

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS E INGENIERÍA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO-BIOLÓGICAS Y
AGROPECUARIAS

“Estado del arte de la coccidioidomicosis en Sonora y parte del
suroeste de Estados Unidos”

TESINA

Que para obtener el título de

Químico Biólogo Clínico

Presenta

Adán Benítez Paniagua

H. Caborca, Sonora

Marzo del 2015

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

APROBACIÓN

Los miembros del comité designados para evaluar la Tesis teorica de Adán Benítez Paniagua, la han encontrado satisfactoria y recomiendan sea aceptada como requisito parcial para obtener el título de Químico Biólogo Clínico.

M.C. Ramón Efraín Lugo Sepúlveda

Presidente

Q.B. Ana Laura Villa Reyna

Secretaria

Q.B. Rafael de la Rosa López

Vocal

Q.B. Luis Arturo Ortega García

Suplente

El presente trabajo es una disertación que se realizó bajo la dirección del MC. Ramón Efraín Lugo Sepúlveda y la asesoría de la Q.B. Ana Laura Villa Reyna, el Q.B. Rafael de la Rosa López y el Q.B. Luis Arturo Ortega García. Realizada en la Universidad de Sonora, en el municipio de Caborca, Sonora.

DEDICATORIA

A mis padres:

Por darme ese ejemplo de salir adelante: a mi madre Sofía, que todos los días se levanta temprano a luchar cada día y aun estando cansada sigue adelante “muchas gracias”; a mi padre Teófilo, que cada noche trabaja por mis hermanos y mí para tener el pan de cada día “muchas gracias”. Por todo lo que he logrado hacer con sus consejos, sus jalones de oídos y regaños y, sobre todo por su cariño, por todo lo que me han dado “muchas gracias”.

A mis hermanos:

A mi hermana Isabel, que siendo la más necia me ha apoyado en todo este tiempo, a mi hermano Armando que ha puesto su “fe” en mí y que a lo largo de nuestras vidas me ha ayudado en todo, a mi hermano Juan y mi hermana Cecilia por cuestionarme cada vez que hago algo mal, a todos ellos “muchas gracias”

A mis amigos:

A todos mis amigos y compañeros de la carrera, por esos momentos de risas, esas horas de sufrimiento antes de un examen, por siempre mostrar un gran apoyo en cada momento “muchas gracias”

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Sonora por ser la institución que me abrió las puertas al conocimiento y por ser parte de esta historia.

Al MC. Ramón Efraín Lugo Sepúlveda por su paciencia y gran apoyo, sobre todo por la gran oportunidad que me dio, a la Q.B. Ana Laura Villa Reyna, al Q. B. Rafael de la Rosa López, al MC. Eligio Espinoza Ojeda y al Q. B. Luis Arturo Ortega García por todo “muchas gracias”

A mis compañeros de trabajo “Pepsico-Gamesa” por el apoyo que me brindaron durante todo este tiempo, sin su ayuda sería más difícil este largo camino. Personal de almacén, de ventas y administrativo...por sus momentos de carcajadas, críticas y regaños “muchas gracias”.

“Se alcanza el éxito convirtiendo cada paso en una meta y cada meta en un paso”**ÍNDICE DE CONTENIDO**

| | Páginas |
|--|----------------|
| LISTA DE FIGURAS | III |
| LISTA DE TABLAS | IV |
| LISTA DE ABREVIATURAS | V |
| RESUMEN | VI |
| 1. INTRODUCCIÓN | 1 |
| 2. ANTECEDENTES | 4 |
| 3. OBJETIVOS | 7 |
| 3. 1. Objetivo general | 7 |
| 3. 2. Objetivo específico | 7 |
| 4. COCCIDIOIDES | 8 |
| 4. 1. Clasificación taxonómica | 8 |
| 4. 2. Características morfológicas | 9 |
| 4. 3. Ciclo biológico | 10 |
| 5. COCCIDIOIDOMICOSIS (CM) | 13 |
| 5. 1. Definición | 13 |
| 5. 2. Epidemiología | 17 |
| 5. 3. Distribución geográfica de la coccidioidomycosis | 18 |
| 5. 4. Manifestaciones clínicas | 21 |
| 6. SONORA ZONA ENDÉMICA DE COCCIDIOIDOMICOSIS | 25 |
| Situación epidemiológica en Sonora | 25 |

| | |
|--|----|
| 7. ZONAS ENDÉMICAS DEL SUROESTE DE ESTADOS UNIDOS | 28 |
| 7. 1. Epidemiología del Suroeste de Estados Unidos | 28 |
| 7. 2. Situación epidemiológica en California | 31 |
| 7. 3. Situación epidemiológica en Arizona | 33 |
| 7.4. Coccidioidomicosis en la frontera México-EE. UU. | 34 |
| 8. FACTORES DE RIESGO PARA LA COCCIDIOIDOMICOSIS | 37 |
| Factores de riesgo para enfermedad primaria | 37 |
| 9. MECANISMOS DE DEFENSA DEL SISTEMA INMUNE | 41 |
| 9. 1. Inmunología frente a la enfermedad | 41 |
| 9. 2. Inmunidad innata y específica | 42 |
| 9. 3. Mecanismos de defensa del pulmón | 45 |
| 9. 4. Evasión del sistema inmunológico | 47 |
| 10. DETECCIÓN POR EL LABORATORIO CLÍNICO | 48 |
| 11. 1. El laboratorio clínico | 48 |
| 11. 2. Intradermorreacción (IDR) | 49 |
| 11. 3. Examen directo | 50 |
| 11. 4. Cultivo de especies de <i>Coccidioides</i> | 51 |
| 11. 5. Inmunodifusión (ID) | 51 |
| 11. 6. Inmunoanálisis enzimático (IAE) | 52 |
| 11. 7. Anticuerpos fijadores de complemento (FC) | 53 |
| CONCLUSIONES | 54 |

BIBLIOGRAFÍA CITADA

LISTA DE FIGURAS

| | Páginas |
|---|----------------|
| 1. Ciclo Biológico de <i>Coccidioides</i> y sus varias formas morfológicas en cultivos <i>in vivo</i> . | 12 |
| 2. Distribución de 532 casos de coccidioidomicosis en la república mexicana publicados en el año de 1991 al 2011. | 16 |
| 3. Distribución geográfica y filogenética de la coccidioidomicosis (CM). | 20 |
| 4. Áreas de los Estados Unidos con mayor probabilidad de exposición a <i>Coccidioides</i> . | 30 |
| 5. Número y promedio de índice anual en California en los años 2000-2012. | 32 |
| 6. Diferentes tipos de roedores positivos a <i>Coccidioides</i> . | 36 |
| 7. Respuesta inmunológica frente a <i>Coccidioides</i> spp, relación temprana en la respuesta del hospedero. | 44 |

LISTA DE TABLAS

| Tablas | Páginas |
|---|----------------|
| 1. Número de casos según la Secretaria de Salud, revistas y monografías de congresos en México en el periodo 2009 al 2011. | 6 |
| 2. Población (en millones de habitantes) en ciertos condados en regiones endémicas de Estados Unidos para coccidioidomicosis. | 29 |
| 3. Moléculas de superficie de los macrófagos alveolares (MA). | 46 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|---------|---|
| ADHS | Departamento de servicios de salud de Arizona, del inglés <i>Arizona departement of health services</i> |
| ACL | ATP citrato liasa |
| Acs | Anticuerpos |
| Ag2/PRA | Antígeno 2/Antígeno rico en prolina, del inglés <i>Antigen 2/Proline-rich antigen</i> |
| CA | Cepa Californiana |
| CAP | Pulmonía adquirida en la comunidad, del inglés <i>Community-Acquired Pneumonia</i> |
| CDN | Coccidioidina |
| CM | Coccidioidomicosis |
| CMO | Coccidioidomicosis ósea |
| COA | Coccidioidomicosis osteoarticular |
| CMP | Coccidioidomicosis pulmonar |
| CDC | Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, del inglés <i>Center for Disease Control and Prevention</i> |

| | |
|-------------------|---|
| CDM | Coccidioidomicosis diseminada miliar |
| CDPH | Departamento de Salud Pública de California |
| CSF | Comisión de Salud Fronteriza México-Estados Unidos |
| DPCA | Diálisis peritoneal ambulatoria continua |
| EE. UU. | Estados Unidos de América |
| Ecp6 | Proteína extracelular 6 |
| FV | Fiebre del Valle, del inglés <i>Fever Valley</i> |
| GlcNac | N-acetilglucosamina |
| h | Horas |
| HbA _{1c} | Hemoglobina A _{1c} |
| HIES | Hospital infantil del estado de Sonora |
| HPP | Histoplasmosis pulmonar |
| InDRE | Instituto de diagnóstico y referencia epidemiológicos |
| IDR | Intradermorreacción |
| km | Kilómetros |
| LES | Lupus eritematosos sistémico |
| LCR | Líquido cefalorraquídeo |
| µg/mL | Microgramos por mililitro |

| | |
|--------|--|
| mg/dL | Miligramos por decilitro |
| mm | Milímetros |
| mmol/L | Milimol por litro |
| MAT | Gen de tipo de apareamiento, del inglés <i>Mating-Type</i> |
| NDGA | Ácido nordihidroguaiarético, del inglés <i>Nordihydroguaiaretic acid</i> |
| no-CA | Cepa no Californiana |
| OSHA | Administración de Seguridad y Salud, del inglés <i>Occupational Safety and Health Administration</i> |
| PCM | Paracoccidiodomicosis |
| PCR | Reacción en cadena de la polimerasa, del inglés <i>Polymerase Chain Reaction</i> |
| SINAVE | Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica |
| TP | Precipitina en tubo, del inglés <i>Tube Precipitin</i> |
| TB | Tuberculosis |
| VFCE | Centro para la Excelencia Contra la Fiebre del Valle |

RESUMEN

La coccidioidomicosis es una enfermedad primeramente del pulmón, que se encuentra en zonas endémicas del suroeste de Estados Unidos y el norte de México causada por la inhalación de esporas del hongo *Coccidioides* en el polvo. La infección presenta diversas manifestaciones clínicas; pero por lo regular es asintomática, en México no se tiene un registro confiable de su incidencia y prevalencia.

Sonora ha sido de los estados más estudiados en los últimos años, los casos se han registrado desde los años de 1940, de los cuales la mayor parte de los reportes en el Hospital Infantil del Estado de Sonora han sido en niños de entre 5 a 13 años de edad, con predominio en las afecciones pulmonares con 64 casos de 127 reportes en 27 años; la cepa más aislada hasta el momento ha sido *C. posadasii* hasta en un 82 %, quizá por la cercanía con los estados de Texas y Arizona.

Los estados del suroeste de Estados Unidos reportan de 150,000 a 200,000 casos por año; en especial en California y Arizona; la mayoría de estos datos han sido recopilados por medio de llamadas telefónicas y registros de hospitales; en contraste con México que solo reporta 1,500 casos de infección primaria y solo 15 de infección diseminada, sin embargo su epidemiología se piensa similar a la de zonas endémicas de Estados Unidos por la gran zona fronteriza que une a ambos países.

Las pruebas convencionales en el laboratorio clínico incluyen la observación directa de la muestra de expectoración y el cultivo y, es esta última que debe realizarse en laboratorios especializados y de nivel 3; las pruebas serológicas como el inmunoanálisis enzimático, la inmunodifusión, factor de complemento, ayudan a aumentar la sensibilidad del diagnóstico rápido y oportuno. En conclusión, la situación epidemiológica de la coccidioidomicosis en Sonora es desconocida, y se buscan nuevas alternativas para contrastar los altos índices en entre estos dos países, así como la formación de la Comisión de Salud Fronteriza México-Estados Unidos y la creación de nuevos Centros para el Control y Prevención de Enfermedades que han impartido conferencias y a actualizar al personal de salud en México.

1. INTRODUCCIÓN

La coccidioidomicosis (CM) frecuentemente llamada “cocci” o fiebre del valle de San Joaquín, es una micosis sistémica de zonas áridas y desérticas del suroeste de los Estados Unidos de América (EE. UU), el norte de México, Centroamérica y Sudamérica; causada por hongos dimórficos del género *Coccidioides*: *Coccidioides immitis* y *C. posadasii*.¹ Se han descrito varias zonas endémicas para estos similares hongos, una de las zonas más importantes de EE. UU es la parte sur de California, que le concierne a *C. immitis*; siguiendo en importancia la zona norte de México, donde con más frecuencia es aislada la cepa de *C. posadasii* en Baja California, y en algunas zonas de EE. UU, como Texas y Arizona. En Sudamérica se han reportado casos, especialmente en Guatemala,² Argentina,³ Colombia, Brasil y Venezuela.^{4,5}

En México, se han identificado algunas micosis sistémicas como la histoplasmosis pulmonar (HPP),⁶ la paracoccidioidomicosis (PCM), entre otras; todas adquiridas por vías respiratorias y diseminadas a otros órganos y tejidos. La CM se ha convertido en un problema de salud pública,⁷ pues se estima que hay más de 1,500 casos por año de enfermedad primaria y 15 de enfermedad diseminada según la Secretaria de Salud, con una tasa media de 0.8 por 100,000 habitantes, registrándose con más frecuencia entre los 30 y 75 años existiendo un incremento en actividades al aire libre.⁸ Algunos de los factores como la diversidad de climas, altitudes, flora, fauna, ocupación y migración propician la infección en zonas endémicas.⁹ Los estados con más prevalencia o casos reportados en el norte de México son Nuevo León, Coahuila, Chihuahua, Sonora, Tamaulipas y Baja

California; y para el suroeste de EE. UU se encuentran California, Arizona, Nuevo México, Texas, Nevada y Utah con los índices más altos.

En México el reporte no es de origen obligatorio, por lo que no se tiene un registro confiable de su incidencia y prevalencia.¹⁰ La Comisión de Salud Fronteriza México-Estados Unidos 2012 (BHC) ha notificado en México sobre los grandes avances en cuanto al diagnóstico y la ampliación de la capacidad del laboratorio por parte del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (InDRE); así como el desarrollo de un protocolo de trabajo para el diagnóstico de CM en Sonora, Chihuahua, Nuevo México y Arizona.¹¹ De igual modo el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) sigue una vigilancia epidemiológica en México para el mejoramiento y capacitación del laboratorio en enfermedades respiratorias.¹²

EE. UU registra una epidemiología desde 1994 con un estimado de 150,000 a 200,000 casos por año solo hasta el 2011, con un 70 % de los casos ocurridos en Arizona y 25 % en California, datos reportados por el CDC 2012.¹³ La Universidad de Arizona y el Hospital de San José han impartido conferencias en Bakersfield, California, con el ayuntamiento de Phoenix y Tucson abriéndose en el 2012 un nuevo Centro para la Excelencia Contra la Fiebre del Valle (VFCE) en Phoenix para minimizar el impacto económico hospitalario que supera los 100 millones de dólares al año.¹⁴

El número de reportes en los Departamentos Estatales de Salud Pública comparados con intradermorreacción (IDR) y su población susceptible indican que la enfermedad se desarrolla en 30,000 personas por año en EE. UU y es causa común de pulmonía adquirida en la comunidad (CAP) en regiones endémicas como Arizona.¹⁵

La situación epidemiológica de CM en México se considera similar a la de EE. UU por la gran zona fronteriza que une a ambos países en donde se ha encontrado un gran flujo de inmigrantes teniendo como consecuencia una gran tasa de enfermedades sistémicas como la tuberculosis (TB) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) que han incrementado su incidencia en los últimos años.¹⁶ Al contrario de la situación epidemiológica de TB y otras enfermedades de control, el número de reactivaciones fúngicas no es tan fácil de controlar; es por ello que, aunque son potencialmente letales, son poco frecuentes.¹⁷

Las infecciones sistémicas que comparten México y EE. UU hacen difícil el diagnóstico, por sus manifestaciones clínicas inespecíficas; por lo que en zonas endémicas se requiere de experiencia y de al menos la sospecha del médico para considerar el posible diagnóstico. En cuanto al laboratorio, las pruebas de diagnóstico son útiles; pero algunas son tardadas e inespecíficas, por lo que se requieren pruebas más rápidas, menos costosas y más sensibles incluso que el “estándar de oro” que es el cultivo.¹⁸

2. ANTECEDENTES

El primer caso reportado de CM fue en 1891, en la región del Chaco (norte de Argentina) por el entonces estudiante Alejandro Posadas y su maestro, el patólogo Roberto Wernicke.¹⁹ El estudio de la forma esférica del hongo fue considerada en un principio como *Coccidia*; esta patología llevó a Posadas a llamarla “psorospermiosis infectante generalizada” que hoy en día se conoce como “coccidioidomicosis”.²⁰

Durante la investigación por Posadas y Wernicke, la descripción del granuloma fue de gran importancia, lo que llamó la atención de ambos investigadores por su semejanza con el folículo de Koester de la tuberculosis.²¹ Sus primeras inoculaciones en animales demostraron que las especies de sangre caliente eran susceptibles a la infección y resistentes los de sangre fría (tortugas, serpientes, ranas, entre otras). La forma crónica demostraba granulomas compactos, mientras que en las agudas su reproducción es más rápida.

Rixford y Gilchrist 1896, identifican al agente infeccioso como un protozooario y lo llaman *Coccidioides immitis*.²² En 1900 Ophuls y Moffit describen el ciclo biológico, dilucidando que la enfermedad era realmente producida por un hongo de presencia micelial en condiciones *in vitro*.²³

Canteros y cols. 2009, analizaron una pieza de necropsia del paciente de Alejandro Posadas, conservada en el Museo de Patología de la Facultad de Medicina en la Universidad de Buenos Aires, Argentina; amplificaron el ADN fúngico por la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de una región anidada del antígeno 2/rico en prolina (Ag2/PRA), mostrando una mutación puntual en C→G (Citosina→Guanina); dando como resultado la cepa *C. posadasii*.²⁴

El estudio epidemiológico mexicano inicia en 1932 por Cicero en Los Ángeles, California, quien documenta el primer caso en un inmigrante. Gonzáles Ochoa en los años cuarenta emplea la IDR en residentes de Hermosillo, Sonora, Mexicali y Pueblo Nuevo en Baja California, notificando 495 pruebas intradérmicas con coccidioidina 17.2 %, reduciendo el porcentaje al 13.4 % al descartar a los individuos que vivieron o visitaron zonas endémicas de EE. UU.²⁵ Otros datos por la Secretaria de Salud, revistas y monografías en México indican un mayor diagnóstico en años anteriores que en los últimos años,²⁶ se muestra así en la **Tabla 1** solo para el periodo 2009 al 2011.

