

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

DIVISION REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



“COCCIDIODOMICOSIS EN CANINOS”

MONOGRAFIA POR

ANDREA GONZALEZ TAVIZON

**PRESENTADA PARA OBTENER TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

Torreón, Coahuila, México.

Diciembre, 2013.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA

"ANTONIO NARRO"

UNIDAD LAGUNA

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
"COCCIDIODOMICOSIS EN CANINOS"

MONOGRAFIA POR:

ANDREA GONZALEZ TAVIZON

ASESOR PRINCIPAL

Una firma manuscrita en tinta que parece ser "Rascón Díaz", ubicada sobre una línea horizontal que sirve como subrayado.

MVZ CARLOS RAÚL RASCÓN DÍAZ

COORDINACIÓN DE LA DIVISION REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL:

MVZ: RODRIGO ISIDRO SIMON ALONSO



**Coordinación de la División
Regional de Ciencia Animal**

TORREÓN, COAHUILA, MEXICO

DICIEMBRE 2013

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
"ANTONIO NARRO"
UNIDAD LAGUNA
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



"COCCIDIOMICOSIS EN CANINOS"

MÓNOGRAFIA POR:
ANDREA GONZALEZ TAVIZON


Elaborado bajo la supervisión del comité particular y aprobado como requisito parcial para
optar por el título de:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA


JURADO:



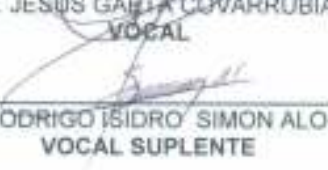
MVZ. CARLOS RAÚL RASCÓN DÍAZ
PRESIDENTE



MVZ. SILVESTRE MORENO AVALOS
VOCAL



MVZ. JESÚS GARCÍA COVARRUBIAS
VOCAL



MVZ. RODRIGO ISIDRO SIMÓN ALONSO
VOCAL SUPLENTE

TORREÓN, COAHUILA, MÉXICO

DICIEMBRE, 2013

AGRADECIMIENTOS

Primeramente a Dios, por darme la vida y la salud, por dejarme realizar este sueño, la base de muchos más que le procederán.

Para Oscar A. Ojeda, M. del Rosario Tavizón y Olivia Ortega Tavizón: mis amados padres, quienes son mi orgullo, mi ejemplo y de quien espero en la vida ser al menos un poco de lo grande que siempre han sido y serán como padres y personas.

A mis hermanos: Ale, Charo, Héctor, y Fernanda los mejores amigos, y cómplices la mejor elección que Dios hizo por mí.

A mi familia: Tíos, primos, y amadas sobrinas, gracias por confiar en mí, por hacerme fuerte y levantarme cada vez que caigo.

J. Francisco Alvarado Espinosa: mi apoyo, mi mejor amigo y mi gran amor, te amo.

Eloísa: compañera, amiga, hermana y confidente siempre.

MC. Oscar Ángel García: amigo, confidente y tutor muchas gracias.

Al MVZ. Carlos Raúl Rascón Díaz, por el apoyo y tiempo como asesor del presente trabajo, igualmente para mis sinodales y apreciados amigos: MVZ. Silvestre Moreno Avalos, MVZ Jesús Gaeta Covarrubias Y M.V.Z. Rodrigo Isidro Simón Alonso gracias por su confianza y tiempo.

Una extensa gratitud a todos y cada uno de mis profesores: M.V.Z. Ingenieros, Químicos, Maestros y Doctores, quienes lograron forjar con mucho empeño y esfuerzo a este Médico Veterinario, honroso permanentemente de ser buitre.

A mi “ALMA TERRA MATER” gracias por haberme abierto las puertas, acogerme y nutrido generosamente de sapiencia como verdadera madre y que como tal siempre le permaneceré agradecida.

ALMA TERRA MATER, VULTURE SEMPER

ÍNDICE DE CONTENIDO

I.INTRODUCCIÓN	iv
II.REVISION DE LITERATURA.....	2
2.1. Coccidioidomicosis	2
2.1.1 Sinonimia	2
2.1.2 Etiología	3
2.1.3 Antecedentes históricos	6
2.1.4 Clasificación taxonómica del genero <i>Coccidioides</i>	8
2.1.5 Especies afectadas.....	8
2.1.6. Transmisión y ciclo de vida del genero <i>Coccidioides</i>	9
2.1.7 Periodo de incubación	10
2.1.8 Características clínicas.....	11
2.1.9 Epidemiología.....	13
2.2.0. Hábitat y distribución.....	16
2.2.1. Patogenia.....	16
2.2.2Histopatología	18
2.2.3 Diagnostico	19
2.2.4 Tratamiento.....	22
IX. LITERATURA CITADA	25

INDICE DE CUADROS Y FIGURAS

Figura 1. Múltiples artroconidios de <i>Coccidioides immitis</i> (Azul de algodón60X). (Departamento de Micología y Servicio de Dermatología, Hospital General de México, OD. Hospital General de Zona 16, IMSS, Torreón, Coahuila, México).....	4
Figura 2 Cultivo de <i>Coccidioides immitis</i> en Sabouraud agar). Múltiples artroconidios de <i>Coccidioides immitis</i> (Azul de algodón60X). (Departamento de Micología y Servicio de Dermatología, Hospital General de México, OD. Hospital General de Zona 16, IMSS, Torreón, Coahuila, México).	5
Figura 3. Mapa de la distribución de <i>coccidioidomycosis</i>	14

RESUMEN

El objetivo general de este estudio fue determinar los animales domésticos que han estado en contacto con *Coccidioides* spp. en 10 distintas colonias del municipio de Torreón, Coahuila perteneciente a la región de La Comarca Lagunera. El presente estudio se realizó en los meses de Octubre 2012 a Junio 2013 en la Ciudad de Torreón Coahuila. Se tomaron muestras de 100 caninos totalmente al azar, sin importar (raza, sexo, edad, etc.) en 10 colonias del municipio de Torreón. Se utilizaron 100 dosis de antígeno (*Coccidioidina* de la UNAM) Para realizar la inoculación se seleccionó el área de la cruz de cada animal para lo cual se rasuro el área de inocular y se rasuro con máquina y navaja #40, se desinfecto con una torunda con alcohol y posteriormente se procedió a inocular con jeringa de insulina 0.1 ml de *coccidioidina* diluida en una concentración 1:1000. Transcurridas 72 horas posteriores a la inoculación se interpretaron los resultados de la prueba de inoculación. Se midió con un vernier el área inoculada, si al tiempo de lectura se observaba la presencia de induración, y este es igual o mayor a 5 mm el resultado era positivo o negativo si este era menor a 5 mm. Los resultados del presente estudio demuestran que el porcentaje de perros positivos a la intradermorreacción a la *coccidioidina* en el municipio de Torreón fue del 3%.Este bajo porcentaje de animales positivos puede estar relacionado con el reducido número de animales muestreados en el lugar.

