- Mondragon, G. R., L. J. Mendez-Tovar, E. Bernal-Vazquez, F. Hernandez-Hernandez, R. Lopez-Martinez, P. Manzano-Gayosso, C. Rios-Rosas, C. Contreras-Perez y A. E. Anides-Fonseca. (2005). "[Detection of *Coccidioides immitis* infection in Coahuila, Mexico]." *Rev Argent Microbiol* **37**(3): 135-8.
- Negróni, P., S. Besuschio, R. Negróni, M. Beatriz y M. B. Negróni de Bonvehi. (1974). "Studies on *Coccidioides immitis*. XVII: Morphology of the parasite in relationship with the host immunoallergic condition in the experimental infection of the guinea-pig." *Mycopathol Mycol Appl* **52**(1): 1-11.
- Nolt, J. D. y F. R. Geertsma. Case Report of a Deep Solitary Brain Mass in a Four Month Old Male with Disseminated Coccidioidomycosis. (En Línea) [07 Marzo 2007] <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17344521](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17344521) > [Consultado: 20 Agosto 2007].
- Patt, J. M. D. Valley Fever (Coccidioides immitis). (En Línea) [13 Agosto 2007] Arizona. <<http://host158.ipowerweb.com/~littlecr/AZframeRight.htm>> [Consultado: 28 Agosto 2007].
- Peréz, J. y Carrasco L. (2000). "Diagnóstico histopatológico de las micosis en patología veterinaria." *Rev Iberoam Micol.* **17**: 18-22.
- Reichard, U., C. Y. Hung, P. W. Thomas y G. T. Cole. (2000). "Disruption of the gene which encodes a serodiagnostic antigen and chitinase of the human fungal pathogen *Coccidioides immitis*." *Infect Immun* **68**(10): 5830-8.
- Restrepo, M. A. (2006). "Coccidioides immitis Rixford." *Rev. Acad. Colomb. Cienc.* **30**(116): 367-386.
- Richard, F. H. y L. R. Laniado. (2005). "Coccidioidomycosis -a fungal disease of the Americas." *PLoS Med* **2**(1): e2.
- Rubensohn, M. y S. Stack. (2003). "Coccidiomycosis in a dog." *Can Vet J* **44**(2): 159-60.
- Saubolle, M. A. Laboratory Aspects in the Diagnosis of Coccidioidomycosis. (En Línea) [15 Marzo 2007] <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17363434](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17363434) > [Consultado: 20 Agosto 2007].
- Sekhon, S. A., Isaac R. J., Dixon J.M.S., Stein L. y Sims H.V. (1991). "Review of human and animal cases of coccidioidomycosis diagnosed in Canada." *Mycopathologia* **133**(1): 1-10.
- Shubitz, L. F. y S. M. Dial. (2005). "Coccidioidomycosis: A Diagnostic Challenge." *Clinical Techniques in Small Animal Practice* **20**(4): 220 - 226.
- Sorensen, K. N., R. A. Sobel, K. V. Clemons, D. Pappagianis, D. A. Stevens y P. L. Williams. (2000). "Comparison of fluconazole and itraconazole in a rabbit model of coccidioidal meningitis." *Antimicrob Agents Chemother* **44**(6): 1512-7.
- Sorensen, N. K., Clemons V. K. y Steven A. D. (1999). "Murine models of blastomycosis, coccidiomycosis, and histoplasmosis." *Mycopathologia* **146**(2): 53-65.

- Talamantes, J. R., S. Behseta y C. S. Zender. Climate and coccidioidomycosis incidence fluctuations in Kern County, California: a review. (En Línea.) [29 junio 07] <[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17347336](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17347336) > [Consultado: 20 Agosto 2007].
- UNAM, F. d. M. d. I. (2006). Enfermedad Pulmonar: Coccidioidomicosis. UNAM. <<http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/periodico/coc/hongo.html>>
- Yang, M. C., D. M. Magee, L. Kaufman, Y. Zhu y R. A. Cox. (1997). "Recombinant *Coccidioides immitis* complement-fixing antigen: detection of an epitope shared by *C. immitis*, *Histoplasma capsulatum*, and *Blastomyces dermatitidis*." *Clin Diagn Lab Immunol* **4**(1): 19-22.
- Yeo, S. F. y B. Wong. (2002). "Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections." *Clin Microbiol Rev* **15**(3): 465-84.