Tabla 1. Número de casos según la Secretaria de Salud, Revistas y Monografías de Congresos en México. Tomado de Martínez Báez, 2011. Monografía de las Micosis Sistémicas, Periodo 2009-2011.

| Años | Número de casos reportados de coccidioidomicosis según datos de la Secretaria de Salud | Años | Número de casos reportados de coccidioidomicosis en revistas y memorias de congresos |
|------|--|------|--|
| 1988 | ----- | 1991 | 159 |
| 1989 | 524 | 1992 | ----- |
| 1990 | 763 | 1993 | 15 |
| 1991 | 200 | 1994 | 1 |
| 1992 | 633 | 1995 | 2 |
| 1993 | 1147 | 1996 | 73 |
| 1994 | 1186 | 1997 | 13 |
| | | 1998 | ----- |
| | | 1999 | 7 |
| | | 2000 | 1 |
| | | 2001 | 6 |
| | | 2002 | 36 |
| | | 2003 | 31 |
| | | 2004 | 62 |
| | | 2005 | 1 |
| | | 2006 | 56 |
| | | 2007 | ----- |
| | | 2008 | 64 |
| | | 2009 | ----- |
| | | 2010 | 3 |
| | | 2011 | 5 |

3. OBJETIVOS

3. 1. Objetivo general

Dar a conocer el estado del arte de la coccidioidomicosis en Sonora y Suroeste de Estados Unidos.

3. 2. Objetivo específico

Actualizar la información epidemiológica de la coccidioidomicosis en el estado de Sonora y suroeste de Estados Unidos, la información que se presenta es tomada de reportes de artículos científicos, revistas, boletines, conferencias, libros y páginas de internet. Con la finalidad de comprender el estado del arte de la coccidioidomicosis en Sonora y suroeste de Estados Unidos.

4. COCCIDIOIDES

4. 1. Clasificación taxonómica

Coccidioides pertenece al phylum *Ascomycota* de la familia *Onygenaceae*, es termófilo y al igual que todos los microorganismos del reino *Fungi* es poiquilohídrico; es decir, no regula la proporción de agua dentro de las hifas con respecto al medio que lo rodea.²⁷ Papagianis y cols. 1983, señalan que *Coccidioides* tiene cierta semejanza en su fase esférica con levaduras del tipo de los basidiomicetos y sus hifas en cadena son muy parecidas a otros ascomicetos como *Arachniotus* y *Auxarthron*; por ello, no se permite la colocación específica en una división.²⁸

Habitualmente *Coccidioides* crece a una profundidad entre los 5 y los 30 centímetros (cm), por debajo de la superficie del suelo en las épocas calurosas y secas, es estrictamente aerobio, por lo que depende de oxígeno un factor que limita la profundidad a la que puede sobrevivir en la tierra.²⁹ Tiene una predilección hacia suelos alcalinos, seguido de varios meses de lluvias intermitentes.³⁰

Orbach 2009 articula que *Coccidioides* tiene una preferencia hacia las madrigueras de roedores y reptiles, el excremento favorece su proliferación. Su distribución esporádica se debe a que los roedores del desierto son portadores resistentes a la enfermedad y al morir estos reservorios, el hongo coloniza sus cuerpos; formando un punto de origen para la propagación de sus esporas.³¹ Su virulencia es capaz de infectar al huésped inclusive en una estancia corta en zonas endémicas y su duración puede ser de hasta ocho años en las afecciones crónicas.³² Basta solo una artroconidia para infectar a una persona y producir una infección respiratoria adquirida de forma natural, de igual forma ocurre en ratones experimentales.³³ Letechipía Salcedo 2010 encontró susceptibles a los ratones BALB/c, al introducir por inhalación la cantidad de 30, 60 y 120 artroconidias capaces de estimular al

bazo y producir linfocitos B, provocando una infección crónica y un patrón de enfermedad aguda con daños en pulmón, hígado y riñón, entre otros.³⁴

4. 2. Características morfológicas

Coccidioides existe en la naturaleza y en medios de cultivo *in vitro* a 25°C, su colonia es de apariencia húmeda y glabra de color blanco a grisáceo, con un periodo de germinación de 3 a 4 días; se forma un micelio aéreo y su maduración cambia el tono de color marrón a azul lavanda.³⁵ Al comienzo, la colonia no contiene esporas; pero al volverse blanca y lanosa se carga de arthroconidias que miden de 2 a 3 por 3 a 4 micrómetros (μm) de diámetro, su cadena de pequeños barriles unidos se desprenden al verse deshidratados y sin nutrientes, capaz de infectar a ratones y cobayos por vía intratesticular e inhalación.³⁶ Cuando se inhalan las arthroconidias en presencia de células fagocíticas y el aumento de CO_2 cambia su morfología a levadura de 40 a 80 μm de diámetro arrojando una capa celular gruesa refringente y de doble contorno, su interior está ocupado por endoesporas que miden de 3 a 4 μm de diámetro; y en las inmaduras, se observa un citoplasma heterogéneo granular e inclusiones de lípidos,³⁷ *C. immitis* no puede distinguirse de *C. posadasii*, ya que son fenotípicamente idénticas y solo pueden diferenciarse por medio de pruebas genéticas o por la gran tolerancia de crecimiento en presencia de altas concentraciones de sal.^{38,39}

4. 3. Ciclo biológico

Coccidioides tiene dos ciclos de vida, 1. En el suelo de zonas endémicas se presenta como un moho (fase natural o saprofita), con fragmentos de hifas que son removidas

cuando se les molesta y pueden implantarse en el pulmón de un huésped susceptible, 2. por medio de la inhalación, el nuevo entorno cambia su morfología a esférica (fase parasitaria).⁴⁰ Su ciclo de vida en el suelo está relacionado con los ciclos de lluvia; es decir, aumenta considerablemente después de un periodo de lluvia y esta se convierte en la única variable que correlaciona estadísticamente los brotes de infección.⁴¹ Butler 2010, señala que la presentación de sus fases sexuales no está claramente descrita, algunas investigaciones apoyan la hipótesis de las vías del ciclo biológico por la virulencia y adaptación de especies de ascomicetos, permitiéndoles un buen desarrollo en el huésped (reproducción asexual); así como una adaptación en el suelo (reproducción sexual).⁴²

Nowrousian y cols. 1999, hallaron en modelos como *Sordaria macrospora*, un hongo ascomiceto donde su reproducción sexual (teleomorfa) se debe a una enzima llamada ATP citrato liasa (ACL) localizado en el citosol en animales y hongos, este produce acetil coenzima A, un requisito fundamental para la fructificación que depende del estado nutricional de la cepa.⁴³ Las investigaciones de Li y cols. 2012, encontraron que la arquitectura del locus del gen de tipo de apareamiento (MAT) presente en *Blastomises dermatitidis* es similar al de *C. immitis* y, es el encargado del control del ciclo y reproducción sexual; varía en tamaños y elementos de transposición, lo que sugiere un cambio en el tipo de reproducción distinta en cada cepa.⁴⁴

Lubarsky y Plunkett 1955, hacen la observación: “es el organismo quien las desarrolla y las mantiene en su forma esférica y depende del resultado de las condiciones ejercidas por el hospedero para su estabilidad”, es por ello que los cultivos *in vitro* no tienen mucho éxito ya que tienen que estar cambiando el cultivo cada 48 horas (h).⁴⁵ El

siclo biológico de *Coccidioides* como se muestra en la **Figura 1** describe el crecimiento de las artroconidias en cultivos *in vitro* y el desarrollo de esférulas en cultivos *in vivo*.

La coccidioidomicosis (CM) es una infección fúngica denominada “fiebre del valle” (FV) o “fiebre del valle de San Joaquín“, es ante todo una enfermedad de los pulmones, que recibe su nombre por proceder de un hábitat natural en el suroeste de EE. UU en el valle central de California.⁴⁶ No se transmite de persona a persona, ni de animal a animal, ni por interacción de vectores artrópodos como otras enfermedades.⁴⁷ Sino por la inhalación de las artroconidias maduras (esporas) dentro del micelio por alteración del suelo de zonas endémicas; para esto es necesario entrar en contacto con el hongo en el momento de conidiación⁴⁸ y solo cuando el sistema inmunológico presenta defectos ya sea de tipo celular, humoral o fagocitario se vuelve susceptible a la infección.⁴⁹

En el transcurso de la inhalación la mayoría de las esporas son atrapadas por las mucosas y siguen su camino hasta la garganta, en donde son escupidas o tragadas sin sufrir algún daño pero algunas trabajan su camino llegando a los alvéolos pulmonares.⁵⁰ Dentro son fagocitadas por macrófagos alveolares comenzando una transformación a esférulas generando una primoinfección, que parasita tanto el tejido animal como humano y vegetal en condiciones *in vitro*.⁵¹ La mayoría de las personas expuestas a este hongo no se contagian, pero algunas resultan con síntomas similares a una gripe o una CAP con una duración de semanas, inclusive meses.⁵²

En México la CM es ignorada y subdiagnosticada, no se considera un problema de salud pública, por lo que no se tiene un registro confiable de la enfermedad; muchos de los médicos no la notifican porque es muy difícil de corroborar el diagnóstico con los recursos disponibles hoy en día en la mayoría de los hospitales del Sector Salud.⁵³ En contraste con lo que ocurre en México, la mayoría de las infecciones en EE. UU ocurren

en las regiones endémicas del sur de Arizona, el centro de California, el sur de Nuevo México y el norte de Texas; de las 100,000 infecciones ocurridas cada año, la mitad de dos tercios son subclínicas y la mayoría de los pacientes están protegidos de una segunda infección primaria.⁵⁴

El CDC en el año 2000 reportó casos de personas que viajaron a zonas endémicas y luego de un tiempo se les encontró síntomas de infección por *Coccidioides*. Siendo diagnosticados en sus correspondientes lugares de procedencia.⁵⁵ Por lo regular casi siempre es asintomática y solo se considera cuando hay un periodo de seis semanas o con síntomas especialmente graves; los pacientes no cursan con ningún factor de riesgo identificado y no requieren de algún tratamiento.⁵⁶

Otra forma de contagio se produce por traumatismos cutáneos, aunque ocurre raramente. El estudio histopatológico puede demostrar la presencia de elementos inflamatorios agudos en tejido infectado, así como neutrófilos, eosinófilos que se asocian a la ruptura de las esferulas maduras.⁵⁷ Su diagnóstico se realiza por pruebas de sensibilidad cutánea IDR (coccidioidina y esferulina), un resultado positivo indica un previo contacto o una respuesta a una infección pasada. La diseminación manifiesta síntomas similares a la TB, HPM y la PCM, afectando la piel, el dedo pulgar, los huesos, articulaciones, el Sistema Nervioso Central, ganglios linfáticos, entre otras.⁵⁸

Un pequeño porcentaje de pacientes sintomáticos varían desde una infección pulmonar primaria a una extrapulmonar progresiva, afortunadamente las personas que cursan con infección pulmonar primaria se recuperan espontáneamente y retienen la

inmunidad de por vida; en cambio las infecciones crónicas tienen un bajo porcentaje de solo el 5 %.⁵⁹

En regiones donde la TB es predominante la CM también puede existir y prevalecer las dos infecciones juntas en un solo territorio. Estas dos infecciones comparten características epidemiológicas, radiológicas, clínicas y histológicas, lo que dificulta el diagnóstico correcto en donde ambos padecimientos están presentes.⁶⁰ En especial en niños y neonatos, donde la manifestación de CM es fatal, por la falta de madurez en la defensa del pulmón.⁶¹ La **Figura 2**, muestra la distribución de 532 casos en la república mexicana durante los años de 1991 al 2011.

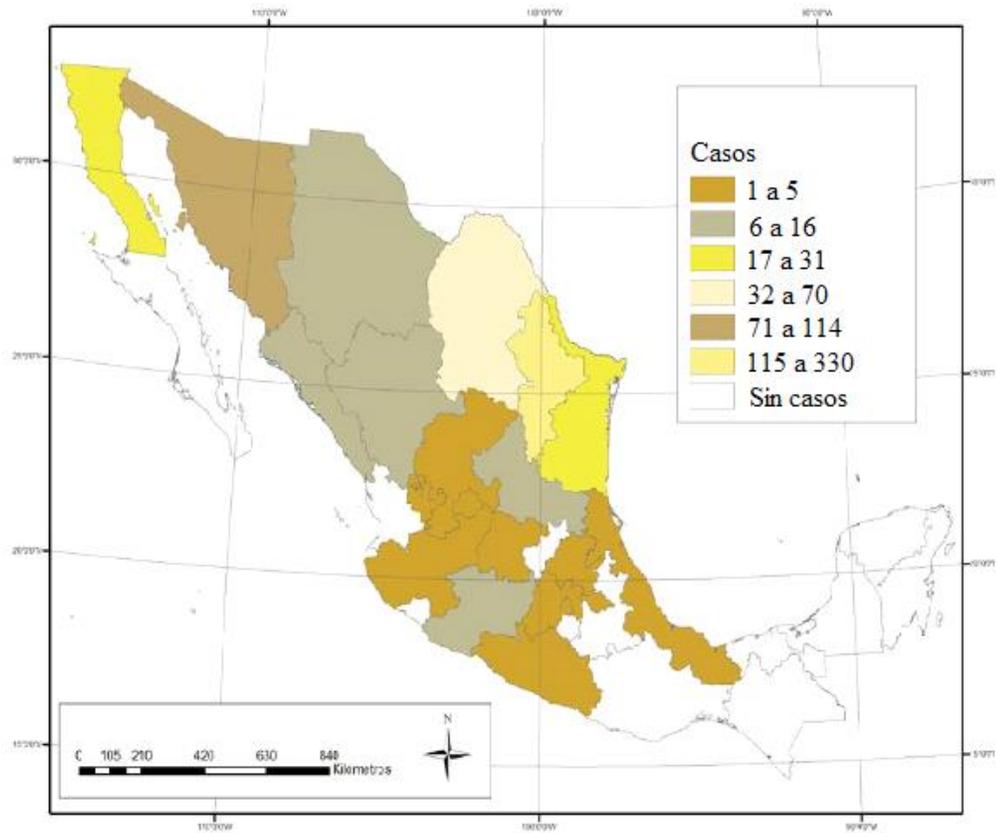


Figura 2. Distribución de 532 casos de coccidioidomycosis en la república mexicana publicados en el año de 1991 al 2011. Tomado de Castañón Olivares, L, R. 2011. Monografía de las Micosis Sistémicas, Periodo 2009-2011.

5. 2. Epidemiología

La CM varía con las estaciones del año, agudizándose en verano y otoño; los casos anuales son de 45,000 a 150,000 en zonas endémicas de EE. UU, su incidencia aumenta cada vez más en zonas como California y Arizona, por sus características como el clima seco, la escasa vegetación, tierras arcillosas, temperaturas altas de 28°C y bajas de 7°C; junto con una baja precipitación pluvial (150-500 mm por año).⁶² Estas características incrementan la tasa de brotes de infecciones en zonas endémicas, después de uno o dos años, por anomalías meteorológicas que tienen que ver con la precipitación pluvial; y el aumento prolongado de sequía.⁶³

La CM no es una enfermedad propia del hombre, también afecta a animales de zonas endémicas y es normal entre ellos, la infección puede desarrollarse dentro de algunos animales como gatos, bovinos, chimpancés,⁶⁴ armadillos,⁶⁵ cerdos y perros; esta última especie es más severamente afectada y es común en ellos la diseminación.^{66,67} En Arizona, EE. UU, se han sacrificados entre el 5 y el 20 % de los bovinos en mataderos con inspección veterinaria por lesiones de CM. En Sonora, México, se han empleado pruebas intradérmicas de coccidioidina en cerdos; con reacciones positivas de hasta el 6.75 % en 459 bovinos, en otras investigaciones se halló que algunos especímenes con sospecha de TB resultaron ser de *C. immitis*.⁶⁸ Algunos de los reservorios comunes de *Coccidioides* es el suelo de zonas endémicas y en especial los estercoleros de madrigueras de roedores y zonas aleñadas, de esta forma puede infectar a roedores silvestres y a otros animales domésticos al igual que a los de campo.⁶⁹

5. 3. Distribución geográfica de la coccidioidomicosis

En un inicio, sólo se conocía a *C. immitis* situada en el valle central de California a la cual se le atribuía la enfermedad, y se clasificó como *cepa-Californiana* (CA); la segunda cepa *C. posadasii* se clasificó como *no-Californiana* (no-CA) por coincidir en los estados de Texas y Arizona; y en algunas zonas fuera de EE. UU.⁷⁰

Otros sitios de distribución son Argentina, Colombia, Venezuela, México y Centroamérica; la mayoría de esta distribución es creada por fómites polvosos y de personas que viajan de su lugar de residencia a una zona endémica.⁷¹

Fisher y cols. 2001, señalan que la distribución de la cepa CA y no-CA, es una especiación alopátrica; es decir, tienen una tendencia a agruparse distinta, dependiendo del lugar de aislamiento; y se muestran geográficamente diferente. En cambio, en el sur de California y norte de México existe una asociación simpátrica. A pesar de la distribución en el suelo no es fácil encontrar al hongo, de hecho, la mayoría de la superficie no lo contiene. Su dispersión de hifas fragmentadas por el viento se asocia a epidemias; esto no quiere decir, que puedan recorrer grandes distancias, sino que el viento ayuda a que se propague la infección en determinadas zonas.⁷² Aunque algunos hongos pueden recorrer grandes distancias sin perder viabilidad como en el caso de *Puccinia graminis* encontrándose así esporas a 970 Km de su origen, y de *Cladosporium* que formando una nube de esporas logro llegar desde Inglaterra a través del mar del norte hasta Dinamarca,⁷³ *Coccidioides* no puede lograr estas hazañas, ya que dependen de mucho de las características bioclimáticas así como la alcalinidad de la tierra.

Mendizábal Burastero 2011 menciona que las cepas se distribuyen de diferente manera, por la capacidad de tolerancia de cada una, así *C. immitis* puede tolerar mayores concentraciones de cloruro de sodio en condiciones *in vitro*; mientras que *C. posadasii* tolera un crecimiento a 37°C en su fase micelial, lo que indica que cada especie tiene facultades diferentes para adaptarse a su ambiente.⁷⁴

Se han podido distinguir algunos aislamientos de *C. immitis* en pacientes y distribuciones geográficas, por sus características fenotípicas; pero poco se sabe de su variación genética en el ADN y su nivel de secuencia.⁷⁵ *C. posadasii* con mayor frecuencia se aísla de suelos mexicanos con un 82 % en la región noreste; mientras que *C. immitis* solo un 18 % en noroeste, comprobado gracias a la extracción de ADN, y la amplificación del antígeno Ag2/PRA.⁷⁶

No se sabe con exactitud cuál es el nicho ecológico, pero se han podido modelar algunos, gracias a análisis espaciales de distribución, con coordenadas espacialmente georeferidas de bases de datos de variables climáticas, para obtener referencias visuales de la distribución; junto con registros históricos de muestreos, puntos de aislamientos y de identificaciones moleculares de *Coccidioides* en muestras ambientales.⁷⁷ Parte del mecanismo de control para el balance en zonas endémicas, se ha producido por hongos que juegan un papel crucial en su desarrollo; estos organismos están en constante enfrentamiento por lograr una supervivencia en suelos ácidos y con gran cantidad de nutrientes orgánicos, en especial *Streptomyces*, que es capaz de lisar micelio vivo gracias a enzimas como quitinasas y glucanasas, que pueden hidrolizar los componentes de la pared fúngica de *Coccidioides*.⁷⁸ Su distribución geográfica se muestra en la **Figura 3**.