PALABRAS CLAVE: Coccidiodomicosis, Induracion, *Coccidioides immitis*, Inoculación, Antígeno.

I.INTRODUCCIÓN

La *coccidioidomycosis* es una infección micótica que afecta a diversas especies de animales, y también a los humanos. La causa es el *Coccidioides immitis* que puede encontrarse en el suelo o el polvo. La enfermedad tiene lugar con frecuencia (endémica) en el suroeste de los EE.UU, partes de México y América del Sur debido a los suelos secos desérticos que se encuentran en dichas áreas (Fisher *et al.*,2002, Negroni,2010). Los perros son la especie más severamente afectada pero el *Coccidioides immitis* puede causar infección en muchas otras especies, incluyendo, caballos, ganado bovino y otro ganado (CFSPH, 2006).Las pruebas intradérmicas o intradermorreacciones se han utilizado durante muchos años para valorar diversas funciones cutáneas, para el diagnóstico de algunas enfermedades en las que la piel se encuentra afectada, para tratamiento de procesos alérgicos y principalmente para determinar la hipersensibilidad inmediata o retardada. La hipersensibilidad retardada (HSR) se refiere a la respuesta inmunitaria de tipo celular. Ésta depende de linfocitos T CD4+ funcionales, por lo que estas pruebas se usan para evaluar la inmunidad celular en pacientes en quienes se sospecha cursan con una infección, en inmunodeficiencias o en valoraciones pretrasplante o pretratamiento con agentes biológicos. (Barquero-Flores, 2009).

II. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. Coccidioidomicosis

La *coccidioidomicosis* o fiebre del Valle de San Joaquín es una micosis sistémica endémica de América, producida por los hongos dimorfos de género *Coccidioides*, *C. immitis* y *C. posadasii*. Estos microorganismos viven en la tierra de zonas áridas e infectan al hombre y a otras especies de animales por vía inhalatoria mediante sus artroconidios. La mayor parte de las infecciones son benignas y autolimitadas debido a la eficiente respuesta de la inmunidad mediada por células (Negroni *et al.*, 2010). Además de afectar pulmón, la *coccidioidomicosis* puede diseminarse y causar infecciones en piel, tejido subcutáneo, sistema nervioso central (SNC), huesos, articulaciones, puede encontrarse prácticamente cualquier órgano. La inmunidad generada por la infección es específica y normalmente se conserva de por vida (Fisher, 2002).

2.1.1 Sinonimia

Enfermedad de Posadas, enfermedad de Wernicke, fiebre del desierto, reumatismo del desierto, enfermedad del valle de San Joaquín, granuloma coccidioidal.

2.1.2 Etiología

La *coccidioidomycosis* es causada por hongos dimórficos, que se encuentra por el suelo, ascomicetos *Coccidioides immitis* y *C. posadasii* (anteriormente conocidos como poblaciones California y no California de *C. immitis*). *C. immitis* y *C. posadasii* difieren en algunas características como la tolerancia al calor y a la sal, sin embargo, no se han observado diferencias en la patogenicidad. (CFSPH, 2010; Fisher, 2002).

La *coccidioidomycosis* es producida por dos hongos estructuralmente muy similares y diferentes genéticamente: *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*, el primero restringido a la zona californiana de los Estados Unidos y el segundo en otras regiones de los EU y en el resto del continente. Son hongos mitospóricos bifásicos actualmente clasificados en el orden de los Onygenales. (Fisher *et al.*, 2002). Ambas especies del género *Coccidioides* son morfológicamente idénticas.

En los tejidos parasitados se presentan como estructuras esféricas de 40 a 80 μm de diámetro, con una pared celular gruesa, refringente y de doble contorno, en las formas maduras el interior está ocupado por endosporas de 3 a 4 μm de diámetro y en las inmaduras, se observa un citoplasma heterogéneo, granular y con inclusiones de lípidos (Negroni, 2003). En los preparados histopatológicos puede ser fácilmente visto con H/E por su tamaño y el grosor de su pared celular, se tiñe de rojo con la coloración de PAS y de marrón oscuro con la metenamina-plata de Grocott. Es frecuente observar en las preparaciones con H/E, reacciones acidófilas por fuera de la pared de las esferas, las que

representan un fenómeno de Splendore-Hoepli (complejos antígeno anticuerpo complemento) (Negroni, 2010).

En los medios de cultivo habituales, agarglucosado de Sabouraud, lactrimel, agar infusión de cerebro y corazón, incubados tanto a 28° C como a 37°C, *Coccidioides* produce colonias de micelio aéreo algodonoso, blanquecinas o con zonas de color pardo claro. Microscópicamente muestra un micelio hialino, ramificado y tabicado, con dilataciones en raqueta en la proximidad de algunos septos y esporas asexuadas externas (clamidoartroconidios) dispuestas en cadena.

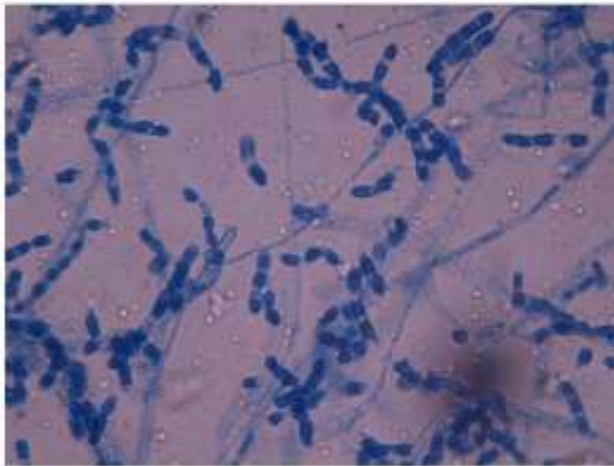


Figura 1. Múltiples artroconidios de *Coccidioides immitis* (Azul de algodón60X). (Departamento de Micología y Servicio de Dermatología, Hospital General de México, OD. Hospital General de Zona 16, IMSS, Torreón, Coahuila, México).

Estas esporas miden 2 a 3 x 3 a 5 µm, tienen forma de barril, su pared es refringente y toman intensamente el color azul cuando son montados en azul lactofenol; suelen estar

separados entre sí por células vacías, que conservan restos de la pared de la hifa y facilitan su dispersión (Papaggianis *et al.*, 1998). Los clamidoartroconidios son muy infectantes y se considera que el manejo de la fase micelial de *Coccidioides* implica un serio riesgo para el laboratorista, su manipulación sólo es permitida en cámaras con flujo laminar.



Figura 2 Cultivo de *Coccidioides immitis* en Sabouraud agar). Múltiples artroconidios de *Coccidioides immitis* (Azul de algodón60X). R. Negroni, A. Arechavala, E. Maiolo Unidad de Micología del Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Buenos Aires. Argentina 2010.

2.1.3 Antecedentes históricos

La *coccidioidomycosis* fue descubierta por un estudiante de medicina en la Argentina en 1892, y el conocimiento sobre la infección sobre todo surgió de la observación de los médicos y científicos en California, principalmente en Stanford Centro Médico de la Universidad (Hirschmann, 2007). El primer caso de *coccidioidomycosis* fue reportado en 1892 en Argentina por Posadas, discípulo del famoso patólogo Wernicke, el paciente presentaba tumores y úlceras de piel de 4 años de evolución; originario de las pampas argentinas en la región del Chaco (Norte de Argentina). En un inicio, la forma parasitaria del hongo (esférula), fue considerado como coccidia. Gilchrist y Rixford (1894) comunicaron un nuevo caso en California, EUA, en el valle de San Joaquín. Stiles clasificó al agente etiológico como un protozooario de la clase *Sporozoa* y lo denominó *Coccidioides immitis*; el material fue sembrado en diversos medios de cultivo, desarrollando colonias blanquecinas que fueron consideradas como contaminantes. Posadas había transmitido con éxito la infección a varios mamíferos, incluyendo un perro, un gato, y un mono, mediante la inoculación de ellos con material de un paciente. (Negroni, 2008).

En 1900 Ophüls junto con Moffit propusieron que el agente etiológico era un hongo dimórfico con éste lograron desarrollar la enfermedad en animales, cumpliendo así los postulados de Koch. En 1905, Ophüls llamó la infección como Granuloma coccidioidal y propuso el ciclo de vida del hongo (Ophüls 1905). El primer aislamiento del hongo de la naturaleza se llevó a cabo en 1932 por Stewart y Meyer. Gracias a la obtención del antígeno del hongo (coccidioidina), así como su estandarización, hecha por Smith en

1956 se limitaron las zonas endémicas. En 2002, Fisher y colaboradores han diferenciado dos especies de hongos, mediante técnicas de biología molecular (secuencias de nucleótidos), dejando a *C. immitis*, para la zona de California EU y *C. posadasii*, para otros estados de la unión americana y la mayoría de aislamientos del resto del continente.

Varios países de la región como México, Guatemala, Honduras, Venezuela y la Argentina llevaron a cabo estudios epidemiológicos que permitieron una mejor caracterización de las áreas endémicas y de la clínica de esta infección fúngica.

Los primeros casos de *coccidioidomycosis* en pacientes mexicanos residentes en Los Ángeles fueron comunicados por Cicero y Perrin en 1932. El primer caso documentado de *coccidioidomycosis* autóctono de México fue estudiado por Madrid en 1946 (Negroni, 2008). Este investigador también llevó a cabo una pequeña encuesta epidemiológica con pruebas cutáneas de coccidioidina en el Hospital de Hermosillo (Sonora), y demostró un 14% de positividad sobre 248 pruebas (Negroni, 2008).

Entre 1961 y 1965, González-Ochoa llevó a cabo una investigación sistemática del área endémica de *coccidioidomycosis* en México. El estudio incluyó más de 53 comunidades en todo el país y se realizaron más de un millón de intradermoreacciones con *coccidioidina*. Fueron reconocidas tres regiones endémicas: 1) la zona norte, en la frontera con los Estados Unidos, que presentó un gradiente descendente de positividad de oeste a este, 50% en Sonora y Baja California a 5 o 10% en el sur de Tamaulipas; 2) la zona del litoral del Pacífico, que hacia el norte es una prolongación de la parte oeste de la región anterior hasta el estado de Michoacán (Negroni, 2008).

2.1.4 Clasificación taxonómica del genero Coccidioides

Reino: Fungi

Phylum: *Ascomycota*

Orden: *Onygenales*

Familia: *Onygenaceae*

Género: Coccidioides.

Especies: *C. immitis*, *C. posadasii*

2.1.5 Especies afectadas.

Se han registrado infecciones por *Coccidioides spp.* en muchos mamíferos domésticos, exóticos en cautiverio o salvajes, así como en ciertos reptiles. Los casos clínicos son relativamente comunes en perros, llamas, primates, y muchas especies no nativas mantenidas en zoológicos en regiones endémicas. También se observan en gatos y caballos. Rara vez se ha documentado la enfermedad sintomática en ganado vacuno, ovejas o cerdos, a pesar de que se han encontrado lesiones pulmonares en el matadero. Entre los animales salvajes, se ha observado enfermedad grave o mortal en nutrias de mar, calderones y pumas, y se han informado lesiones en otras especies como coyotes, armadillos de nueve bandas (*Dasypus novemcinctus*) y roedores del desierto. Los *coccidioides spp.* parecen no afectar a las aves (CSFH, 2010).

2.1.6. Transmisión y ciclo de vida del genero *Coccidioides*

El *C. immitis* y el *C. posadasii* son saprofitos del suelo que crecen en regiones semiáridas con suelos alcalinos y arenosos. En la forma micelial (moho), estos organismos pueden crecer bajo condiciones ambientales extremas, incluidas condiciones alcalinas, temperaturas extremas y salinidad alta, que otros organismos no pueden tolerar; no obstante, compiten deficientemente con otros hongos y bacterias del suelo fuera de su nicho usual. Los *Coccidioides* spp. se propagan a través de dos estructuras reproductivas asexuales: la artroconidia (artosporas) y las endosporas (CFSPH, 2010, Negroni, 2010).