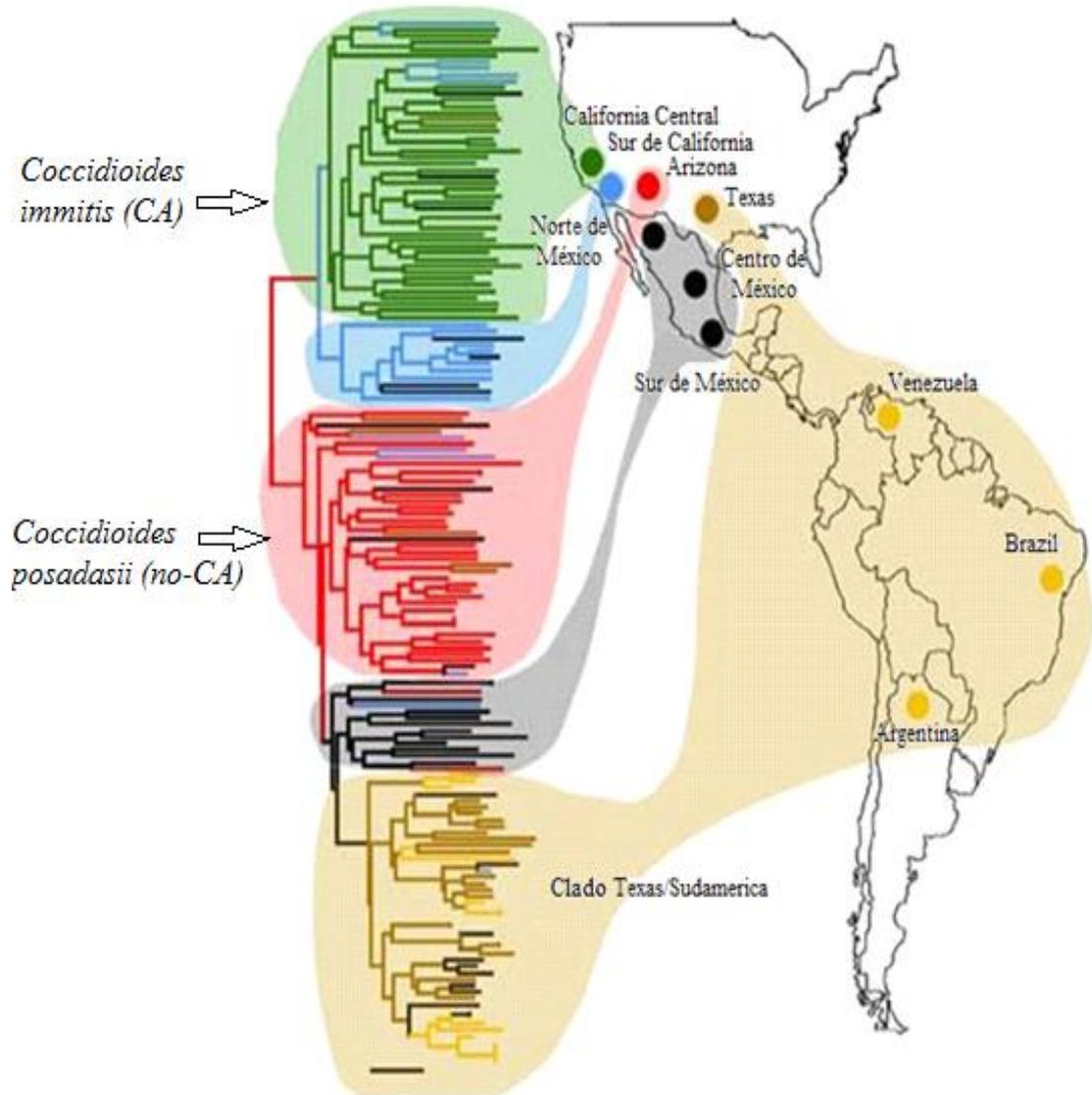


Figura 3. Distribución geográfica y filogenética de la coccidioidomicosis (CM), Modificado de Catalán Dibene, J. 2012.

5. 4. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la CM se presentan como: pulmonar asintomática o primaria (60 %); pulmonar sintomática (40 %); y estas a su vez, se dividen en pulmonar progresiva o crónica, diseminada a piel (a través de traumatismos), lesiones articulares, del sistema nervioso central y meninges.^{79,80} En la forma pulmonar sintomática es común encontrar fiebre a 40°C, dolor retroesternal, tos seca o con esputo blanquecino, o purulento con estrías sanguinolentas, malestar general con anorexia o pérdida de pesos y dolor articular.⁸¹

Otras manifestaciones poco comunes son las lesiones en corazón o pericardio; algunos de estos casos reportados en Sonora⁸² y en la república Mexicana.⁸³ Estas manifestaciones pueden ser de las más difíciles de diagnosticar, desde el punto de vista clínico, ya que son idénticas a ciertas infecciones crónicas como TB, HPP, PCM, entre otras.⁸⁴ Comienzan de una a tres semanas después de la exposición al agente patógeno, con una típica presentación de infección de vías respiratorias, y sin un tratamiento que ayude al paciente, estas progresan volviéndose más graves.⁸⁵

Las cavitaciones es una manifestación clínica radiológica que es indistinguible en algunas infecciones pulmonares, la más frecuente es la pulmonar por TB; en cambio, los hallazgos cavitatorios por *Coccidioides*, el más común es un infiltrado pulmonar localizado que se observa en el 50 a 70 % de los casos, y otros como derrame pleural, nódulos múltiples y linfadenopatía mediastinal.⁸⁶ Villa y cols. 2014, encontraron poco frecuente la forma cavitada asociada a empiema, a pesar de ser frecuente la presencia de derrame pleural.⁸⁷

Las afecciones diseminadas no son muy frecuentes, se estima del 1 al 2 % en más de 150,000 casos nuevos, que corresponden a esta infección en EE. UU, por lo regular se presenta en campesinos y personas que emigran o viajan a zonas endémicas como arqueólogos, antropólogos y trabajadores de construcción.⁸⁸ Su diseminación se asocia con más frecuencia en pacientes afroamericanos, norteamericanos, mexicanos y filipinos.⁸⁹ Niño Oberto y cols. 1999, reportan un predominio en el sexo masculino, usualmente en un contexto de inmunosupresión de enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus (DM), TB, sarcoidosis, uso de esteroides e inmunosupresores,⁹⁰ siempre y cuando se encuentre una alteración de los linfocitos T, una dificultad de los neutrófilos, una disfunción de los macrófagos y linfocitos de ayuda CD4+.

Salazar Silva y cols. 2009, describen un caso de diseminación por CM en una zona endémica, donde la falla de tratamiento o la resistencia de la cepa es fatal en casos diseminados en un paciente que padecía cáncer de mama, cérvix y lupus eritematoso sistémico (LES), entre otras afecciones. La obtención de un buen diagnóstico en las diseminaciones no descarta el fallecimiento de la persona aun en tratamiento.⁹¹ El diagnóstico erróneo en pacientes con tratamiento inadecuado y cuadros de larga duración, conlleva a un mal resultado, y desde hace tiempo se tiene la sospecha de que pacientes con tratamiento antifímico en el caso de TB, eran en realidad pacientes con CM.⁹²

Torres Nájera y cols. 2006, estudian una serie de casos mexicanos, con lesiones óseas que se presentan del 10 al 15 % de los casos diseminados, afectando la columna vertebral, huesos del cráneo, manos, pies, tibia y fémur (tercio distal). La región de pelvis es la localización ósea más frecuente, afecta principalmente la metáfisis y epífisis de los

huesos largos; en huesos cortos como manos y pies se compromete la diáfisis. Los cinco patrones más frecuentes de la coccidioidomicosis ósea (CMO) son los quistes uniloculados o multiloculados con poca o ninguna reacción, con lesiones destructivas en sacabocados, con o sin proliferación ósea activa; lesiones de tipo osteomielíticas y lesiones articulares con participación exclusiva sinovial, o bien con destrucción subarticular y formación de abscesos en tejidos blandos.⁹³

Otra manifestación es la meningitis coccidioidal, esta puede presentarse en personas sanas, así como en inmunocomprometidas con VIH o trasplantadas; es frecuente que se confunda con otros tipos de meningitis como la producida por TB, con un historial clínico de uno a tres semanas, síntomas de fiebre baja, dolor general, confusión y rigidez de nuca, su progresión puede llevar a otros signos como hidrocefalia con aumento de la presión craneal, náuseas, vómitos, entumecimiento facial o debilidad y pérdida de la audición.⁹⁴ En algunos casos puede ser potencialmente mortal, ya que las muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) son inespecíficos y su cultivo a menudo deja de producir estructuras fúngicas de *Coccidioides*.^{95,96}

La peritonitis infecciosa por CM, se presenta casi exclusivamente en personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA); y en personas enfermas con diálisis peritoneal.⁹⁷ Ampel y cols. 1987, Borrego y Selgas 1992, encontraron en su estudio de casos en pacientes con diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPCA), una menor frecuencia de contaminación por hongos del tipo de *Coccidioides*. En ocasiones aparece después de un largo periodo de infección pulmonar, o dentro de seis meses, la asociación de DPCA con el hongo, es muy rara y, suele ser relativamente benigna.^{98,99}

La coccidioidomicosis cutánea (CMC) es una forma de presentación clínica poco habitual, con un porcentaje del 1 al 2 % de los casos; se adquiere a través de la piel, por inoculación traumática, con un periodo de incubación de 1 a 4 semanas, se presenta de diferentes maneras clínicas: placa o nódulos ulcerados, abscesos, verrugas o vegetantes entre otras formas.¹⁰⁰ Rojas-García y cols. 2014, encuentra la afección como forma secundaria a una infección pulmonar; y una lesión muy rara, incluso en zonas endémicas en especial en niños.¹⁰¹ Las lesiones pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, pero son frecuentes en cabeza, cuello, pecho y en particular en pliegue nasolabial de la cara es particularmente común.¹⁰²

6. SONORA ZONA ENDÉMICA DE COCCIDIOIDOMICOSIS

Situación epidemiológica en Sonora

En Sonora la temperatura ocasionalmente es extrema, 48°C a la sombra, registrada en Hermosillo con una mínima de -3°C, el clima varia de muy seco a seco; en la parte fronteriza de seco a semiseco con una precipitación pluvial media anual de 336 mm hasta

el 2006, y un rango de 70 a 500 mm, con lluvias abundantes en los meses de julio a septiembre y escasas en el mes de mayo.¹⁰³

Sonora desde el 2011, ha puesto en marcha un programa de vigilancia epidemiológica de notificación de enfermedades infecciosas, tales como influenza y la CM.¹⁰⁴ De esta forma la Secretaria de Salud en el 2014 por parte del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) en México, ha reportado casos de enfermedades respiratorias agudas desconocidas, desde los años 2013 al 2014;¹⁰⁵ En su participación en la reunión de la Comisión de Sonora-Nuevo México, se habló sobre la definición de la prueba confirmatoria para el diagnóstico de CM, entre otras.¹⁰⁶

Laniado Laborin y cols. 1991, describen las características de una zona geográfica endémica de CM, considerando que debe contener tres condiciones indispensables: 1. El aislamiento del hongo *Coccidioides* a partir de su medio ambiente; 2. Una prevalencia de infección en su población mayor al 5 %; 3. El reporte de casos clínicos confirmados en los habitantes de un área determinada.¹⁰⁷

Los estudios de recopilación de casos realizados en Sonora entre los años de 1979 al 2004 indican que pacientes diagnosticados con CM de cualquier forma clínica prevalecen en 9.2 por 100,000 egresos al Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES), de los cuales se tomaron 22 casos con lesiones en articulaciones y huesos, con diagnóstico de coccidioidomicosis osteoarticular (COA), con una prevalencia de 1.7 por 100,000 con 95 % de cumplimiento con los criterios del estudio; con mayor prevalencia en la parte norte de la ciudad de Hermosillo, solo 21 pacientes entre los 0 y los 18 años fueron estudiados.¹⁰⁸

La coccidioidomicosis pulmonar (CP), se muestra como manifestación clínica más frecuente en el Servicio de Infectología entre 1983 al 2006, de los cuales fueron 127 reportes de afecciones distintas en 27 años, con 64 casos correspondientes a CP; durante ese lapso se le diagnosticó la infección a 11.1 por 10,000 egresos al HIES, con una frecuencia de 5.6 por los 10,000 individuos de los ingresos reportados, todos ellos eran niños con una edad media de 5 años al momento del diagnóstico. Los municipios de residencia fue Hermosillo con 43 casos, Caborca con 4, Guaymas con 4 y 13 casos para otros municipios.¹⁰⁹

No es frecuente encontrar afecciones diseminadas en Sonora, aunque las hay, Cano Rangel 2006 encontró una asociación de diseminación con afección a nódulos linfáticos poco frecuente y rara en los años de 1983 al 2004, el estudio se basó en 13 casos con predominio en el sexo masculino (7 casos), y del sexo femenino (6 casos), edad promedio de 3 a 13 años; la distribución geográfica de los casos fue la siguiente: 10 pacientes de la parte norte de Sonora (6 Hermosillo, 2 Carbó y 2 de Caborca); y de la parte de sur del estado los restantes 3 pacientes (2 Huatabampo y 1 en Cd. Obregón).¹¹⁰

Contreras-Soto y cols. 2008, presentan un caso pediátrico en el Sásabe, Sonora, con afección de coccidioidomicosis diseminada miliar (CDM) en una niña que inicia la infección a los 5 meses de vida con tos productiva y disnea, con dificultad para respirar ingresada al HIES; los hallazgos más significativos fueron la obtención de IDR negativa característica de las diseminaciones, radiografía de tórax con infiltrado granular fino diseminado y serología positiva para anticuerpos IgM.¹¹¹ Cano Rangel y cols. 2010, reportan otro caso pediátrico en el municipio de Caborca, Sonora, en un niño de 2 años 6

meses diagnosticado con meningitis coccidioidal, quien padecía hidrocefalia; meses después se le diagnostica hematoma subdural frontal de manejo quirúrgico, el paciente llevaba un retraso de 1 año de diagnóstico importante y 3 años de tratamiento, la especie encontrada fue *C. posadasii*.¹¹²

Son pocos los aislamientos positivos de muestras ambientales en zonas altamente contagiosas de Norteamérica. Solo se han registrado 23 aislamientos de 723 muestras del suelo, California con 13 sitios, 1 en Arizona y 1 en el norte de México, muy cerca de Hermosillo, Sonora, utilizando técnicas de aislamiento selectivo en microbiología, seguido de PCR con 4 aislamientos positivos de 720 muestras en 3 sitios de California; por ello se piensa que el bajo número de aislamientos positivos se debe a una mala obtención en zonas mal definidas y no en un punto específico.¹¹³ El Laboratorio Estatal de Salud Pública en Sonora procesa todas las muestras que se recaudan en el estado, el 16 de agosto del 2012 obtuvo la autorización como 3^{er} laboratorio de pruebas con vigencia de un año; también se activó el Protocolo Binacional México-Estados Unidos, en el diagnóstico de CM.¹¹⁴

7. ZONAS ENDEMICAS DEL SUROESTE DE ESTADOS UNIDOS

7. 1. Epidemiología del suroeste de Estados Unidos

EE. UU con frecuencia reporta casos en los estados de California y Arizona, así como en Texas, Nevada y Nuevo México, se ha visto un incremento hasta en el doble de casos que la TB (20,000 casos reportados). Su gravedad implica el 40 % de hospitalización

y complicaciones graves; y solo basta el hecho de vivir, viajar, trabajar en un ambiente polvoriento o al aire libre para poder infectarse. Se estima que el 30 al 60 % de la población ha estado expuesto en algún momento a la infección.¹¹⁵

Huang y cols. 2012, han determinado la tasa de porcentaje de registros de actas de defunción de los años 1990 al 2008, con base en el Centro Nacional de Estadísticas de Salud, sin embargo las muertes son limitadas; su reemergencia se estima en 150,000 casos nuevos en Arizona y California. Su incidencia es de 186.0 y 11.5 por 100,000 habitantes con 1,451 (47.0 %) en California; y en Arizona 1,010 (32.7 %), con un total de 3,089 (55.264 %) de potencial de vida perdidos.¹¹⁶ El tipo de terapia para personas con infección fúngica es hasta el momento bueno, pero no elimina en su totalidad al hongo; de tal forma que al suspender su tratamiento vuelven a recaer.¹¹⁷ Es el suroeste de EE. UU el área con mayor probabilidad de infección por *Coccidioides*, la suma de infección por habitantes se muestra en la **Tabla 2**, así como en la **Figura 4**.

Tabla 2. Población (en millones de habitantes) de ciertos condados en regiones endémicas de Estados Unidos para la coccidioidomicosis. Tomado del Centro para la Excelencia Contra la Fiebre del Valle 2011.

| Estado | Año | | |
|--------------------|------------|------------|------------|
| | 1970 | 1990 | 2010 |
| Sumas | 2.5 | 4.5 | 6.7 |
| Arizona | 1.5 | 2.9 | 5.2 |
| Maricopa (Phoenix) | 1.0 | 2.1 | 3.8 |

| | | | |
|--------------------|-----|-----|-----|
| Pima (Tucson) | 0.4 | 0.7 | 1.0 |
| Pima | 0.1 | 0.1 | 0.4 |
| California | 0.6 | 1.0 | 1.5 |
| San Luis Obispo | 0.1 | 0.2 | 0.3 |
| Kern (Bakersfield) | 0.3 | 0.5 | 0.8 |
| Tulare | 0.2 | 0.3 | 0.4 |
| Texas | | | |
| El Paso (El Paso) | 0.4 | 0.6 | 0.7 |

Fuente: La Oficina del Censo de los EE. UU.

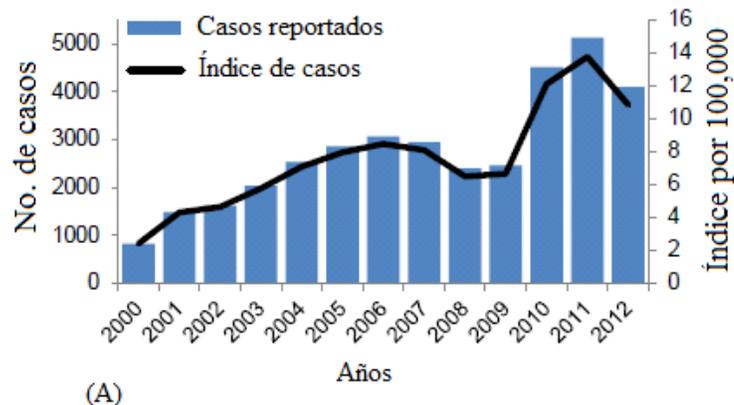


Figura 4. Áreas de los Estados Unidos con mayor probabilidad de exposición a *Coccidioides*. Tomado de Jin Jill 2013 (CDC).