La forma de moho que crece en el ambiente produce las artroconidias que se propagan por el viento. Germinan y forman nuevos micelios, si las condiciones ambientales son adecuadas. Las artroconidias también son infecciosas para los humanos y los animales, que son hospederos accidentales. En la gran mayoría de los casos, las personas o los animales se infectan por inhalación. La aerosolización de las artroconidias aumenta cuando el suelo contaminado es removido por los humanos (como en una excavación arqueológica o un sitio de construcción) o por causas naturales como terremotos o tormentas de tierra. Pueden producirse epidemias cuando las lluvias copiosas, que promueven el crecimiento de micelios, son seguidas de sequía y viento. Las artroconidias también se inoculan directamente en la piel, el hueso u otros tejidos mediante la penetración de objetos, pero para ser poco común. En las yeguas, es posible que el

aborto coccidioidal se produzca como consecuencia de infecciones ascendentes a través de la vagina. Las artroconidias maduras son extremadamente resistentes a condiciones adversas, y pueden sobrevivir por meses o años en el suelo y en el polvo (Fisher, 2002).

Normalmente, la *coccidioidomycosis* no se considera contagiosa, sin embargo, se han documentado al menos dos casos de transmisión zoonótica. En un informe reciente, un asistente veterinario desarrolló una infección localizada con osteomielitis como consecuencia de una mordida de gato con *coccidioidomycosis* diseminada. Otro caso zoonótico se adquirió aparentemente mediante la inhalación de endosporas, durante la necropsia de un caballo con infección diseminada (CFSHP, 2010).

2.1.7 Periodo de incubación

Las infecciones pulmonares primarias normalmente son sintomáticas después de una a cuatro semanas de exposición, mientras que la enfermedad diseminada puede ocurrir después de meses o años (CSFH, 2010).

2.1.8 Características clínicas

La evolución clínica de estas infecciones es sumamente variable y depende de la carga infectante (cantidad de esporos inhalados) y de la capacidad de la respuesta inmune mediada por células T CD4+ del hospedero, para generar una respuesta que controle la infección. La mayor parte de las infecciones son asintomáticas o subclínicas, pero los casos clínicos progresivos, que representan el 1 a 2/1000 de las infecciones, pueden llegar a originar procesos graves de evolución fatal (Negroni, 2008).

La *coccidioidomycosis* normalmente se ve limitada a las vías respiratorias. En un pequeño porcentaje de casos, los hongos se propagan a otros tejidos desde los pulmones. Excepcionalmente, los *Coccidioides* spp. pueden infectar los tejidos directamente desde el ambiente.

Muchos perros se han infectado asintómicamente. La infección pulmonar primaria es la forma más común en los perros que se enferman. Los animales afectados normalmente presentan una tos crónica, que puede ser seca o húmeda y productiva. Puede observarse fiebre, pero algunos perros tienen temperatura normal. Son comunes la pérdida de peso y la anorexia. La neumonía evidente puede ocurrir en algunos animales, y puede ser grave. Las lesiones pulmonares, que incluyen nódulos solitarios similares a los encontrados en humanos, pueden observarse en algunos perros asintomáticos (CFSPH, 2010).

La enfermedad diseminada puede ocurrir con o sin un antecedente de enfermedad respiratoria o signos pulmonares concurrentes. Esta forma de *coccidioidomycosis* puede desarrollarse meses o años después de la infección primaria. Los signos clínicos varían según el sitio y pueden estar acompañados de signos no específicos, como fiebre persistente o fluctuante, depresión, anorexia y pérdida de peso. En los perros, *Coccidioides* spp. se disemina, más comúnmente, a los huesos, en especial a los de las extremidades, y causa cojera y dolor. Si se ven afectadas las vértebras, puede haber deficiencia neurológica como ataxia, paresis o parálisis, así como dolor de espalda y de cuello. Es posible encontrar tractos o nódulos cutáneos supurantes sobre los sitios del hueso implicado otros sitios de diseminación registrados incluyen ganglios linfáticos, piel, tejidos subcutáneos, SNC, corazón, hígado, bazo, riñón, ojos, testículos y glándula prostática. Los síntomas observados en perros por la *coccidioidomycosis*, son: fiebre, letargo, cojera, tos (puede ser seca y dura, o húmeda) dificultad para respirar, inflamación ósea / ampliación de articulaciones, pérdida de peso extrema, con pérdida de masa muscular, inflamación de los ganglios linfáticos (linfadenitis), úlceras en la piel y llagas que drenan, inflamación del iris y otras partes frontales del ojo, inflamación de la córnea. No es raro que la infección se propague a otras áreas del cuerpo. Los huesos largos y articulaciones, ojos, piel, hígado, riñones, sistema nervioso central, sistema cardiovascular, y los testículos pueden ser infectados por el hongo *Coccidioides* mientras se encuentra en su etapa parasitaria difusión. Las convulsiones y la insuficiencia cardíaca pueden ser consecuencia de este trastorno (CFSPH.2010, 2008).

Opuesto a la *coccidioidomycosis* en los humanos, la invasión del SNC en los perros normalmente se caracteriza por lesiones granulomatosas en lugar de meningitis, y las

convulsiones son el signo más común. La implicación del corazón y el pericardio puede causar disfunción cardíaca, arritmias, síncope o muerte súbita. Entre las lesiones oculares se encuentran granulomas fúngicos, uveítis anterior, desprendimiento de la retina y ceguera (CFSPH, 2010).

2.1.9 Epidemiología

Los *Coccidioides* spp. se encuentran en el hemisferio oeste, a latitudes entre 40° N y 40° S, de California a Argentina. La distribución de estos organismos es irregular. Son endémicos en el suroeste de los EE.UU., que incluye Arizona (donde la incidencia en humanos es particularmente alta), partes de Nuevo México, Texas (oeste de El Paso) y las regiones centro y sur de California, especialmente el Valle de San Joaquín. El área endémica se extiende a México, y los focos de infección se han detectado en los países de América Central y del Sur, entre los que se encuentran Argentina, Colombia, Guatemala, Honduras, Venezuela, Paraguay y Brasil. El *C. immitis* parece estar restringido a California, pero podría existir en ciertas áreas adyacentes de Baja California (México) y Arizona. *C. posadasii* se encuentra en las demás regiones. Se desconoce si los rangos de estos dos organismos se solapan (CFSPH, 2010).