7. 2. Situación epidemiológica en California

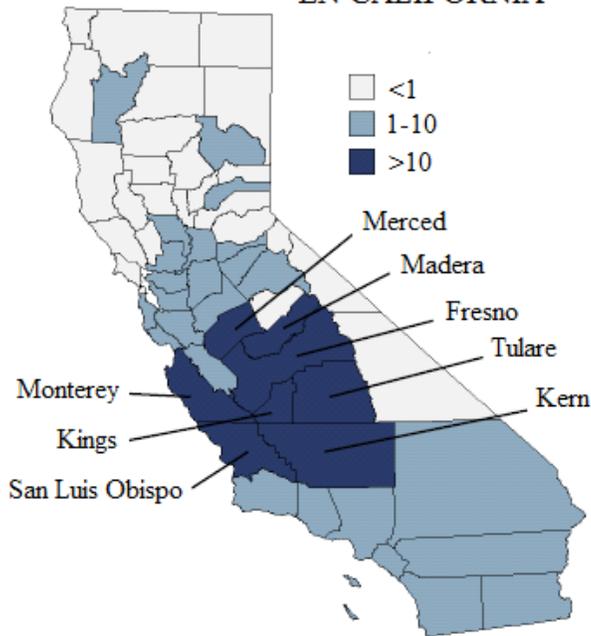
California es conocida por ser zona endémica en EE. UU, sus seis condados con más incidencia (más de 20 casos por 100,000 personas) son: Kern, Kings, Fresno, San Luis Obispo, Tulare, Monterey y Madera.¹¹⁸ Algunos estudios señalan que en estos condados la mayoría de los pacientes han adquirido CM como primera enfermedad definitoria de SIDA, por uso de drogas intravenosas causando un mayor riesgo en estas áreas.¹¹⁹ Según datos del Departamento de Salud Pública de California 2011 (CDPH) el total de casos ocurridos era de 5,123 por 100,000 personas en enero a diciembre del mismo año,¹²⁰ para el 2012 la cifra había disminuido a 4,094 casos, pero con una prevalencia de edad de 15 a 54 años.¹²¹

La Administración de Seguridad y Salud (OSHA) por parte del CDPH, han reportado 65 casos entre los trabajadores de cárceles entre los años 2009 al 2013, la incidencia es de 1.039 (511 casos) por cada 100,000 personas, lo que indica que los trabajadores y prisiones de cárceles son un grupo susceptible; el problema es la ventilación del aire dentro de las cárceles, actividades al aire libre y las tormentas de polvo.¹²² Otros reportes en Los Ángeles, California, también han reportado infecciones por actividades al aire libre, en personas que filmaban escenas de una película.¹²³ La CM ha aumentado en California, comparado con datos anteriores como el reportado por Larwood en 1986 reportando una incidencia baja en Kern debido al estilo de vida de los adolescentes de antes, con una tasa de ataque del 10 % en los años de 1938 a 1989.¹²⁴ En la **Figura 5** se muestra el porcentaje de casos reportados de CM en California durante los años 2000 al 2012.



(A)

ÍNDICE DE COCCIDIOIDOMICOSIS EN CALIFORNIA



(B)

Figura 5. (A). Número y porcentaje de casos reportados de coccidioidomycosis en California, durante el año 2000 al 2012. Índice calculado por 100,000 personas, (B). Promedio de índice anual para el 2008-2012 por 100,000 personas. Modificado de *California Department of Public Health, 2013 (CDPH)*.

7. 3. Situación epidemiológica en Arizona

Arizona lleva un registro obligatorio desde 1997, como consecuencia aumentó drásticamente el reporte positivo en los años 2007 al 2008, recibiendo 4,768 reportes de

laboratorios importantes que habían cambiado sus prácticas de información, causando un mal uso de datos y el aumento de reportes positivos de 10,233 en Arizona en el año 2009, para el 2011 ya contaba con 16,472 casos, vigilados por el Departamento de Servicios de Salud de Arizona (ADHS).¹²⁵

El aumento de reportes en Arizona desde 1993 al 2007 alcanzó un promedio de 12 casos por 100,000 habitantes solo en 1993, aumentando a 36 en el año 2000, en el 2006 con una prevalencia más alta de 88 casos por 100,000 habitantes, en el 2007 un promedio de 75 casos por 100,000 habitantes que equivalen a 4,832 casos reportados en ese año, siendo Maricopa, Pima y Pinal los condados más poblados; así Maricopa con más tasa de reportes (248 por 100,000 habitantes); pero aun la Paz, el condado menos poblado tuvo una gran tasa de incidencia (127 por 100,000) datos reportados por el ADHS y la Oficina del Censo de EE. UU en el 2011.¹²⁶ La mayoría de estos casos se debió a que la infección entre su población en los años de 1990 a 1995, prevaleció en personas mayores de 65 y a una alta migración, así como factores de riesgo importantes como insuficiencia cardiaca, cáncer, fumadores y el consumo de corticoesteroides entre esa población.¹²⁷

Para el ADHS Maricopa obtiene el 70 % de casos y ha recibido 41,000 informes; sin embargo las tasas de mortalidad por edad han sido estables, hasta el momento, vigilando la notificación obligatoria, el registro de hospitalizaciones, la base de visitas a urgencias y datos de registros de defunción.¹²⁸ Este gran impacto se ha medido por llamadas telefónicas, censos y encuestas a la población infectada en el 2007, los hallazgos más sobresalientes fueron la esperara de un promedio de 44 días antes de buscar un cuidado, una duración de seis meses con la enfermedad, 75 % eran trabajadores del campo,

el 25 % necesitaron visitas al médico, un 40 % de hospitalizados, 1/5 de los pacientes nunca habían escuchado sobre la CM y el tiempo de residencia era de menos de 10 años; esto no es igual en todos los CDC o ADHS.^{129,130}

El ADHS se ha dedicado a investigar la CM con el fin de educar al proveedor clínico así como el VFCE que también promueve la investigación y educación conduciendo pruebas con nuevos medicamentos.¹³¹ En Arizona la cepa más aislada es *C. posadasii*, pero a pesar de esto, no es dominante; la mayoría de las muestras han sido recolectadas de los condados de Maricopa, Graham, Yuma y Pima.¹³²

7. 4. Coccidioidomicosis en la frontera México-Estados Unidos

México y EE. UU comparten una región geográfica así como el incremento del movimiento de personas que proporcionan a los microorganismos la ventaja de desplazarse de un lugar a otro, inclusive a otras zonas del planeta donde antes no existían afecciones de este tipo.¹³³ Los estados de Baja California, Sonora, Coahuila, Nuevo León, Chihuahua y Tamaulipas,¹³⁴ junto con los estados de Arizona, California, Nuevo México y Texas en EE. UU conforman la Comisión de Salud Fronteriza México-Estados Unidos (CSF) que en la actualidad hacen frente a los retos de salud fronteriza, así como conferencias, reuniones e investigaciones.¹³⁵

De acuerdo al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) de la Secretaria de Salud 2010 la CM comparte características similares a la situación epidemiológica de la TB; así como las afecciones de tipo pulmonar, meníngeo, ganglionar y otras formas clínicas.¹³⁶ La movilidad de la población en zonas endémicas y la capacidad

de enfermedades para permanecer en estado latente, explica porque es frecuente en los pacientes las afecciones pulmonares en zonas no endémicas.¹³⁷

El desierto de Sonora tiene una variedad de plataformas, las cuales se encuentran recubiertas por ciertas especies de plantas, y se ha encontrado una asociación con la fauna silvestre en estas zonas; entre la flora más endémica se encuentra *Larrea tridentata* (gobernadora) una planta de mucha demanda por sus diversidades químicas y su variedad de compuestos volátiles y fenólicos.¹³⁸ Por parte de la fauna silvestre se puede encontrar a la especie *Spermophilus tereticaudus* (Juancito o ardilla de cola redonda) y *Dipodomys merriami* (rata canguro) entre otros.¹³⁹ Algunas especies de zonas endémicas de EE. UU que se han encontrado positivas **Figura 6** con el hongo son *Perognathus spp*, *Dypodomys spp*, *Onychomys spp*, *Peromyscus spp*, *Neotoma spp*, *Citellus spp*, *Sylvilagus spp*, *Reithrodontomys spp*.¹⁴⁰ Catalán Dibene 2012 habla sobre el primer estudio prospectivo en roedores como posibles reservorios de CM en 1942. Su investigación reporta solo dos especies de roedores con aislamiento seropositivos para *Coccidioides* en el desierto de Tecate, Baja California, en las especies *Dypodomys merriami* con el 15 % y *Perognathus baileyi* con el 17 %, sin embargo, desde entonces su relación no ha sido estudiada.¹⁴¹



Figura 6. Diferentes tipos de especies de roedores positivos a *Coccidioides*:
(A) *Perognathus spp*, (B) *Dypodomys spp*, (C) *Onychomys spp*, (D) *Peromyscus spp*,
(E) *Neotoma spp*, (F) *Citellus spp*, (G) *Sylvilagus spp*, (H) *Reithrodontomys spp*.

8. FACTORES DE RIESGO DE LA COCCIDIOIDOMICOSIS

Factor de riesgo para enfermedad primaria y diseminación

Cualquier persona puede contraer la infección, el simple hecho de vivir o viajar a una zona endémica es causa de riesgo de contaminación por esporas en el aire o alteración de la tierra; así como otras actividades.¹⁴² Existen muchos grupos de importancia para este tipo de micosis como los inmigrantes que recorren grandes distancias por el desierto, víctimas de terremotos,¹⁴³ personal del laboratorio, y otro muy importantes son las personas que padecen algún tipo de enfermedad crónica.¹⁴⁴

Cummings y cols. 2010, investigaron un brote en trabajadores durante una instalación de tuberías subterráneas en California en el 2007, asociado a una mala protección respiratoria.¹⁴⁵ Se han propuesto medidas de seguridad para este tipo de personal de trabajadores de la tierra, como es la determinación de la zona, capacitación de los trabajadores acerca de los síntomas de CM, uso de mascarillas, suspender el trabajo durante tormentas de polvo, humedecer el suelo antes de perturbarlo, entre otras medidas, sin embargo siempre se corre el riesgo de infectarse.¹⁴⁶

El riesgo de padecer una diseminación puede variar dependiendo del tipo de trastorno que se tenga, cada factor de riesgo actúa de distinta forma y depende mucho del tiempo de evolución.¹⁴⁷ El sexo se ve incrementado en hombres con mayor porcentaje para diseminación, en personas de procedencia afroamericana y filipinos, en relación con el resto de la población de EE. UU, también la población hispana y asiática tienen un alto porcentaje de padecer diseminación pero esta diferencia no está bien definida.^{148,149,150,151}

La CM es un claro ejemplo en que la diseminación depende de factores genéticos y hormonales, como es el caso de personas de razas diferentes y el estadio de la gestación en la mujer.¹⁵² El locus HLA de clase II mantiene una relación con los grupos sanguíneos ABO para una diseminación de CM, en especial las personas afroamericanas, caucásicas e hispanos; y para enfermedad asintomática y diseminada el grupo sanguíneo A y B respectivamente, estos factores juegan un papel importante en las diseminaciones.¹⁵³

La diabetes mellitus (DM), es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades infecciosas en su forma crónica, tienen un bajo porcentaje en la reactividad a la prueba de IDR; pero no es significativo, este factor expone un mayor riesgo de padecer diseminación, si se contrae la enfermedad.¹⁵⁴ La DM con frecuencia se asocia a enfermedad pulmonar cavitatoria y en un mayor número de reemergencia de CM en pacientes con glucemia, con niveles de glucosa en suero ≥ 12.2 mmol/L (220 mg/dL); se considera que la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) se correlaciona con la DM, con el control y duración de la enfermedad.¹⁵⁵

La situación epidemiológica de la DM en México se registra en 418,797 (0.4 %) casos sin CM en la población Mexicana solo hasta el 2012. Su relación hombre/mujer es de 1:1.2 con un incremento del 12.79 %; es decir, 2,195 pacientes sufren diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).¹⁵⁶

Es común que el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) cause una caída sostenida y significativa en el sistema inmune, en especial en las células T CD4+ tanto en la sangre como en tejidos comprometiendo la función de los macrófagos e infectándolos de igual forma, la interferencia de este mecanismo de defensa puede hacer que ciertas

enfermedades sistémicas sean graves y de curso agudo.¹⁵⁷ Algunas investigaciones concuerdan en que la asociación del SIDA con otras enfermedades como la tiroiditis¹⁵⁸ y la asociación de CM y otras micosis como la HPP es de pronóstico grave, y pueden coexistir albas micosis, ya que los pacientes no tienen una defensa adecuada y tienen una frecuencia de infección mucho mayor en zonas endémicas; se piensa que personas ya antes infectadas por *Coccidioides* pueden ser reactivas a la enfermedad.^{159,160,161}

Ampel y cols. 1991, describen la incidencia en autopsias de personas con SIDA y personas no infectadas por el virus; así, la enfermedad diseminada indica la misma afección pulmonar en personas con SIDA, con la diferencia en la respuesta celular granulomatosa más pobre en el pulmón; la presencia de otras infecciones oportunistas y el recuento de linfocitos CD4+ ($< 200/uL$) es característico,¹⁶² con un número de esférulas mayores observadas por campo (48.3 ± 29.5) en personas con SIDA, contra lo observado en personas sin SIDA (11.1 ± 10.9 , $p < 0.02$); no hay diferencia en la terapia antifúngica, ni en el tiempo de duración de la enfermedad.¹⁶³ Este grupo de riesgo susceptible tiene una gran probabilidad de llegar a la muerte en meses sino se tiene un tratamiento adecuado en el control.¹⁶⁴

La CM se ha considerado una manifestación de inmunosupresión y ha llegado hacer la manifestación más frecuente en pacientes con SIDA, considerando el diagnóstico clínico en pacientes que residen o han viajado a zonas endémicas, se estima una prevalencia del 0.2 a 0.3 %, su proporción es similar a la observada en pacientes sin infección por SIDA,¹⁶⁵ con una mortalidad mayor al 60 % y resulta en enfermedad crónica.¹⁶⁶

Las mujeres embarazadas que viven en zonas endémicas son un grupo susceptible para la CM pero no influye en la prevalencia de la enfermedad, esto se ha comprobado por IDR con coccidioidina y esferulina en mujeres de origen racial similar; es decir, las mujeres embarazadas tienen la misma posibilidad de infectarse que las no embarazadas.¹⁶⁷ Tiene una tasa de infección de 0.2 a más del 20 % y su tasa de mortalidad materna secundaria a CM es del 90 %, esta tasa se duplica en condiciones fuera del embarazo.¹⁶⁸

Se ha descrito el periodo de gestación como un factor de riesgo muy frecuente, ya que en este periodo hay un aumento en el crecimiento y liberación de endoesporas, por la estimulación directa de los niveles de estrógeno y progesterona.¹⁶⁹ De esta manera el sistema inmunológico de la mujer en gestación no puede combatir infecciones de la misma manera que lo haría una mujer no embarazada; es por ello, que este grupo de mujeres deben poner atención y más durante el tercer trimestre o inmediatamente después de dar a luz.¹⁷⁰ Wack y cols. 1987, indican que la asociación a una alta mortalidad materna está más relacionada con las diseminaciones graves, a pesar de este hecho, los niños han nacido sanos en zonas endémicas como Tucson, Arizona.¹⁷¹ Otros estudios indican que no hay una pérdida fetal en casos diseminados con CM, sin embargo hay casos en que el recién nacido adquiere la enfermedad activa, en algunos de los casos es una afección pulmonar masiva.¹⁷² Las mujeres embarazadas corren el riesgo de morir incluso después de dar a luz a un niño sano, algunas de estas muertes se han demostrado por la presencia microscópica de esférulas en la placenta; se cree que *Coccidioides* no puede traspasar la placenta y no infectar al recién nacido por esta vía, pero sí por medio de la ingestión del líquido amniótico infectado.¹⁷³

9. MECANISMOS DE DEFENSA DEL SISTEMA INMUNE

9. 1. Inmunología frente a la enfermedad

La realidad del sistema inmunitario es que no reconoce por completo al microorganismo, célula o macromolécula extraña que entra al organismo, sino que reconoce solo una porción de ellos, porciones relativamente pequeñas llamadas “epitopos” o determinantes antigénicos; así, las proteínas y heteropolisacáridos que constituyan una diferencia estructural son consideradas extrañas por el sistema inmunitario.¹⁷⁴ En el caso de *Coccidioides* al momento de entrar en contacto con el organismos este es atacado por neutrofilos, pero no puede ser eliminado sino hasta que es activado por linfocitos Th1, también se activan eosinófilos y mastocitos que liberan grandes cantidades de inmunoglobulinas.¹⁷⁵

Beaman y cols. 1983, describen la interacción de los monocitos de sangre periférica *in vitro* como ineficaz ante infecciones por *Coccidioides* en personas no infectadas, fagocitan artroconidias sin afectar la viabilidad del hongo después de 5 h con fusión del fagolisosoma en un 11 %; y activación en personas infectadas con IDR positiva con mayor actividad en presencia de linfocitos en un rango de 4 a 6 h (35 %).¹⁷⁶ Su acción es similar a la de los PMN, inhibiendo la captación de la N-acetilglucosamina (GlcNac) por las artroconidias y esférulas de *Coccidioides*.¹⁷⁷ La estimulación de los monocitos puede llevarlos a producir INF- γ , inclusive IL-2 en condiciones *in vitro*.¹⁷⁸

9. 2. Inmunidad innata y específica

El sistema inmune innato está compuesto por un grupo de células y factores solubles que se distribuyen en diferentes puntos de entrada, como en la circulación, con una labor de vigilancia. Si se burla esta primera barrera, en los tejidos se llevara una respuesta efectora controlada por el huésped activándose rápidamente en respuesta a una infección; pero su acción y potencia no es específica y pueden producir daño tisular, por lo que se regula su activación.¹⁷⁹ Su forma inespecífica actúa de igual forma ante cualquier agente infeccioso sin variar la intensidad de sus funciones de las cuales forman parte la defensa de superficie, factores humorales, fagocitosis, respuesta inflamatoria, acción de los interferones y la acción de las células NK.¹⁸⁰

Una vez iniciada la infección coccidioidal los polimorfonucleares (PMN) rodean las artroconidias, fagocitando y retardando el crecimiento micelial promoviendo el desarrollo de esférulas ya que en la pared fúngica se agrega la GlcNac que es la unidad polimérica que forma la quitina; así, de esta forma los PMN bloquean la incorporación de la GlcNac, evitando la formación de quitina en su pared celular, dependiendo en gran forma de la explosión oxidativa.¹⁸¹ La explosión oxidativa que se genera es un factor fundamental, pues de este proceso depende la eliminación de agentes patógenos. Los macrófagos y neutrófilos son los encargados de proveer una defensa contra la infección; pero aunque son capaces de eliminar estructuras micóticas, inicialmente son incapaces de fagocitar efectivamente a una estructura tan grande como lo es la fase esférica de *Coccidioides*.¹⁸² Se ha comprobado que la presencia de toxinas bacterianas como el BACT, un derivado antigénico de *Bordetella pertussis*, puede inhibir la proliferación de las células PMN junto

con la liberación del superóxido (O_2^-), disminuyendo la cantidad, pero no en la fagositos de levaduras.¹⁸³ Un ejemplo de la respuesta inmunológica frente a *Coccidioides* se muestra en la **Figura 7**.