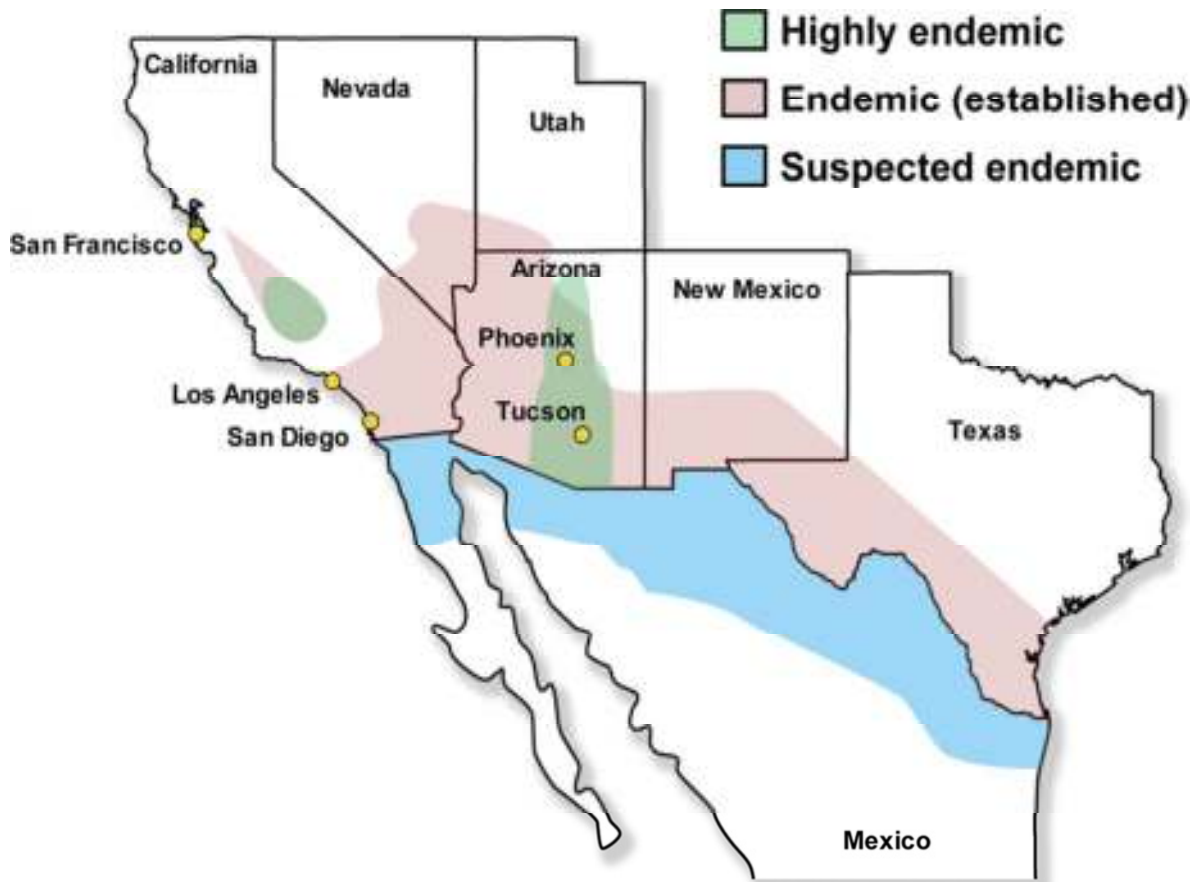


Figura 3. Mapa de la distribución de *coccidioidomicosis*. Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, University of California, Davis Medical Center, Sacramento, CA, USA; Mycotic Diseases Branch, Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases, US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA 2013.

Las zonas endémicas están formadas por tierras arcillosas y arenosas, en áreas semidesérticas, con poca precipitación pluvial (150-500mm por año), con temperatura promedio de 28°C en verano y 7°C en invierno. La temperatura puede variar desde 0°C hasta 45°C el mismo día, ésta propiedad limita a *C. immitis* y *C. posadasii* en esta zona, ya que se ha comprobado en el laboratorio la resistencia de este hongo, superior a los 50°C. El hongo puede vivir debajo de la tierra entre 5-30cm. *C. immitis* crece en la zona sur de California EU. En estas condiciones climatológicas existe una flora y una fauna pobres,

constituida por flora predominantemente xerofítica (cactáceas), arbustos y matorrales como *Larrea-tridentata* ("gobernadora"), y roedores como ratones, zarigüeyas (*Perognathus*) y ardillas de tierra (*Citellus*), que juegan un papel de vectores indirectos de la enfermedad (Negroni,2010;David y DiCaudo,2006).

Los hongos del género *Coccidioides* viven en la tierra, en suelos de pH alcalino, ricos en sales y pobres en nutrientes. Las áreas endémicas tienen un invierno corto y lluvioso, el verano es prolongado, muy cálido y seco, la vegetación es espinosa y los vientos son frecuentes e intensos. Hay abundantes roedores silvestres, que se infectan frecuentemente con estos microorganismos (Negroni, 2010; Fisher, 2000).La infección de los seres humanos y de los otras especies de animales se produce por vía inhalatoria, por lo general es asintomática o cursa como una infección respiratoria benigna y autolimitada (Chiller *et al.*, 2003). En las áreas endémicas la mayor parte de la población adulta ha sufrido la infección y se reconoce este hecho por la reacción cutánea positiva a la coccidioidina. Los casos que requieren atención médica especial son las primo-infecciones sintomáticas, los procesos pulmonares de evolución crónica y las formas progresivas diseminadas (Chiller *et al.*, 2003). Los procesos pulmonares de evolución crónica se observan en menos del 5 % de las infecciones primarias sintomáticas y las formas diseminadas progresivas representan menos del 2 por mil de los infectados (Rippon, 1990).

2.2.0. Hábitat y distribución

Coccidioides immitis o *C. posadassi*, presenta una distribución geográfica en el continente americano restringida a zonas de clima árido o semiárido, con alto contenido de sales, pH alcalino y con vegetación escasa de tipo espinoso. Las condiciones ecológicas mencionadas prevalecen en los estados ubicados en el sur oeste de estados unidos y noroeste de México, lugares considerados mundialmente como las principales zonas endémicas de esta micosis. En México la zona de donde proviene el mayor número de casos comprende los estados de baja california, sonora, Coahuila y Durango; sin embargo la *coccidioidomicosis* no es considerado una enfermedad que deba notificarse obligatoriamente, por lo que actualmente no se conoce su prevalencia en los estados considerados como zonas endémicas y mucho menos en aquellas regiones de nuestro país que no comparten regiones ecológicas iguales o muy similares a las que existen en el norte de nuestro territorio (Castañón-Olivares *et al.*,2008).