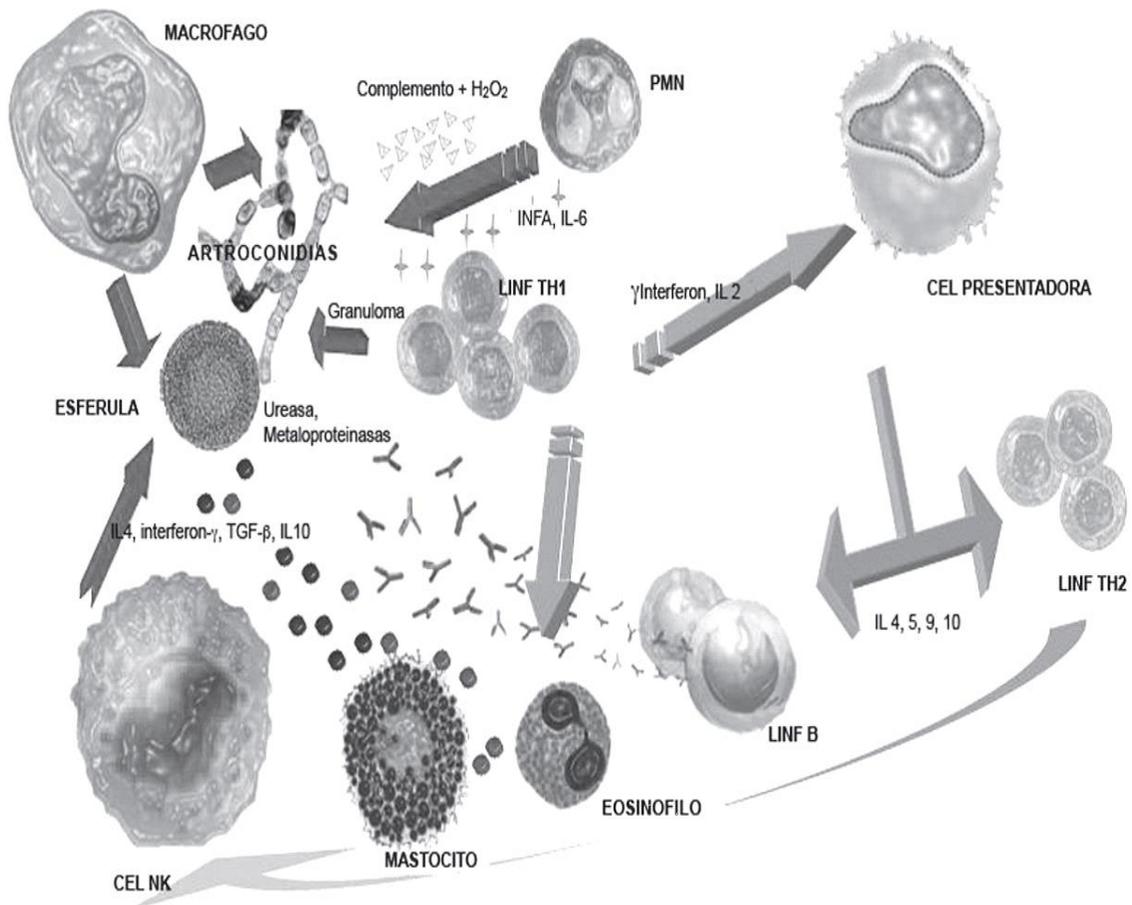


Figura 7. Respuesta inmunológica frente a *Coccidioides* spp, relación temprana en la respuesta del hospedero. Moroyoqui Navarro, L. A.; Figueroa Saucedo, S. R. 2008.

9. 3. Mecanismo de defensa del pulmón

Los mecanismos de defensa del pulmón incluyen: 1) filtración aerodinámica; 2) limpieza de microorganismos inhalados por el sistema mucoso; 3) fagocitosis por los macrófagos alveolares (MA), este mecanismo mantiene estéril el tejido mucociliar, tracto respiratorio y previene de la inhalación de microorganismos potenciales.¹⁸⁴ Las partículas que alcanzan a llegar al interior del pulmón son muy pequeñas, menores a 10 μm ; llegan a los bronquiolos donde son retenidas por las corrientes de aire inversas (hacia afuera), y solo pueden llegar a los alveolos pulmonares las partículas menores a los 2 μm , los MA ahí mismo las fagocitan y las llevan hasta la tráquea para ser deglutidas.¹⁸⁵ El pulmón es una de las mucosas más extensas del sistema inmunológico, por la capa de células epiteliales que separa el interior de lo exterior del cuerpo, las células efectoras se localizan en el parénquima pulmonar y en vías aéreas en la unidad alveolo-capilar, donde se lleva el intercambio gaseoso; los tejidos linfáticos sintetizan toda clase de inmunoglobulinas, predominando las de tipo IgA, y también es ahí donde se genera la activación de células T.¹⁸⁶ Las moléculas de superficie de los Macrófagos alveolares son las responsables de reconocer a las moléculas antigénicas en el pulmón, algunas de ellas se muestran en la

Tabla 3.

Tabla 3. Moléculas de superficie de los Macrófagos Alveolares (MA). Tomado de Arellano, P.; Losa García, J. E.; y Jiménez López, A. 1990.

| | |
|---|---|
| Relacionadas con la quimiotaxis | Receptor para péptidos N-formilados Receptor para C5a |
| Relacionados con la fagocitosis | Receptor para manosa-fucosa Receptor para complemento (CR1, CR3 y CR4) Receptor para fracción FC de las inmunoglobulinas |
| Relacionadas con la cooperación inmune | Antígenos de histocompatibilidad de clase II |
| Relacionadas con la activación macrofágica | Receptor para interleucina 2 Receptor para transferrina Receptor para gammainterferón |
| Moléculas bien definidas de función desconocida | CD14 CD13 CD4 CD68 |
| Otras moléculas de superficie | Marcadores propios del MA Receptor para alfa-2-macroglobulinas (α -2-MG) Receptor para adenosina Receptor para factores estimulantes de colonias Receptores para β -2-miméticos |

Receptores para histamina

Receptor para glucocorticoides

Receptores para benzodiazepina

Receptor para bombesina

9. 4. Evasión del sistema inmunológico

La defensa de *Coccidioides* radica en una glucoproteína llamada quitinasa que se encuentra en la pared de las endoesporas, dicha glucoproteína es indispensable para que el sistema inmunológico pueda reconocerla como extraño; así al reconocerla el hongo sería eliminado, acción que se denomina “opsonización” por anticuerpos específicos.

El desarrollo de una metaloproteínasa llamada (MEP1) que digiere a la quitinasa de superficie de las endoesporas evita que puedan ser reconocidas por los anticuerpos del sistema inmunológico; la MEP1 desempeña un papel determinante en la infección; así como el amoníaco producido enzimáticamente por la ureasa de las esférulas, contribuye a la exacerbación de la infección y realza su virulencia provocando el pH alcalino que se requiere para su óptimo desarrollo.¹⁸⁷ Johnson y cols. 1993, encuentran a la quitinasa, como una parte fundamental del desarrollo de virulencia de *Coccidioides* similar a las quitinasas bacterianas, tales como *Bacillus circulans ChiA* y *Serratia marcescens ChiA* y *ChiB*; esta proteína de ocho aminoácidos terminales es regulada por proteinasas que pueden activar a la quitina o inactivarla en algún momento del ciclo vida.¹⁸⁸

Galgiani 1987, habla sobre la virulencia dependiente de cada fase en que se encuentre *Coccidioides*; es decir, hay una resistencia mayor en las esférulas que en las

artroconidias en ambientes ácidos (pH=5.6) cuando se exponen a componentes como el ácido hipocloroso (HClO), un oxidante utilizado en la desgranulación de los macrófagos humanos que se ve disminuido en concentraciones cítricas, pero la combinación de otros pasos antes y después de la formación de hipoclorito (ClO-) puede ser importante en la resistencia del hongo y la muerte de los neutrófilos.¹⁸⁹

10. DETECCIÓN POR EL LABORATORIO

10. 1. El laboratorio clínico

Para establecer un diagnóstico y el tratamiento en un paciente con enfermedad infecciosa, el médico debe apoyarse del laboratorio con una estrecha relación y colaboración para obtener el máximo beneficio para los pacientes.¹⁹⁰ Así la capacidad del laboratorio clínico para obtener un buen diagnóstico microbiológico depende de varios factores como es el tipo y la calidad de la muestra, del agente etiológico, del transporte rápido y oportuno y, de la capacidad del laboratorio para reconocer una buena muestra.¹⁹¹ De esta manera el laboratorio juega un papel importante en la detección del agente causal de la CM, si se pone atención; algunos de los métodos de diagnóstico es la observación directa de la lesión, ya sea del tejido o de líquidos corporales, el examen histopatológico y el cultivo en medios específicos. Para esto el examen del laboratorio debe complementarse con sintomatología que suele ser no específica como el dolor de pecho al respirar y fiebre.¹⁹² Es de utilidad la prueba hematológica donde se puede encontrar una velocidad de sedimentación globular elevada y eosinofilia en casos de CM; la eosinofilia aumenta especialmente la sospecha así como cambios inflamatorios de primera y segunda

fase, donde en su primea fase incluye una reacción aguda mixta que se caracteriza por neutrófilos polimorfonucleares y en menor grado células granulomatosas.¹⁹³

Otra prueba es la aglutinación en látex, y es utilizada para la detección del antígeno capsular fúngico en suero sanguíneo, mediante partículas sensibilizadas con globulinas antigénicas de conejo; esta prueba se realiza de forma cualitativa (resultado positivo o negativo), y semicuantitativa (diluciones dobles seriadas con resultado positivo).¹⁹⁴

Existen pruebas como el test Accu-Probe, producido por Gen-Probe, que puede identificar organismos en menos de una hora basado en secuencias de ácido ribonucleico ribosomal (ARNr) que son excluidos de *C. immitis* y, puede utilizarse tan pronto como sea visible la colonia fúngica.¹⁹⁵ Otra prueba alternativa es el PCR, utilizada para confirmar pruebas como la baciloscopia negativa donde la radiografía es evidente; la especificidad, rapidez y sensibilidad hacen de esta prueba una herramienta útil en el diagnóstico de las micosis sistémicas.¹⁹⁶ Bialek 2005, también ha podido amplificar el ácido desoxirribonucleico (ADN) para diferenciar las cepa de *Coccidioides* en el laboratorio en muestras clínicas y ambientales, utilizando sueros murinos inclusive humanos.¹⁹⁷

10. 2. Intradermorreacción (IDR)

La intradermorreacción cutánea (IDR) es un examen antiguo en el diagnóstico de enfermedades que afectan la piel; principalmente se utilizan para determinar la hipersensibilidad en infecciones como CM, enfermedades crónicas como DM, inmunodeficiencias, trasplantes o en tratamientos con agentes biológicos.^{198,199} Este tipo

de pruebas se usan para evaluar la inmunidad celular mediada por células T CD4+ funcionales.²⁰⁰ Rodríguez Acar y cols. 2008, hablan sobre los varios tipos de hipersensibilidad según la clasificación de Gell y Coombs en 1963, son cuatro: Hipersensibilidad inmediata (anafilaxia), Citotóxica, Compuestos inmunológicos e Hipersensibilidad retardada o celular.²⁰¹

La IDR para CM consta de dos antígenos, coccidioidina y esferulina, de los cuales uno es un derivado del filtrado de la fase saprofita de *Coccidioides*; es decir, coccidioidina (CDN). La CDN, es una glicoproteína antigénica termoestable capaz de resistir temperaturas elevadas (60°C durante 30 minutos).²⁰² Walker y un grupo de estudios 1983, introdujeron la vacuna de la fase esférica atenuada de *Coccidioides*; es decir, esferulina, en California, a través de la Universidad de California, la Armada y locales de apoyo de Bakersfield, sin mucho éxito solo 2,090 (44 %) de la población de 4,059 resultaron positivos.²⁰³ Este tipo de vacunas se han evaluado previamente por sus efectos protectores, y constan de tres dosis de 1.7 mg (pesos seco), las infecciones producidas en menos de 2 a 43 meses después de la tercera dosis, los casos fueron generalmente leves, no se sabe si realmente pueda tener un efecto de mejora en el transcurso de la CM.²⁰⁴ Levine y cols. 1975, encontraron reacciones de forma cruzada con otras toxinas que son equivalentes a las de *Coccidioides*, sin embargo, cabe la posibilidad de que convivan dos micosis en un solo paciente; y con ayuda de la esferulina podrían sospecharse dos o tres tipos de micosis ya que es más sensible que la coccidioidina.²⁰⁵

10. 3. Examen directo

El examen directo es un método sencillo y determinante al observar elementos fúngicos,

si estos cuentan con un número suficiente; pero no tiene mucha sensibilidad en pacientes sanos (50 %), como en pacientes con SIDA (70-88 %).²⁰⁶ Se realiza un montaje del material infectado en una gota de azul de lactofenol²⁰⁷ o hidróxido de potasio al 20 o 40 % para poder observar a 10X y 40X.²⁰⁸ Un examen negativo no excluye nunca la infección; otros tipos de colorantes o fluorocromos también utilizados son la tinción de Gram, blanco de calcoflúor, tinta china, tinciones argénticas o ácido peryodico de Schiff que son capaces de unirse a la pared fúngica de una forma indirecta.²⁰⁹

10. 4. Cultivo de especies de *Coccidioides*

Las diferentes formas para aislar a *Coccidioides* de varios tipos de muestras clínicas puede realizarse en cultivos no selectivos como el agar-dextrosa Sabouraud con o sin ciclohexamida, papa-dextrosa, gelosa-sangre de cerdo, agar chocolate, agar infusión de cerebro-corazón entre otros; pero se prefiere un agar selectivo, en los casos de contener microbiota mixta en la muestra clínica.²¹⁰ Moore 1940, utiliza la membrana de huevo corio-alantoidea como cultivo para el aislamiento de *Coccidioides*, lo que no favorece mucho a su crecimiento, ya que crece en huevos de trece días y se observa al día siete, después de la incubación.²¹¹ Es importante manejar los cultivos de *Coccidioides* en instalaciones de seguridad biológica BSL-2 o BSL-3²¹² ya que es un agente del grupo 3, es decir, puede causar una infección en el hombre y supone un riesgo para los trabajadores del laboratorio.²¹³

10. 5. Inmunodifusión

La Inmunodifusión (ID) ha demostrado ser más específica, inclusive más que otras pruebas serológicas; debe analizarse en un intervalo de tres a cuatro semanas, un cambio serológico en menos tiempo no es significativo; la muestra positiva debe congelarse de -15 a -20°C y se descongelara para ser probada cuando se requiera un espécimen de la misma fuente anatómica, ya sea suero o liquido pleural, estas dos muestras secuenciales deben ser coexistentes para controlar variaciones.²¹⁴ Los títulos mayor o igual a 1:4 es consistente a una infección actual o reciente, y títulos elevados a 1:32 es equivalente a un aumento de probabilidad de infección extrapulmonar.

Los pacientes inmunosuprimidos suelen tener títulos bajos.²¹⁵ También se ha evaluado en muestras de pacientes con SIDA asociada a CM²¹⁶ y en vacunas como el tétanos y tos ferina, en donde se ha comprobado que es una prueba confiable y rápida en este tipo de toxoides y puede ser propuesto como un método alternativo para este propósito.²¹⁷

10. 6. Inmunoanálisis enzimático (IAE)

El Inmunoanálisis desde 1990 se ha empleado en regiones endémicas para comparar otras pruebas como el factor de complemento (FC), aglutinación en látex, ensayos de precipitina en tubo (PT) y la combinación de enzimas IgM e IgG con especificidad del 95 al 98.5 % en muestras de pacientes con CM.²¹⁸ Su sensibilidad es capaz de cuantificar una cantidad mínima de anticuerpos o antígenos en 1µg/mL, pero carece de especificidad;

por lo que solo se emplea para cuantificación de anticuerpos, y combinación con otras pruebas como la ID, convirtiéndola inclusive más útil que el cultivo.²¹⁹ Talbot y cols. 1986, señalan que no es de beneficio para el diagnóstico en casos sospechosos de meningitis coccidioidal.²²⁰ Otros estudios señalan que puede detectar al anticuerpo anti-33 kilodaltons (kDa) (subclase dominante IgM), ya que persiste de 753 a 1,461 días de terapia en muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR), con títulos de 1:80 y 1:160; concentraciones \geq 1:160 se toman como positivas para meningitis coccidioidal.²²¹

10. 7. Anticuerpos fijadores de complemento (FC)

La prueba de FC busca detectar y medir la presencia de anticuerpos (Acs) fijadores de complemento en sus dos fases con títulos de Acs entre los 1:8 y 1:16 que son considerados como un posible contacto con el hongo y títulos de 1:32 se consideran indicativos para una infección positiva.²²² Además de ser una de las pruebas más sensibles y específicas en la primera fase utiliza el suero sanguíneo del paciente infectado para producir una reacción antígeno-anticuerpo en presencia de complemento; la segunda es una fase confirmatoria que contiene glóbulos rojos sensibilizados con un anticuerpo anti-glóbulos rojos de carnero; así, en presencia de complemento se produce la hemólisis de los glóbulos rojos.²²³

Huppert en 1977 compara los antígenos de *Coccidioides* mediante el factor de complemento, encontrando una variación entre el tiempo de obtención y el tipo de la enfermedad clínica; así la esferulina es más sensible pero menos específica que la

coccidioidina, la cuestión de la especificidad difiere mientras que la sensibilidad dependerá de los antígenos y cuántos antígenos diferentes están presentes en el extracto.²²⁴

CONCLUSIONES

La incidencia de CM en México es desconocida debido a la falta de registro obligatorio. Los estudios recopilados por González Ochoa en los años cuarenta indican que la enfermedad ha prevalecido en los residentes de Sonora durante mucho tiempo, convirtiéndose en uno de los problemas de Salud Pública más frecuentes ya que cuenta con características similares a las de zonas altamente endémicas en el suroeste de EE. UU. En Sonora las pruebas de rutina que se realizan en el laboratorio clínico convencional como hospitales y clínicas, es la búsqueda de esférulas en la muestra de expectoración (esputo), junto con una radiografía de tórax y la revisión de la función hepática en caso de sospecha de enfermedad respiratoria para CM; sin embargo esta se diagnostica de forma subclínica o pasa desapercibida.

El Laboratorio Estatal de Salud del Estado de Sonora es el encargado de examinar todas las muestras que se generan en el estado, incluyendo a otros; por la bioseguridad de nivel tres que se requiere para su investigación y ha sido nombrado como 3^{er} laboratorio de prueba en el 2012. El paciente sonorenses no conoce la enfermedad; es decir, no hay información o campañas por parte del Sector Salud que puedan orientar al paciente, esto se debe a que, el número de registros de casos reportados no alcanza para ser tomados en cuenta y puedan ser considerados como un problema de salud pública que debe ser reconocido.

Por otro lado el médico sonorenses no está totalmente actualizado en cuanto al avance que hay en diagnóstico de la CM y solo el especialista tiene acceso a la información más reciente y no el médico general quien es el primero en tener contacto con el paciente.

EE. UU implementó un registro epidemiológico desde 1994, lo que ha convertido a la enfermedad en un problema de Salud Pública frecuente en zonas altamente endémicas, sin embargo, estos resultados no son del todo fiables, ya que muchos laboratorios no llevan un control de calidad y se han encontrado muchos falsos positivos en sus resultados. California presenta una distribución mayor de la cepa de *C. immitis* en su territorio; mientras que en Arizona y otros estados como Texas en el suroeste de EE. UU han encontrado aislamientos positivos para *C. posadasii*.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. **Simental Lara, F.; Bonifaz, A. 2011.** Coccidioidomicosis en la región lagunera de Coahuila, México. *Dermatología Rev. Mex.* 55(3):140-151.
2. **Arathoon, E. G.; Papagianis, D.; Keller, C. A.; Stevens, D. A. 1987.** First of case primary coccidioidomicosis in Guatemala, (Resumen). *Proceedings of the annual coccidioidomycosis study group meeting*, 31(9):1-19.
3. **Canteros, C. E.; Toranzo, A.; Ibarra-Camou, B.; David, V.; Carrizo, S. G.; Santillán-Iturres, A.; Serrano, J.; Fernández, N.; Capece, P.; Gorostiaga, J.; Chacón, Y. A.; Tonelli, R.; Boscaro, G.; Abiega, C.; Mendieta, S.; Fernández, C.; Fernández, A.; Vitale, R.; Santos, P.; Pizarro, M. R.; López-Joffre, M. C.; Lee, W.; Mazza, M.; Posse, G.; Tiraboschi, I. N.; Negroni, R.; Davel, G. 2010.** La coccidioidomicosis en Argentina, 1892-2009. *Revista Argentina de Micología*, 42:261-268.

4. **Martínez Méndez, D.; Hernández Valles, R.; Alvarado, P.; Mendoza, M. 2013.** Las micosis en Venezuela: Casuística de los grupos de trabajo en micología (1984-2010). *Elsevier, Revista Iberoamericana de Micología*. 30(1):39-46.
5. **Franco de Arias, C. M.; Barroeta, S.; Mejía de Alejos, M. A.; Zambrano, N.** Coccidioidomicosis experiencia clínica y terapéutica. *Dermatología Venezolana*. pp. 41-50.
6. **Subsecretaría de Salubridad. 1981.** La epidemiología de la histoplasmosis en México durante el bienio 1979-1980. *Boletín de epidemiología* 1(4):6-8.
7. **Méndez-Tovar, L. J. 2008. IV. Las micosis sistémicas en México. Medigraphic, Micología médica en México. 144(2):128-130.**
8. **Vázquez-Lamadrid, J.; Iñiguez-Rodríguez, M. R.; Criales-Vera, S. A. 2011.** Neumotórax espontáneo secundario a coccidioidomicosis pulmonar. *Gaceta Médica de México*. 147:169-171
9. **López-Martínez, R. 2008.** Introducción Importancia actual de la micología médica en México. *Medigraphic, Gac. Med. Mex*, 144(2):121-122.
10. **Castañón Olivares, L. R.; Aroch Calderón, A.; Bazán Mora, E.; Córdova Martínez, E. 2004.** Coccidioidomicosis y su escaso conocimiento en nuestro país. *Medigraphic, Rev. Fac. Med. UNAM*. 47(4):145-147.
11. **United States-Mexico Border Health Commission. Austin, Texas. 2012.** Proceedings report of the United States-Mexico border binational infectious disease conference. pp. 1-111.
12. **Comisión de Salud Fronteriza México-Estados Unidos. San Antonio, Texas.**

2010. Reporte de procedimientos de la conferencia binacional México-Estados Unidos de enfermedades infecciosas, (Conferencia impresa). pp. 1-13. Disponible en www.borderhealth.org/files/res_1889.pdf. Consultado el 4 agosto del 2014.
13. **Center for Disease Control and Prevention (CDC); National Center for Emerging & Zoonotic Infectious Diseases. 2012.** Fungal pneumonia: A silent epidemic coccidioidomycosis (valley fever).
 14. **Galgiani, J. N. 2014.** Valley fever gets respect nationally. How about here in Arizona? Public health in Arizona.
 15. **Valdivia, L.; Nix, D.; Wright, M.; Lindberg, E.; Fagan, T.; Lieberman, D.; Stoffer, T.; Ampel, N. M.; Galgiani, J. N. 2006.** Coccidioidomycosis as a common cause of community-acquired pneumonia. *Emerging Infectious Diseases*. 12(6):958-962.
 16. **Baptista-Rosas, R. C.; Riquelme Pérez, M.; Muñiz Salazar, R.; Catalán Dibene, J.; Zimbron Hernández, M. Á.; Meza Ayala, A.; Cárdenas Bautista, D.; Arreola Cruz, A. A.; Radilla Chávez, P.; Salas Vargas, D. S. 2012.** Seroprevalencia de anticuerpos contra *Coccidioides spp.* En pacientes con diagnóstico clínico inicial de tuberculosis en Ensenada, Baja California, México. *Enfermedades Infecciosas en Microbiología* 32(2):69-73.
 17. **Gómez Belda, A. B. 2010.** Infecciones por hongos: un reto diagnóstico y terapéutico. *Enfermedad inflamatoria intestinal al día*. 9(2):130-139.
 18. **Caliendo, A. M.; Gilbert, D. N.; Ginocchio, C. C.; Hanson, K. E.; May, L.; Quinn, T. C.; Tenover, F. C.; Alland, D.; Blaschke, A. J.; Bonomo, R. A.;**

- Carroll, K. C.; Ferrano, M. J.; Hirschhorn, L. R.; Joseph, W. P.; Karchmer, T.; MacIntyre, A. T.; Reller, L. B.; Jackson, A. F. 2013.** Better Test, Better Care: Improved Diagnostics for Infectious Diseases. *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*. 57(3):139-170.
19. **Negrón, R. 1943.** Estudios sobre el *Coccidioides immitis* Rixford et Gilchrist. *Mycopathologia*. 4(1):321-326.
20. **Soria, E. R. 2009.** Alejandro Posadas. Su aporte a la microbiología. *Eä-journal*. 1(1):1-8.
21. **Negrón, R. 2011.** Historia del descubrimiento de la coccidioidomicosis. *Scielo, Revista Argentina de dermatología*, (En línea). 92(3). Disponible en www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2011000300001. Consultado el 5 agosto del 2014.
22. **Hospenthal, D. R. 2013.** Coccidioidomycosis. *Medscape*, (En línea). Disponible en www.emedicine.medscape.com/article/215978-overview. Consultado el 18 de septiembre del 2014.
23. **Figuroa, M.; Vargas, L.; Mendoza, L.; Acevedo, O.; Chavarría, M.; Fonseca, E.; Moya, F. 1984.** Enfermedades Infecciosas de los animales domésticos en Centroamérica En: Mendoza, L. Capítulo IV: Enfermedades causadas por hongos. *Editorial, UNED, Costa Rica*, (En línea). pp. 511-513. Disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=rtbtdNOg1dIC&pg=PA511&1pg=PA511&dq=alejandro+posadas+coccidioidomicosis&source=bl&ots=s6edd8KZ8p&sig=zuqQL6UQFek6brponmyu2EjReDY&hl=es&sa=X&ei=0tAcVizEK4WtogTqooL4D>

g&ved=0CFcQ6AEwDA#v=onepage&q=alejandro%20posadas%20coccidioidomycosis&f=false. Consultado el 20 de septiembre del 2014.

24. **Canteros, C. E.; Toranzo, A.; Suarez-Alvarez, R.; Davel, G.; Castañón-Olivares, L. R.; Napoli, J. 2009.** Identidad del hongo causante del primer caso de coccidioidomycosis descrito por posadas en 1892. *Medicina (Buenos Aires)*. 69(2):215-220.
25. **Baptista-Rosas, R. C.; Riquelme, M. 2007.** Epidemiología de la coccidioidomycosis en México. *Revista Iberoamericana de Micología*. 24:100-105.
26. **Castañón Olivares, L. R. 2011.** Monografía de las micosis sistémicas. *Cátedra especial Dr. Martínez Báez, Universidad Autónoma de México*. pp. 4-5.
27. **Baptista-Rosas, R.; Arellano, E.; Hinojosa, A.; Riquelme, M. 2010.** Bioclimatología de la coccidioidomycosis en Baja California, México. *Boletín del Instituto de Geografía, UNAM*. (71):21-30.
28. **Papagianis, D.; Ornelas, A. 1983.** The percent guanine plus cytosine in DNA of *Coccidioides immitis*. *Proceedings of the annual coccidioidomycosis study group meeting*, (Resumen). 28(10).
29. **Valley Fever Center for Excellence. 2011.** Fiebre del valle (coccidioidomycosis) Guía para profesionales de cuidado primarios. *Tucson, Arizona. Universidad de Arizona*, (Impreso). Disponible en www.vfce.arizona.edu. Consultado el 13 de diciembre del 2013.
30. **Castañón Olivares, L. R. 2013.** Coccidioidomycosis. *U.N.A.M, Departamento de Microbiología y Parasitología*, (En línea). Disponible en www.facmed.unam.mx/de

ptos/microbiologia/micologia/coccidomicosis.html. Consultado el 7 agosto 2014.

31. **Orbach, M. Arizona. 2009.** Coccidioidomycosis: an overview of valley fever and the fungus that causes the disease. *Valley Fever Center for Excellence, University of Arizona*, (Conferencia). Disponible en www.vfce.arizona.edu/resources/pdf/CoccidioidomycosisAnOverviewOfValleyFever.pdf. Consultado el 23 de abril del 2014.

32. **Osaki, T.; Morishuta, H.; Maeda, H.; Kamei, K.; Hoshino, S.; Kijima, T.; Kumagai, T.; Yoshida, M.; Tachibana, I.; Kawase, I. 2005.** Pulmonary coccidioidomycosis that formed fungus ball with 8-years duration. *PubMed*. 44(2):141-144.

33. **Mandell, G. L.; Bennett, J. E.; Dolin, R, Galgiani, J. N. 2012.** Enfermedades Infecciosas, Principios y práctica (7ª ed.). En: Galgiani, J. N. Género *Coccidioides*. *Barcelona, España, Editorial Elsevier*. pp. 3329-3340, (En línea). Disponible en <http://booksmedicos.org/enfermed>. Consultado el 15 de octubre del 2014.

34. **Letchipía Salcedo, A. 2010.** Coccidioidomycosis sistémica: Desarrollo de un modelo murino con *Coccidioides posadasii*. *Tesis de grado, D.F, México, Instituto Politécnico Nacional, Programa de Biomedicina y Biotecnología Molecular*. p. 52.

35. **Murray, P. R.; Rosenthal, K. S.; Pfaüer, M. A. 2006.** Microbiología Médica (5ª ed.). Capítulo 74. Micosis sistémicas causadas por patógenos micóticos dimórficos endémicos. *Madrid, España, Editorial. Elsevier*. pp. 765-778, (En línea). Disponible en http://books.google.com.mx/books/about/Microbiolog%C3%ADa_M

%C3A9dica.html?id=ib7AiOFZE-0C. Consultado el 20 de octubre del 2013.

36. **Pumarola, A.; Rodríguez-Torres, A.; García-Rodríguez, J. A.; Piédrola-Angulo, G. 1992.** Microbiología y Parasitología Médica (2^{da} ed.). En: Piedrola-Angulo, G. Capítulo 71. Hongos productores de micosis sistémicas y subcutáneas. *Madrid, España, Editorial Salvat.* pp. 771-778. Disponible en http://books.google.com.mx/books?id=Nlego0fDRUQC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false.
37. **Negrón, R.; Arechavela, A.; Maiolo, E. 2010.** Coccidioidomicosis. *Medigraphic, Med. Cutan. Iber. Lat. Am.* 38(5):179-188
38. **The University of Adelaide. 2014.** *Coccidioides immitis/posadasii* complex. *Mycology Online*, (En línea). Disponible en [www.mycology.adelaide.edu.au/Fungal Dimorphic_Pathogens/Coccidioides/](http://www.mycology.adelaide.edu.au/Fungal_Dimorphic_Pathogens/Coccidioides/). Consultado el 11 de noviembre del 2014.
39. **Mendizábal Burastero, R. 2011.** Estudio preliminar de las características fenotípicas de coccidioides spp, por medio de halotolerancia y termotolerancia en la fase saprobia. *Tesis, Guatemala, Universidad de San Carlos de Guatemala*, (En línea). pp. 1-63. Disponible en http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_3103.pdf. Consultado el 9 de agosto del 2014.
40. **Center for Disease Control and Prevention. 2014.** Ciclo biológico de *Coccidioides* spp. (En línea). Disponible en www.cdc.gov/fungal/pdf/coccidioidomycosis-lifecycle508c.pdf. Consultado el 8 de agosto del 2014.
41. **Raquel Pérez, M. 2011.** Distribución e incidencia de coccidioidomicosis en Baja California, México. *CICESE*, (En línea). Disponible en www.cicese.edu.mx/int/inde

x.php?mod=proy&op=fproy&id_proy=B0F047&dep=6801. Consultado el 2 de octubre del 2014.

42. **Butler, G. 2010.** Fungal sex and pathogenesis. *Journals, Clinical Microbiology Reviews*. 23(1):140-159
43. **Nowrousian, M.; Masloff, S.; Pöggeler, S.; Kück, U. 1999.** Cell differentiation during sexual devilmnt of the fungus *Sordaria macrospora* requires ATP Citrate Lyase activity. *Journals. ASM, Mol. Cell. Biol.* 19(1):450-460.
44. **Li, W.; Sillivan, T.; Walton, E.; Floyd Averette, A.; Sakthikumar, S.; Cuomo, C. A.; Klein, B. S.; Heitman, J. 2012.** Identification of the mating-type (MAT) locus that controls sexual reproduction of *Blastomyces dermatitidis*. *Journals, Eukaryotic cell*. 12(1):109-117.
45. **Lubarsky, R.; Plunkett, A. 1955.** *In vitro* production of the spherule phase of *Coccidioides immitis*. *Department of Botany*. 70:182-186.
46. **Jin, J. 2013.** Fiebre del Valle (coccidioidomycosis). *JAMA*. 330(22).
47. **Estado de California- Agencia de Salud y Servicios Humanos. 2013.** Hoja de datos de la Fiebre del Valle. *Dep. Sal. Pú. California*. pp. 1-4.
48. **Vargas Montiel, H. 2004.** Patógenos emergentes en micosis cutáneas y sistémicas. *Dermatología Venezolana*. 42(2):4-18.
49. **Cid Chávez, D. M.; Ruiz Pedraza, M. D.; Sánchez Sánchez, L. M.; Staines Boone, A. T.; Castro Pineda, J.; Palacios Saucedo, G. C. 2013.** Características clínicas e inmunológicas en pacientes pediátricos con coccidioidomycosis del noreste de México. *Gac. Med. Mex.* 149:541-547.