2.2.1. Patogenia

El principal obstáculo para establecer el diagnóstico de *coccidioidomicosis* es no considerar este padecimiento en el diagnóstico diferencial. La base para el diagnóstico la constituye el aislamiento por cultivo; el hongo crece fácilmente en diversos medios, observándose crecimiento en 3 o 4 días (Stevens, 1995). La identificación definitiva a partir del cultivo se lleva a cabo actualmente mediante el uso de una sonda genética (Levine *et*

al., 1973). La presencia de esférulas en secreciones o en los tejidos se considera también como criterio diagnóstico; éstas se pueden identificar con diversos tipos de tinciones, incluyendo la tinción de Papanicolaou (Madrid, 1946). Se dispone de pruebas serológicas que permiten determinar la respuesta inmune del hospedero ante la infección; éstas deben ser llevadas a cabo por un laboratorio con experiencia. Durante la primoinfección es posible detectar anticuerpos séricos IgM hasta en el 75% de los pacientes. Los anticuerpos IgG suelen aparecer en forma más tardía y persisten detectables durante meses. Se considera que un título elevado de IgG ($\geq 1:32$) es indicador de enfermedad diseminada; sin embargo, los pacientes con *coccidioidomycosis* meníngea no suelen presentar títulos elevados de IgG sérica. Los títulos seriados de IgG sérica se han utilizado para monitorear la respuesta al tratamiento (Papaggianis *et al.*, 1998).

La reactividad cutánea a los antígenos de *C. immitis* (coccidioidina y esferulina) suele presentarse poco después de la aparición de los síntomas durante la primoinfección; se considera improbable la existencia de falsas positivas por reacción cruzada con otras infecciones micóticas. Los pacientes con enfermedad diseminada suelen presentar anergia cutánea (Stevens, 1995).

La infección usualmente ocurre cuando el hospedero inhala los artroconidios, cuyo diámetro oscila entre 3 y 5 μm (se considera que basta un artroconidio para generar la infección). Dentro del pulmón, el artroconidio se transforma en una estructura denominada esférula (fase parásita) que alcanza un diámetro de 70 o más micras. Conforme la esférula incrementa su diámetro, genera septos internos y dentro de cada uno de estos compartimentos, se desarrolla una nueva célula denominada endospora; después de varios

días la esférula se rompe liberando las endosporas en los tejidos circundantes; cada una de ellas tiene el potencial de convertirse en una nueva esférula. A pesar de que la esférula es la forma típicamente descrita en el hospedero vertebrado, frecuentemente se observan hifas septadas o artroconidios en los tejidos (Laniado-Laborín, 2004; Muñoz *et al.*, 2004). Cuando una esférula regresa al medio ambiente (o en un medio de cultivo apropiado) revierte rápidamente a la fase saprobia (Levine *et al.*, 1961). Los macrófagos y neutrófilos proveen la primera línea de defensa contra la infección, pero inicialmente son incapaces de fagocitar efectivamente a una estructura tan grande como lo es la fase tisular de *Coccidioides spp.* la infección genera la aparición de una población de linfocitos T específicamente sensibilizados para destruir a *Coccidioides spp.* mediante la activación de las demás células involucradas en la respuesta inflamatoria, incluyendo a los macrófagos. Esta respuesta en individuos inmunocompetentes es capaz de suprimir el progreso de la infección, autolimitándola. Por el contrario, los individuos que presentan supresión de la inmunidad mediada por linfocitos T desarrollan enfermedad pulmonar severa y frecuentemente presentan diseminación (Laniado-Laborin, 2006).

2.2.2 Histopatología

Ophüls propuso que la puerta de entrada de la infección era pulmonar, comprobó la formación de hifas a partir de esferas de *Coccidioides* y concluyó, mediante sus estudios histopatológicos, que los endosporos de las esferas tenían un importante papel quimiotáctico para los leucocitos polimorfonucleares (Ophüls, 1906). Las lesiones gruesas pueden proveer la clave para los cambios histopatológicos, que pueden incluir respuesta piogranulomatosa con granulocitos, neutrófilos y eosinófilos, macrófagos, células gigantes

multinucleadas con células epitelioides empalizadas, caseación-necrosis e hialinización o fibrosis con linfocitos en la periferia. Los cambios granulomatosos, fibrosis y ocasionalmente calcificación pueden representar lesiones crónicas, pero únicamente la presencia de *Coccidioides* distingue a éstas de lesiones causadas por otras enfermedades.

2.2.3 Diagnostico

Establecer un diagnóstico de *coccidioidomicosis* en animales puede implicar un desafío y requerir múltiples pruebas, entre ellas pruebas citológicas, histopatológicas, serológicas y cultivos. Las radiografías pueden ser útiles como pruebas auxiliares. En animales pequeños con enfermedades respiratorias, se pueden identificar lesiones pulmonares y adenopatías hiliares, mientras que los animales con osteopatías tienen lesiones líticas y proliferativas, con formación perióstica de hueso nuevo. En algunos casos, pueden ser útiles los estudios avanzados por imágenes. Algunas veces se realiza un tratamiento con medicamentos antifúngicos para establecer un diagnóstico presuntivo en caso de que fallen otros métodos o sean inaceptablemente invasivos (por ejemplo en granuloma cerebral).