50. **American Lung Association. 2014.** Understanding Coccidioidomycosis. *LUNGUSA*, (En línea). Disponible en www.lung.org/lung-disease/coccidioidomycosis/understanding-coccidioidomycosis.html. Consultado el 18 de septiembre del 2014.
51. **Deus Filho, A. 2009.** Chapter 2-Coccidioidomycosis. *J Bras. Pneumol.* 35(9):920-930.
52. **Center for Disease Control and Prevention (CDC). 2013.** Valley Fever: Awareness is key. *CDC Features*, (En línea). Disponible en www.cdc.gov/features/valleyfever/. Consultado el 17 de septiembre del 2014.
53. **Herrera, H. N. 2003.** La coccidioidomycosis, una enfermedad letal que se estudia en CICESE. *Órgano de comunicación del CICESE*, (En línea). (110). Disponible en <http://gaceta.cicese.mx/ver.php?topico=secciones&ejemplar=110&id=1752&sid=&n=Ciencia%20y%20Tecnolog%EDa>. Consultado el 15 de septiembre del 2014.
54. **Galgiani, J. N.; Ampel, N. M.; Catanzaro, A.; Johnson, R. H.; Stevens, D. A.; Williams, P. L. 2000.** Practice guidelines for the treatment of coccidiomycosis. *Clinical Infectious Diseases.* 30:658-661.
55. **Center for Disease Control and Prevention (CDC). 2000.** Coccidioidomycosis in traveler returning from Mexico-Pennsylvania, 2000. *MMWR.* 49(44):1004-1006.
56. **Limper, A. H.; Knox, K. S.; Sarosi, G. A.; Ampel, N. M.; Bennett, J. E.; Catanzaro, A.; Davies, S. F.; Dismukes, W. E.; Hage, C. A.; Marr, K. A.; Mody, C. H.; Perfect, J. R.; Stevens, D. A. 2011.** An official American thoracic society

- statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 183:96-128.
57. **Hernández, E.; López, G.; Capó, V.; Zamora, F.; Fernández, R.; Cruz, O.; Estupiñan, B.; Benavides, J. 2003.** Tumor de la región craneoespinal como forma de presentación de la coccidioidomicosis. *Rev. Mex. Neuroci.* 4(3):177-181.
58. **Hurtado Montalvo, J. A.; Cerecer Callu, P.; Esquer Zamorano, R. A. 1999.** Diagnóstico diferencial de coccidioidomicosis y tuberculosis en el niño. *Enf. Infec. Microbiol.* 19(4):181-186.
59. **Richard, F. H.; Laniado-Laborin, R. 2005.** Coccidioidomycosis-A fungal disease of the Americas. *Open access, PLoS Medicine.* 2(1):15-18.
60. **Herrera, L. E.; Gómez, V.; Morales Blanhir, J. E. 2006.** Coccidioidomicosis: Serie de casos. *Medigraphic, Neumología y Cirugía de Tórax.* 65(4):206-213.
61. **Fajardo Ochoa, F.; Olivas Peñuñuri, M. R.; Castillo Aldaco, J. D. 2014.** Coccidioidomicosis pulmonar en un neonato. Reporte de un caso. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son.* 31(1):57-62.
62. **Sánchez-Saldaña, L.; Cabanillas-Becerra, J. J. 2010.** Infecciones micóticas sistémicas o profundas: coccidioidomicosis. *Dermatología Perú.* 20(1).
63. **Baptista-Rosas, R. C.; Riquelme, M. 2009.** Evaluando el impacto del cambio climático global en la frontera: el caso de la coccidioidomicosis. *Resumen del clima de la frontera.*

64. **Hogan, H.; Martin, T.; Fritz, J. 1990.** A review and evaluation of the bay R 3783 treatment protocol for the treatment of coccidioidomycosis in the chimpanzee (*Pan troglodytes*). Foundation of Arizona, *Proceedings of the annual Coccidioidomycosis study group meeting*, (Resumen). 34(5).
65. **Nogueira Brillhante, R. S.; Moreira Filho, R. E.; Gadelha Rocha, M. F.; Castelo-Branco, D. S. C. M.; Bezerra Fachine, M. A.; Chaves de Lima, R. A.; Cuncha Picanço, Y. V.; Aguilar Cordero, R.; Pires de Camargo, Z.; Nogueira Queiroz, A.; Bezerra de Araujo, R. W.; Lima de Mesquita, J. R.; Costa Sidrinm, J. J. 2012.** Coccidioidomycosis in armadillo hunters from the state of Ceará, Brazil. *Mem. Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 107(6):813-815.
66. **The Center for Food Security & Public Health. 2006.** Coccidioidomycosis Fiebre del Valle. *Fast Facts*.
67. **Vale Echeto, O. E.; Alvarado Murillo, M. S.; Fernández Orozco, E. E.; Camacho Bracho, J. E.; Delgado, C. 1999.** Coccidioidomycosis sistémica en canino: Estudio radiológico y anatomopatológico de un caso. *Revista Científica, FCV-LUZ*, 9(4):267-275.
68. **Acha, P. N.; Szyfres, B. 2001.** Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. (3^{ra} ed.). *Organización Panamericana de la Salud*, 1(580):352.
69. **Chin, J. 2001.** El control de las enfermedades transmisibles. *Información oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública*, (En línea). 17:1-708. Disponible en <https://books.google.com.mx/books?hl=en&lr=&id=HDvEf-SBQvQC&oi=fnd>

&pg=PR3&dq=El+control+de+las+enfermedades+transmisibles&ots=5b9Awnml
RL&sig=LxGrQMLHWImUIPD8_yY7waQPI9g#v=onepage&q=El%20control%
20de%20las%20enfermedades%20transmisibles&f=false. Consultado el 27 de
diciembre del 2014.

70. **Umeyama, T.; Sano, A.; Kamei, K.; Niimi, M.; Nishimura, K.; Uehara, Y. 2006.** Novel approach to designing primers for identification and distinction of the human pathogenic fungi *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii* by PCR amplification. *Journal of Clinical Microbiology*. 44(5):1859-1862.
71. **James, C.** El control de las enfermedades transmisibles, En su: Capítulo: coccidioidomicosis. p. 61. Disponible en <http://books.google.com.mx/books?id=HDvEf-SBQvQC&pg=PA61&dq=coccidioidomicosis+en+sonora&hl=es&sa=X&ei=4dkVVNDXHY3hoATPhYH4Bg&ved=0CCgQ6AEwAw#v=onepage&q=coccidioidomicosis%20en%20sonora&f=false>. Consultado el 14 de septiembre del 2014.
72. **Fisher, M.; Koenig, G.; White, T.; San-Blas, G.; Negroni, R.; Alvarez, I.; Wanke, B.; Taylor, J. 2001.** Biogeographic range expansion into South America by *Coccidioides immitis* mirrors New World Patterns of human migration. *PNAS office*, 98(8):4558-4562.
73. **De la Rosa, M. C.; Mosso, M. A.; Ullán, U. 2002.** El aire: hábitat y medio de transmisión de microorganismos. *Departamento de Microbiología II*. 5:375-402.
74. **Mendizábal Burastero, R. 2011.** Estudio preliminar de las características fenotípicas de *Coccidioides spp*, por medio de halotolerancia y termotolerancia en la fase saprofita. *Tesis, Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala*.

pp. 1-53.

75. **Zimmermann, C. R.; Snedker, C. J.; Pappagianis, D. 1994.** Characterization of *Coccidioides immitis* isolates by restriction fragment length polymorphisms. *Journal of Clinical Microbiology*, 32(12):3040-3042.
76. **Luna-Isaac, J. A.; Muñoz-Salazar, R.; Baptista-Rosas, R. C.; Enríquez-Paredes, L. M.; Castañón-Olivares, L. R.; Contreras-Pérez, C.; Bazán-Mora, E.; González, G. M.; González-Martínez, M. R. 2013.** Genetic analysis of the endemic fungal pathogens *Coccidioides posadasii* and *Coccidioides immitis* in Mexico. *Medical Mycology*.
77. **Baptista-Rosas, R. C. 2012.** Identificación de *Coccidioides spp.* en muestras ambientales: Modelación espacial y escenarios potenciales relacionados con cambio climático en Baja California, México. *Tesis. Ensenada, Universidad de Baja California*, p. 27.
78. **Borghi, A. L.; Ramos, L. L. 1987.** Microorganismos del suelo relacionados a la lisis de *Coccidioides immitis*: Lisis por *Streptomyces*. *Biología y Bioquímica, Ciencia del Suelo*. 5(2):131-134.
79. **The Center for Food Security & Public Health. 2010.** Coccidioidomycosis. *Iowa State University*.
80. **López-Márquez, A.; Hernández-Avendaño, V.; Durán-Padilla, M.A.; Navidad Cervera, F.; Chávez-Macías, L.; Olvera-Rabiela, J. 2004.** Coccidioidomycosis diseminada con infección pulmonar, ganglionar y meníngea. Caso con hallazgos post mortem. *Medigraphic, Revista Médica del Hospital General de México*.

67(2):88-93.

81. **Ballesteros Silva, B.** Coccidioidomicosis “La importancia de la interacción Medico-Laboratorio para su diagnóstico”, presentación de un caso. *Desarrollo en el laboratorio*. pp. 8-13.
82. **Aguilar, J. A.; Summerson, C.; Carmen Granada, M.; Jiménez, C.; De la Torre, S. 2001.** Pericarditis por coccidioidomicosis. Informe de un caso. *Medigraphic, Archivos de Cardiología de México*. 71(4):313-318.
83. **González Ramos, L. A.; Sotelo Cruz, N.; López Cervantes, G.; Salazar Rascón, C. 1994.** Pericarditis por coccidioidomicosis: Informe de un caso. *Bol. Méd. Hosp. Infant. Méx.* 51(6):407-411.
84. **Santiso, G.; Arechavala, A.; Maiolo, E.; Balarezo Juncos, S.; Fernández, M. L.; Messina, F.; Bianchi, M.; Negroni, R. 2013.** Problemas clínicos en micología médica: problema número 45. *Elsevier, Revista Iberoamericana de Micología*. 30(1):72-74.
85. **Silva-Hernández, A. G.; Barbachano-Rodríguez, E.; Alanís-Miranda, P. A.; González-Martínez, M. R.; Portales-Castanedo, A. 2010.** Coexistencia de tuberculosis y coccidioidomicosis en dos pacientes sin síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* 48(4):447-452.
86. **Belth Gadkoski, L.; Stout, J. E. 2008.** Cavitory pulmonary disease. *Clinical Microbiology Reviews*. 21(2):305-333.
87. **Villa, J.; Itcovici, N.; Heres, M.; Dúre, R.; Solís, M. 2014.** Una causa poco frecuente de empiema en un varón inmunocompetente. *Revista Americana de*

Medicina Respiratoria (RAMR), 14(1):61-74.

88. **Fuentes Malo, E.; Niño Oberto, S.; Legorreta Armenta, S.; Barrientos Landa, E.; Saldaña Méndez, Y.; Chavarria Xicoténcatl, P. 2013.** Coccidioidomicosis diseminada: reporte de caso y revisión de la literatura. *Enf. Inf. Microbiol*, 33(3):131-134.

89. **Avilés-Salas, A.; Quintero-Cuadra, Y.; Cornejo-Juárez, P. 2007.** Coccidioidomicosis extrapulmonar: Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev. Clin. Infect.* 24(5):398-401.

90. **Niño Oberto, S.; Ponce de León, A.; Sierra Madero, J. 1999.** *Coccidioides immitis*: Infección primaria del sistema nervioso central. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Rev. Invest. Clin.* 51:43-48.

91. **Salazar Silva, M.; Reyes Vásquez, J. C.; Martínez Salazar, G.; Díaz Carballada, R. A.; Guzmán Delgado, N. E. 2009.** Coccidioidomicosis diseminada. Reporte de caso, Resúmenes del LXVIII congreso anual de la sociedad mexicana de neumología y cirugía de tórax. *Medigraphic, Neumología y Cirugía de Tórax*, (Resumen). 68(30):1-38.

92. **Mondragón-González, R.; Méndez-Tovar, L. J.; Bernal-Vázquez, E.; Hernández-Hernández, F.; López-Martínez, R.; Manzano-Gayosso, P.; Ríos-Rosas, C.; Contreras-Pérez, C.; Anides-Fonseca, A. E. 2005.** Detección de infección por *Coccidioides immitis* en zonas del estado de Coahuila, México.

Revista Argentina de Microbiología. 37:135-138.

93. **Torres-Nájera, M.; Garza-Galván, S.; Cerda-Flores, R. M.; Nocedal-Rustrián, F. C.; Calderón-Garcidueñas, A. L. 2006.** Coccidioidomycosis osteoarticular: estudio clinicopatológico de una serie de 36 pacientes mexicanos. *Revista de Investigación Clínica.* 58(3):211-216.
94. **Davis, L. E.; Porter, B. S. 2005.** Central nervous system *Coccidioides immitis* infections. *Current Treatment Option in Neurology.* 7:157-165.
95. **Galgiani, J. N.; Peng, T.; Lewis, M. L.; Cloud, G. A.; Papagianis, D.; the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. 1996.** Cerebrospinal fluid antibodies detected by ELISA against a 33-kDa antigen from spherules of *Coccidioides immitis* in patients with coccidioidal meningitis. *The journal of Infectious Diseases.* 173:499-502.
96. **Feinberg, J. 1983.** An unusual case of coccidioidal meningitis with normal CSF. *Proceedings of the annual coccidioidomycosis study group meeting, (Resumen).* 28(17).
97. **Esmer-Sánchez, D.; Alfaro-Sousa, A.; Tostado-Fernández, F. A.; Carmona-Sánchez, R. 2005.** Coccidioidomycosis peritoneal. *Medigraphic, Rev. Gastroenterol. Mex.* 70(4):434-438.
98. **Ampel, N. M.; White, J. D.; Varanasi, U. R.; Larwood, T. R.; Van Wyck, D. B.; Galgiani, J. N. 1987.** Coccidioidal peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Proceedings of the annual coccidioidomycosis study group meeting, (Resumen).* 31(10).

99. **Borrego, F. J.; Selgas, R. 1992.** Papel del fluconazol en las peritonitis fúngicas de pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria. *Nefrología*. 11(2):105-108.
100. **Muños-Estrada, V. F, Rochín Tolosa, M.; Valenzuela Paz, G. A. 2012.** Coccidioidomicosis cutánea primaria: presentación de un caso con morfología atípica. *Rev. Med. UAS*. 3(4):141-144.
101. **Rojas-García, O. C.; Moreno-Treviño, M. G.; González-Salazar, F.; Salas-Alanis, J. C. 2014.** Coccidioidomicosis cutánea primaria en infante. *Gaceta Médica de México*. 150:175-176.
102. **Carpenter, J. B.; Feldman, J. S.; Leyva, W. H.; DiCaudo, D. J. 2010.** Clinical and pathologic characteristics of disseminated cutaneous coccidioidomicosis. *J Am Acad Dermatol*. 62(5):831-837.
103. **Vega Granillo, E. L.; Cirett-Galán, S.; Parra-Velasco, M. L.; Zavala-Juárez, R.** Capítulo 9. Hidrología de Sonora, México. *Instituto de Geología, UNAM, Boletín*. 118. 118(9):57-88.
104. **Informe a Sonora. 2011.** Capítulo 2. Sonora Saludable. *Año de la transformación*. p. 70.
105. **Secretaría de Salud. 2014.** Boletín Epidemiológico. *Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema Único de información*. 31(12):22-23.
106. **Secretaría de Salud. 2014.** La Secretaría de Salud participo en la comisión Sonora-Nuevo México. *Hermosillo, Sonora*, (En línea). Disponible en www.saludsonora.go

b.mx/nota.php?id=1853. Consultado el 14 de septiembre 2014.

107. **Laniado-Laborin, R.; Cárdenas Moreno, P.; Alvarez Cerro, M. 1991.** Tijuana: zona endémica de infección por *Coccidioides immitis*. *Salud Pública de México*, 33(3):235-239.
108. **Cano-Rangel, M. A.; Álvarez-Hernández, G.; Contreras-Soto, J.; Dórame-Castillo, R.; Peralta-Valdez, I. 2008.** Coccidioidomicosis diseminada con afección osteoarticular: Experiencia del hospital infantil del estado de Sonora, 1979-2004. *HIES, Bol. Clin. Hosp. Infant. Edo. Son.* 25(2):63-70.
109. **Cano-Rangel, M. A.; Álvarez Hernández G, Durazo, M. A.; Peralta Valdez I. 2008.** Coccidioidomicosis pulmonar: 24 años de experiencia en el hospital infantil del estado de Sonora. *Medigraphic, Revista Mexicana de Pediatría.* 75(4):162-167.
110. **Cano-Rangel, M. A.; Dorame-Castillo, R.; Gómez-Rivera, N.; Contreras-Soto, J. 2006.** Coccidioidomicosis diseminada con afección de nódulos linfáticos: Experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (1983-2004). *HIES, Bol. Clin. Hosp. Infant. Son.* 23(1):10-14.
111. **Contreras-Soto, J.; Cano-Rangel, M. A.; Dorame-Castillo, R.; Castro-Bojórquez, O. 2008.** Tratamiento de coccidioidomicosis diseminada miliar, con doble esquema antifúngico: presentación de caso pediátrico. *Medigraphic, Bol. Clin. Hosp. Infant. Edo. Son.* 25(2):110-114.
112. **Cano Rangel, M. A.; Gómez Rivera, N.; Dorame Castillo, R.; Contreras Soto, J.; Talamante, S. 2010.** Tratamiento de coccidioidomicosis meníngea con anfotericina liposomal: Presentación de un caso. *Medigraphic.* 67:142-146.

113. **Baptista-Rosas, R.; Hinojosa, A.; & Riquelme, M. 2007.** Ecological niche modeling of *Coccidioides spp.* In western north american deserts. *Annals of the New York academy of sciences*, 11(11):35-46.
114. **Informe a Sonora. 2013.** Capítulo 2. Sonora Saludable. Salud. *Educación y deporte*. p. 52.
115. **Davis, P. 2013.** Drug information alert (Useendanger: Dust-Bomm disease). *Texas Society of Health-System Pharmacists*.
116. **Huang, J. Y.; Bristow, B.; Shafir, S.; Sorvillo, F. 2012.** Coccidioidomycosis-associated deaths, United States, 1990-2008. *Medscape, Emerging Infectious Diseases*, 18(11):1723-1728.
117. **Galgiani, J. N. 2014.** The search for the cure for valley fever Nikkomycin Z development at the University of Arizona. *Valley Fever Center for Excellence, the University of Arizona, BIO5 Institute*.
118. **Chapman, R.; Grown, E. D. 2011.** Coccidioidomycosis yearly summary report 2001-2010. *California department of public health*. pp. 1-6.
119. **Barrett, M. F.; Rutherford, G. W.; Sun, R. K. 1997.** Epidemiology of AIDS-related coccidioidomycosis in California. *Proceedings of the anual coccidioidomycosis study group meeting*, (Resumen). 41(4).
120. **Chapman, R.; Grown, E. D. 2013.** Coccidioidomycosis yearly summary report 2011. *California department of public health*. pp. 1-4.
121. **Chapman, R.; Grown, E. D. 2013.** Coccidioidomycosis yearly summary report 2012. *California department of public health*. pp. 1-4.

122. **De Perio, M. A.; Burr, G. A. 2013.** Evaluation of coccidioides exposures and coccidioidomycosis infections among prison employees. *Health Hazard Evolution Report*. pp. 1-31.
123. **Wilken, J. A.; Marquez, P.; Terashita, D.; McNary, J.; & Windham, G.; Materna, B. 2014.** Coccidioidomycosis among cast and crew members at an outdoor television filming event-California, 2012. *Center for disease control and prevention MMWR*, 63(15):321-324.
124. **Larwood, T. R. 1986.** Cocci skin testing as an epidemiologic tool-48 years' experience in Kern County. *Proceedings of the annual coccidioidomycosis study group meeting*, (Resumen). 30(4).
125. **McDougall, S.; Tsang, C. 2013.** Coccidioidomycosis in younger populations, Arizona, 2011. *Proceedings of the 57th annual, coccidioidomycosis study group meeting*, (Resumen). 57(5).
126. **Arizona Department of Health Services. 2011.** Arizona-valley fever report 2007-2011.
127. **Leake, J.; Mosley, D.; England, R.; Graham, J.; Plikaytis, B.; Ampel, N.; Perkins, B.; Hajjeh, R. 1997.** Coccidioidomycosis in Arizona: Are the Elderly at increased risk?. *Proceedings of the annual coccidioidomycosis study group meeting*, (Resumen). 41(2).
128. **Keenan, J.; Bunko-Patterson, A.; Sunnshine, R. 2013.** Epidemiology of coccidioidomycosis in Maricopa County, AZ: Hospitalizations, emergency room visits and deaths-2006-2011. *Proceedings of the 57th annual coccidioidomycosis*

- study groups meeting*, (Resumen). 57(7).
129. **Sunenshine, R. 2011.** Epidemiología de Coccidioidomycosis en Arizona. *Conferencias, Educación Médica Continua, Arizona*. (Inpres). Consultado el 23 de agosto del 2014.
 130. **Galgiani, J. N. 2011.** You say haboob i say dust storm: Cocci blowing in the wind. *Arizona*.
 131. **Arizona Department of Health Service.** Puede ser fiebre del valle. *Ofic. Enf. Infec*, (Folleto en línea). Disponible en www.vfce.arizona.edu/resources/pdf/brochure_%28Spanish%29.pdf. Consultado el 29 de noviembre del 2014.
 132. **Jewell, K.; Cheshier, R.; Jaula, G. D. 2008.** Genetic diversity among clinical *Coccidioides* spp. isolates in Arizona. (46(5):449-455).
 133. **López-Vélez, R.; Echavarría, E. M.; Pérez Molina, J. A. Madrid. 2008.** Guía de enfermedades infecciosas importadas. Informe final. *Ministerio de sanidad y consumo. Dirección de investigación. Red de Investigación Cooperativa en Enfermedades Tropicales*.
 134. **Bustamante, J. A. 1979.** El estudio de la zona fronteriza México-Estados Unidos. pp. 471-507.
 135. **Comisión de Salud Fronteriza México-Estados Unidos. 2013.** Acerca de la comisión de salud fronteriza México-Estados Unidos. (Actualización). pp. 1-3.
 136. **Laniado-Laborín, R. 2007.** Coccidioidomycosis and other endemic mycoses in Mexico. *Rev. Iberoam. Micol.* 24:249-258.