La *coccidioidomicosis* se puede diagnosticar mediante la visualización de parásitos en tejidos, exudados, líquidos de lavado transtraqueal o broncoalveolar, ganglios linfáticos y líquido pleural. En el cuerpo, *Coccidioides* spp. forma esférulas, estructuras de doble pared que varían ampliamente en abundancia y tamaño. La mayoría de las esférulas tienen un diámetro de 20 a 80 μm pero algunas pueden alcanzar un tamaño de 200 μm . Contienen endosporas, pequeñas estructuras globulares de 2 a 5 μm que se convierten en

nuevas esférulas al ser liberadas. Las esférulas que contienen endosporas permiten confirmar el diagnóstico, mientras que las esférulas que no las contienen permiten realizar un diagnóstico presuntivo de *coccidioidomycosis*. En casos raros, los organismos pueden formar hifas en los tejidos o los alvéolos del pulmón. Para visualizar el microorganismo, se puede utilizar tinción fluorescente de calcoflúor blanco (CFW), preparación fresca de hidróxido de potasio (KOH), tinción de Grocott a base de metenamina de plata, tinción con ácido periódico de Schiff o tinción con hematoxilina-eosina. En ocasiones, se encuentran microorganismos con Giemsa, Papanicolau o tinciones con mucicarmín. La tinción de Gram, en general, no tiñe *Coccidioides spp.*

La *coccidioidomycosis* también puede diagnosticarse mediante el cultivo de muestras de fluidos corporales, exudados o tejidos afectados. No se aconseja el cultivo fúngico en interiores porque las artroconidias de cultivos maduros son fáciles de aerosolizar e inhalar. *C. immitis* y *C. posadasii* pueden crecer en la mayoría de los medios fúngicos como el agar Sabouraud, el agar de infusión cerebro-corazón, el agar papa dextrosa o papas en escama, con o sin cicloheximida, así como en muchos medios utilizados para aislar bacterias.(Neil, 2010). Dado que estos microorganismos no compiten bien con otros hongos o bacterias, las muestras con flora mixta deben colocarse tanto en medios selectivos como no selectivos. Las colonias en general se pueden detectar en 4 a 5 días, pero pueden aparecer incluso a los 16 días. La primera vez que aparecen las colonias, con frecuencia, grises y membranosas, puede resultar difícil reconocerlas. Las colonias más viejas, en general tienen una textura velluda y variada. Se ponen de color blanco o beige, pero pueden desarrollar otros colores a medida que envejecen. Las hifas son hialinas y septadas. No se producen artroconidias en colonias jóvenes, sino que se desarrollan a

medida que envejecen. Tienden a presentar forma de túnel con un ancho aproximado de 2 a 4 μm , tienen paredes gruesas y, con frecuencia, múltiples núcleos. Al combinarse con la presencia de esférulas que contienen endosporas, la observación de artroconidias por microscopía directa confirma el diagnóstico. En laboratorios humanos se utilizan de rutina sondas genéticas para confirmar la identidad de los microorganismos, pero los laboratorios veterinarios, en general, solamente detectan la presencia de artroconidias. Si bien la *C. immitis* y la *C. posadasii* son difíciles de distinguir una de otra, en la actualidad, no existen diferencias conocidas entre la presentación clínica y la respuesta al tratamiento por lo que no se necesita una identificación de rutina a nivel de especie (CFSHP, 2010, 2008).

La *coccidioidomycosis* a menudo se diagnostica por serología. Los ensayos serológicos incluyen ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) e inmunodifusión, que pueden detectar tanto IgM como IgG, y fijación de complemento, que detecta IgG. Se puede utilizar una prueba de inmunodifusión cuantitativa o fijación de complemento para controlar los cambios en los títulos IgG. Usualmente, la IgG específica puede ser detectada en 1 a 3 semanas después de la infección. La IgG específica puede encontrarse a partir de la segunda o tercer semana después de la exposición, pero en algunos pacientes, puede demorar varios meses en desarrollarse. Los primeros casos pueden ser seronegativos, y los pacientes inmunodeprimidos pueden tener respuestas inmunes deficientes. Los títulos IgG generalmente están correlacionados con la gravedad de la infección en humanos, y los títulos altos o en aumento pueden sugerir diseminación. Los pacientes con *coccidioidomycosis* cutánea primaria tienden a tener títulos IgG bajos, y pueden ser seronegativos en la primera fase. Los títulos pueden reflejar la eficacia del

tratamiento, ya que, generalmente, disminuyen con una terapia exitosa. La detección de anticuerpos en el LCR es, con frecuencia, la única forma de diagnosticar meningitis coccidioidal, porque rara vez se encuentran organismos en esta afección (Centers for Disease Control and Prevention. 2003).

2.2.4 Tratamiento

Los fármacos que han demostrado alta sensibilidad y ofrecen una buena respuesta en los casos de *coccidioidomycosis* son: anfotericina B, ketoconazol, itraconazol y fluconazol. (CSFH, 2010., 2008).

El tipo de tratamiento debe individualizarse; oscila entre el reposo y medicamentos sintomáticos como analgésicos, antipiréticos y antitusivos en casos benignos, hasta la lobectomía o resección segmentaria cuando se detectan signos y síntomas pulmonares localizados y graves.

En general la anfotericina B es indicada en los casos más graves esta micosis, en tanto que los compuestos azólicos son utilizados en las formas de evolución crónica, incluyendo la meningitis y como tratamiento de consolidación, una vez superado el peligro inicial. No existen hasta ahora vacuna eficaces.

2.2.4.1. Intradermorreacciones más utilizadas

Tuberculina: Es una de las intradermorreacciones más utilizadas en todo el mundo. (Chaturvedi *et al.*, 2000). Se usa para valorar la hipersensibilidad retardada a antígenos de micobacterias (*Mycobacterium tuberculosis*, vacuna BCG, micobacterias atípicas) y se le conoce como reacción de Mantoux.

Lepromina: Con este antígeno es posible observar tres tipos de reacciones, aunque su función principal es determinar el estado inmunológico de una persona con respecto a *Mycobacterium leprae*, y se le conoce como reacción de Mitsuda; es útil para la clasificación de los enfermos con lepra junto con otros criterios (bacteriológico, clínico e histopatológico) para el pronóstico y seguimiento de los contactos. (Fisher *et al.*, 2002, Kubersk *et al.*, 2007, Giffort *et al.*, 1936). Según su composición, existen tres tipos de lepromina.

Esporotricina: Muestra hiper-sensibilidad retardada a *Sporothrix schenckii* mediante la reacción de González-Ochoa, quien la utilizó por primera vez en 1947. Es positiva cuando se obtiene una induración de 5 mm o más (Negroni, 2008). Se consideran dos clases de antígeno:

Coccidioidina: Se utilizan dos tipos de antígenos obtenidos de *Coccidioides immitis* para demostrar contacto previo con este agente: (Levine *et al.*, 1973).

Leishmanina: Se obtiene a partir de un extracto de promastigotes de *Leishmania braziliensis* cultivados en el medio triple N (Nicolle-Novy-McNeal), se utiliza para

el diagnóstico de leishmaniasis, para estudios inmunológicos y epidemiológicos. Esta prueba es conocida como reacción de Montenegro.

Kveim-Siltzbach: Se ha utilizado desde 1941 con gran especificidad en forma de suspensión obtenida del tejido hepático, del bazo o ganglio linfático de un paciente.

IX. LITERATURA CITADA

Muñoz B, Castanon R L, Calderon L, Vazquez ME, Manjarrez ME. 2004. Parasitic mycelial forms of *Coccidioides* species in Mexican patients .J Clin. Microbiol. 42:1247-1249.

Barquero Flores L. pruebas diagnosticasintradermorreacciones y su aplicación (Revisión bibliográfica 2009)

Castañón-Olivares LR. El género *Coccidioides*. Médica. Cap. 17. Ed. Fac Medicina UNAM, México D.F. 2008, pp: 1201-204.

Chiller TM, Galgiani JN, Stevens DA. Coccid- ioidomycosis. Infect Dis Clin North Amer 2003; 17: 41-57. 7.

David J. DiCaudo, MD Scottsdale, Arizona *Coccidioidomycosis: A review and update* 2006;55:929-42.)

Fisher MC, Koenig GL, White TJ, Taylor JW: Molecular and phenotypic description of *Coccidioidesposadasii* sp. nov. previously recognized as the non-California population of *Coccidioidesimmitis*. Mycologia 2002, 94:73-84.

<http://www.venfido.com.mx/enfermedad.php?n=coccidioidomicosis-en-perros>

Laniado-Laborín R. Coccidioidomicosis: Clínica, diagnóstico y tratamiento. En: Méndez-Tovar LJ, editor. Actualidades en micología médica. 2ª ed. México: Facultad de Medicina, UNAM;2004.p. 269-276.

Laniado-Laborin R. revinstnalenfrespMexCoccidioidomicosis. Más que una enfermedad regional volumen 19 - número 4 octubre-diciembre 2006 páginas: 301-308 Microbiol Rev 1990, 3:247-68.

Munñoz B, Castanon RL, Calderon I, Vazquez ME, Manjarrez ME. Parasitic mycelial forms of Coccidioides species in Mexican patients . J Clin Microbiol

Negróni R, Arechavala A. Coccidioidomicosis through history. Rev. Argent Microbiol 2006; 38:31.

Negróni R. Coccidioidomicosis. En: Restrepo MA, Robledo RJ, Leiderman WE, Botero RD, Bedoya VEI. Enfermedades Infecciosas, 6º Edición. Corporación para Investigaciones Biológicas. Medellín. Colombia. 2003. pp. 309-315.

Negróni R. Evolución de los conocimientos sobre aspectos clínico-epidemiológicos de la Coccidioidomicosis en las Américas. Rev Argent Microbiología 2008; 40: 246-56.

Papaggianis D. *Coccidioides immitis*. In: Ajello L, Hay RJ (Editors). *Medical Mycology Microbiology and Microbial Infections*. 9th Edition. Arnold London, Sydney, Auckland and Topley and Wilson's. 1998; pp. 357-71.

Pappagianis D, Zimmer BL: Serology of coccidioidomycosis. Clin R. Negroni, A. Arechavala, E. Maiolo Unidad de Micología del Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Buenos Aires. Argentina. *Coccidioidomycosis* 2010.

Rippon JW. *Coccidioidomycosis*. En: Rippon JW, editor. *Micología Médica*. Interamericana- na. McGraw-Hill, 1990; pp. 467-510.

Smith CE, Saito MT, Simons SA: Pattern of 39,500 serologic tests in coccidioidomycosis. *J Am Med Assoc* 1956, 160:546-52.

Stevens DA. *Coccidioidomycosis*. *N Engl J Med* 1995;332:1077-1082 (CFSPH) 2006. The Center Food Security y Public Health *Coccidioidomycosis*. Collage of Veterinary Medicine Iowa State University.

Coccidioidomycosis *Coccidioidomycosis*. Collage of Veterinary Medicine Iowa State University. The Center Food Security y Public Health

(CFSPH) 2010. *Coccidioidomycosis*. Collage of Veterinary Medicine Iowa State University.

Chiller TM, Galgiani JN, Stevens DA. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Amer* 2003; 17: 41-57.

Levine HB, González-Ochoa A, Ten Eyck DR. Termalsensitivity to *Coccidioides immitis* comparison of response elicited in man by spherulin and coccidioidin. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 379-86.

Madrid GS. Coccidioidomycosis. *Prensa Med Hermosillo* 1946; 6: 1033-5.

Kuberski T, Myers R, Wheat LJ, Durkin M, Connolly P, Kubak BM, Bruckner D, Peques D. Diagnosis of coccidioidomycosis by antigen detection using cross-reaction with a *Histoplasma* antigen. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 50-4. 23. Durkin M.

Giffort MA. San Joaquin Fever. En: Kern County Health Department Annual Report 1935-1936, p. 22-33.

Levine HB, González-Ochoa A, Ten Eyck DR. Termalsensitivity to *Coccidioides immitis* comparison of response elicited in man by spherulin and coccidioidin. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 379-86.

Ophüls W. Coccidioidal granuloma. JAMA 1905; 45:1291–6.

Posadas A. Obras completas. Buenos Aires: Imprenta de la Universidad
1928:278–303.

Rixford E, Gilchrist TC. Two cases of protozoan (coccidioidal) infection
of the skin and other organs. Johns Hopkins Hosp Rep 1896; 10:209–68.

Ophüls W. Further observations on a pathogenic mould formerly described
as a protozoan (*Coccidioides immitis*, *Coccidioides pyogenes*). J
Exp Med 1905; 6:443–86.

Levine HB, Cobb JM, Smith CE. Immunogenicity of spherule-endospore vaccine of
Coccidioides immitis from mice. J Immunol 1961; 87: 218-27.

Centers for Disease Control and Prevention. Increase in coccidioidomycosis—Arizona,
1998-2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003;52:109-12.

Department of Internal Medicine, 2012 Division of Infectious Diseases, University of
California, Davis Medical Center, Sacramento, CA, USA; 2Mycotic Diseases Branch,
Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases, US Centers for Disease
Control and Prevention, Atlanta, GA, USA; 3Department of Medical Microbiology and
Immunology, One Shields Avenue, Tupper Hall, Coccidioidomycosis Serology Laboratory,
University of California, Davis, CA, USA.