137. **Córdova Villalobos, J.; Fromow Rangel, M. A.; Hernández Aguilar, J. F.; Bustamante, J. G.; Campillo García, J. J. B.; Verduzco Rosán, R.; Villarreal Pérez, J. Z.; Mansur Arzola, J. G.; Rangel Gómez, G.; Baena Rodríguez, J.; Aguilar Jiménez, E.; Botello Hernández, A.; Faz Ríos, H.; García Cantú, A.; Hernández Rodríguez, J. S. 2010.** Situación de la tuberculosis en la frontera México-Estados Unidos. *Comisión fronteriza México-Estados Unidos*. pp. 5-45.
138. **Verastegui Montemayor, M. A. 1995.** Análisis del efecto antifúngico de 20 extractos de plantas. *Tesis, Monterrey, Universidad Autónoma de Nuevo León*. pp. 14.
139. **González-Romero, A. 1995.** Cambios en la composición de las comunidades de roedores en relación a los tipos de vegetación y geomorfología en el Pinacate, Sonora, México. *Acta. Zool. Mex.* 64:45-58.
140. **Emmons, C. W. 1943.** Coccidioidomycosis in wild rodents. A method of determining the extent of endemic areas. *Public Health Reports*, (En Línea). 58(1):1-5. Disponible en <http://www.jstor.org/discover/10.2307/4584326?sid=21105535875751&uid=2&uid=70&uid=2134&uid=4&uid=3738664>. Consultado el 4 de marzo del 2015.
141. **Catalán Dibene, J. 2012.** Caracterización de la comunidad de roedores en el Valle de las Palmas como portadores del agente causal de la coccidioidomycosis. *Tesis. Ensenada, Baja California, Universidad de Baja California, Facultad de Ciencias Marinas*. pp. 18-19.

142. **Estado de California. 2014.** Lo que necesita saber sobre la fiebre del valle en California. *Departamento de salud Pública de California*, (Folleto en línea). pp. 1-2. Disponible en www.cdph.gov/Healthinfo/discond/Pages/Coccidioidomycosis.aspx. Consultado el 21 de julio del 2014.
143. **Schneider, E.; Hajjeh, R. A.; Spiegel R. A.; Jibson, R. W.; Harp, E. L.; Marshall, G. A.; Gunn, R. A.; McNeil, M. M.; Pinner, R. W.; Baron, R. C.; Burger, R. C.; Hutwagner, L. C.; Crump, C.; Kaufman, L.; Reef, S. E.; Feldman, G. M.; Pappagianis, D.; Werner, S. B. 1997.** A coccidioidomycosis outbreak following the Northridge, California, earthquake. *Jama*, (En línea). 277(11):904-908. Disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9062329. Consultado el 7 de Agosto del 2014.
144. **Petersen, L. R.; Marshall, S. L.; Barton-Dickson, C.; Hajjeh, R. A.; Lindsley, M. D.; Warnock, D. W.; Panackal, A. A.; Shaffer, J. B.; Haddad, M. B.; Fisher, F. S.; Dennis, D. T.; Morgan, J. 2004.** Coccidioidomycosis among workers at an archeological site, Northeastern Utah. *Emerging Infectious diseases*. 10(4):637-642.
145. **Cummings, K. C.; McDowell, A.; Wheeler, C.; McNarcy, J.; Das, R.; Vugia, D. J.; Mohle-Boetani, J. C. 2010.** Point-source outbreak of coccidioidomycosis in construction workers. *Epidemiol, Infect.* (En línea). 138(4):507-511. Disponible en www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19845993. Consultado el 7 de agosto del 2014.
146. **Occupational Health Branch. 2013.** Preventing work-related valley fever in Wildland Firefigthers. *Tailgate Training, California Department of Public health*. pp. 2-6.

147. **Calderón-Garcidueñas, A. L.; Vázquez-Contreras, J. A.; González-Murillo, E. A.; Vázquez Martínez, C. A.; Cerda-Flores, R. M. 2013.** Factores de riesgo en pacientes con coccidioidomicosis diseminada fatal. Estudio de casos y controles. *Elsevier, Rev. Esp. Patol*, pp. 1-8.
148. **Valley Fever Center for Excellence. 2010.** Fiebre del valle (coccidioidomicosis). *University of Arizona*, (En línea). Disponible en www.vfce.arizona.edu/valleyfeverinpeople/espanol.aspx. Consultado el 2 de septiembre del 2014.
149. **Ruddy, B. E.; Mayer, A. P.; Ko, M. G.; Labente, H.; Borovansky, J. A.; Boroff, E. S.; Blair, J. E. 2011.** Coccidioidomycosis in african americans. *Mayo. Clin. Proc.* 86(1):63-69. Disponible en www.mayoclinicproceedings.com. Consultada el 12 de agosto del 2014.
150. **Estado de California-Agencia de Salud y Servicios Humanos. 2013.** Fiebre del valle en afroamericanos, filipinos e hispanos. *Departamento de Salud Pública de California*. pp. 1-4.
151. **Álvarez, C. A.; Sánchez, Á.; Morales, A.; Molina, C. A. 2007.** Haga usted el diagnóstico segunda parte. *Biomédica*. 27:268-272.
152. **Gil, M. I. 1997.** Conceptos básicos sobre la interacción del sistema inmune y los hongos causales de micosis sistémicas. *Iatreia*. (10):171-176.
153. **Louie, L.; Ng. S.; Jachman, R.; Hajjeh, D.; Vugia, B.; Werner, B.; Talbot, R.; Klitz, W. 1999.** Host genetic influences on severity of coccidioidomycosis. *Proceeding of the annual coccidioidomycosis study group meeting*. 43(16).
154. **Estado de California-Agencia de Salud y Servicios Humanos. 2013.** Fiebre del

- valle y personas con diabetes, sistemas inmunológicos debilitados, y personas mayores de 60 años. *Departamento de Salud Pública de California*. pp. 1-4.
155. **Santelli, A. C.; Blair, J. E.; Roust, L. R. 2006.** Coccidioidomycosis in patients with diabetes mellitus. *Elsevier, The American Journal of Medicine*. 119:964-969.
156. **López, M. J.; Kuri Morales, P. A.; González Roldan, J. F.; Ruiz Matus, C.; Revuelta Herrera, M. A. 2013.** Boletín Epidemiológico Diabetes Mellitus tipo 2- Primer Trimestre 2013. *Secretaria de Salud*. pp. 1-25.
157. **Negroni, R.** Micosis asociadas al SIDA. *Dep. Enf. Infe. Hosp. Infe. Franc. Jav. Muñiz*. pp. 1-25.
158. **Jinno, S.; Chang, S.; Jacobs, M. R. 2012.** Coccidioides thyroiditis in an HIV-infected patient. *Journal of Clinical Microbiology*. 50(7):2535-2537.
159. **Kelly, P. C.; Gilson, R. 1986.** Coccidioidomycosis (C) in AIDS. *Proceedings of the annual coccidioidomycosis study group meeting*, (Resumen). 30(7).
160. **Gassiot Nuño, C.; Pino Alfonso, P. P.; & Ramos Gómez, M. M. 2000.** Neumopatías asociadas al SIDA. *Revista Acta Médica*. 9(1-2):73-89.
161. **Dolande, M.; Reviákina, V.; Panizo, M.; Maldonado, B. 2002.** Diagnóstico inmunológico de las micosis sistémicas en pacientes con SIDA (1997-2001). *Rev. Soc. Ven. Microbiol*, (En línea). 22(1). Disponible en www.scielo.org.ve/scielo.php?script=arttext. Consultado el 25 de mayo del 2015.
162. **Ampel, N. M.; Dols C. L.; Galgiani, J. N. 1991.** Summary of prospective study on coccidioidomycosis in subjects with HIV infection living in coccidioidal area. *Proceedings of the thirty fifth annual coccidioidomycosis study group meeting*,

(Resumen). 35(3).

163. **Graham, A. R.; Sobonya, R. 1987.** Studies on coccidioidomycosis in AIDS. *Proceedings of the annual coccidioidomycosis study group meeting*, (Resumen). 31(7).
164. **Bronnimann, D. A.; Adam R. D.; Galgiani, J. N.; Habib, M. P.; Petersen, E. A.; Porter, B.; Bloom, J. W. 1986.** Coccidioidomycosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Proceedings of the annual coccidioidomycosis study group meeting*, (Resumen). 30(8).
165. **Alarcón, C.; Cardozo, M. A. 2010.** Coccidioidomycosis diseminada como primera manifestación de SIDA en un paciente que reside en un área no endémica. *Rev. Inst. Med. Trop.* 5(2):16-22.
166. **Alarcón, R.; Cardozo, M.; Taboada, A.; Samaniego, S.; Benítez, G. 2011.** Actualidades en el mundo de la neumología y la cirugía torácica: Trabajos presentados en el VI Congreso Paraguayo de Neumología. *Ins. Med Trop-Sala de Adultos, Asunción-Paraguay.* 70(3):203-224.
167. **Kelly, P. C.; Rowland, V.; Doto, I. 1983.** Coccidioidin (C) and Spherulin (S) skin test in pregnant women (PW). *Proceedings of the annual coccidioidomycosis study group meeting*, (Resumen). 28(4).
168. **Labarca-Acosta, M.; Santos-Bolívar, J.; Aragón-Charry, J.; Reyna-Villasmil, E. 2013.** Coccidioidomycosis diseminada y embarazo. Reporte de un caso. *Elsevier*

Doyma, Clínica e investigación en ginecología y obstetricia.

169. **Calderón-Garcidueñas, A. L.; Piña-Osuna, K.; Leal-Moreno, A. M.; López-Cárdenas, A.; Cerda-Flores, R. M. 2004.** Características clinicopatológicas y distribución del número de autopsias de pacientes fallecidos por coccidioidomicosis en un hospital de referencia del noreste de México. *Gaceta Médica de México.* 140(4):399-404.
170. **Estado de California-Agencia de Salud y Servicios Humanos. 2013.** La fiebre del valle en mujeres embarazadas. *Departamento de Salud Pública de California.* pp. 1-4.
171. **Wack, E. E.; Ampel, N. M.; Galgiani, I. N.; Bronniman, D. A. 1987.** Coccidioidomycosis during pregnancy. *Proceeding of the annual coccidioidomycosis study group meeting*, (Resumen). 31(7).
172. **Barcovitch, R. S.; Catanzaro, A.; Schwartz, B. S.; Pappagianis, D.; Watts, D. H.; Ampel, N. M. 2011.** Coccidioidomycosis during pregnancy: A review and recommendations for management. *Clinical Infectious Diseases.* 53(4):363-368.
173. **Arnold, C. A.; Rakheja, D.; Arnold, M. A.; Peters, J. M.; Fernandes, N. J.; Quintanilla, N. M.; Weinberg, A. G.; Revell, P.; Cavouti, D. C. 2008.** Unsuspected, disseminated coccidioidomycosis without maternofetal morbidity diagnosed by placental examination: Case report and review of the literature. *Clinical Infectious Diseases*, 46:e119-23.
174. **Blanco, A. 2007.** Química Biológica. En su: Capítulo 25. Bases moleculares de la inmunidad, *El Ateneo*, (En línea). pp. 572. Disponible en <http://www.rinconmedico>.

me/quimica-biologica-antonio-blanco-8a-edicion.htm. Consultado el 21 de mayo del 2014.

175. **Rodríguez-Cerdeira, C.; Arenas, R.; Moreno-Coutiño, G.; Vásquez, E.; Fernández, R.; Chang, P. 2014.** Micosis sistémica en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana/sida. *Elsevier Doyma, ACTAS Dermo-Sifiliográficas*. 105(1):5-17.
176. **Beaman, L.; Benjamini, E.; Pappagianis, D. 1983.** The Interaction of Human Peripheral Blood Monocytes with *Coccidioides immitis* *In Vitro*. *Proceedings of the annual coccidioidomycosis study group meeting*, (Resumen). 28(6).
177. **Ampel, N.; Galgiani, J. N.; Bejarano, G.; Hayden, R. 1989.** Inhibition of labeled-acetyl glucosamine uptake of *Coccidioides immitis* by human mononuclear cells, *Proceedings of the annual coccidioidomycosis study group meeting*, (Resumen). 33(4).
178. **Ampel, N. M.; Galgiani, J. N.; Bejarano, G.; Hayden, R. 1990.** Human in vitro cell-mediated immune responses in coccidioidomycosis. *Proceedings of the annual coccidioidomycosis study group meeting*, (Resumen). 34(3).
179. **Palomo, G. I.; Ferreira V. A.; Sepúlveda, C. C.; Roseblatt, S. M.; Vergara, C. U. 2002.** Fundamentos de inmunología básica y clínica En: Palomo, G. I.; Ferreira V. A.; Sepúlveda, C. C. Cap. 4. Inmunidad innata. *Talca, Chile, Editorial Universidad de Talca*. (En línea). pp. 808. Disponible en <http://editorial.ugalca.cl/docs/ebook/inmunologia.pdf>. Consultado el 12 de septiembre del 2014.
180. **Laniado-Laborin, R. 2006.** Coccidioidomycosis. Más que una enfermedad

regional. *Medigraphic. Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex.* 19(4):301-308

181. **Castellanos Martínez, R.; Guevara Rosales, M.; Robinson Rodríguez, R.; Vázquez Ríos, L. 2000.** Respuestas inmunes innatas y adaptativa. *Instituto Superior de Ciencias Médicas.* 4(2):64-74.

182. **Galgiani, J. N.; Dugger, K. O.; Hayden, R. Z. 1983.** Human neutrophils block incorporation of cell wall precursor in *Coccidioides immitis*. *Proceedings of the annual coccidioidomycosis study group meeting*, (Resumen). 28(7).

183. **Galgiani, J. N.; Hewlett, E. L. 1986.** Pertussis-derived adenylate cyclase blocks human neutrophil oxidative burst and inhibition of arthroconidia without alteration of phagocytosis: Differential sensitivities of chemiluminescence and superoxide release. *Proceedings of the annual coccidioidomycosis study group meeting*, (Resumen). 30(7).

184. **Manawadu, B. R. 1978.** Mecanismos de defensa del pulmón. *Rev. Col. Anest,* 6(59):60-6.

185. **Lopez-Mayagoitia, A.; Martinez-Burnes, J. 2010.** Mecanismos de defensa del aparato respiratorio y alteraciones de cavidad nasal, senos paranasales, bolsa gurgurales y tráquea. *University of prince Edward Island Canada, Universidad Autónoma de Tamaulipas México.*

186. **Jiménez-Álvarez, L. A.; Zúñiga Ramos, J.; Ramírez-Martínez, G. 2009.** Mecanismos moleculares y celulares de la respuesta inmune en el pulmón.

Medigraphic, Rev. Inst. Nan. Enf. Resp. Mex. 22(4):304-315.

187. **Moroyoqui Navarro, L. A.; Figueroa Saucedo, S. R. 2008.** Coccidioidomycosis. *Med. Int. Mex*, 24(2):125-141.
188. **Johnson, S.; Zimmermann, C. R.; Pappagianis, D. 1993.** Amino-terminal sequence analysis of the *Coccidioides immitis* chitinase/immunodiffusion-complement fixation protein. *American Society for Microbiology*. 61(7):3090-3092.
189. **Galgiani J. N. 1987.** Susceptibility of *Coccidioides immitis* to putative oxidants of neutrophils. *Proceedings of the annual coccidioidomycosis study group meeting*, (Resumen). 31(3).
190. **Montiel Avendaño, F.; Guzmán Durán, A. M. 1997.** Laboratorio de microbiología clínica. Diagnóstico de las enfermedades infecciosas. *Boletín escuela de medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile*. 26:140-145.
191. **García Cañete, P. 1999.** Diagnóstico etiopatológico de las neumonías adquiridas en la comunidad. *Boletín de la escuela de medicina*, (En línea). 28(3):1-7.
192. **Yozwiak, M. L.; Lundergan, L. L.; Kerrick, S. S.; Sim, D. A.; Galgiani, J. N. 1986.** Symptoms and nonspecific laboratory results significantly associated with coccidioidomycosis. *Proceedings of the annual coccidioidomycosis study group meeting*, (Resumen). 30(9).
193. **Saubolle, M. A.; McKellar, P. P.; Sussland, D. 2007.** Epidemiologic, clinical, and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. *Journal of Clinical Microbiology*. 45(1):26-30.
194. **Ampel, N. M.; Dugger, K. O.; Cohen, G. D.; Galgiani, I. N.; Law, J. H. 1987.**

- Identification of antibody-binding and lymphocyte transforming activity in toluene extracted spherule lysates of *Coccidioides immitis*. *Proceedings of the annual coccidioidomycosis study group meeting*, (Resumen). 31(3).
195. **AccuProbe. 2011.** *Coccidioides immitis* culture identification test. *Gen-Probe incorporated, San Diego, CA, USA*.
196. **Barrera Ramírez, E.; Garrido Cardona, R. E.; Cabada, B. C. 2009.** Diagnóstico molecular por PCR de tuberculosis (TB) pulmonar BAAR negativa asociada a micosis, Resúmenes del LXVIII Congreso anual de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax. *Medigraphic, Neumología y Cirugía de Tórax*, (Resumen), 68(1):33-70.
197. **Bialek, R. 2005.** Amplification of coccidioidal DNA in clinical specimens by PCR. *Journal of Clinical Microbiology*. 43(3):1492-1493.
198. **Velazco-Rodríguez, V. M.; Martín-Ordaz, V. A.; Padua Y Gabriel, A.; Lazo-Sáenz, J. G.; Cecero-Sabido, R. 2001.** Utilidad de la prueba cutánea a la coccidioidina en personas con diabetes mellitus tipo 2 en una zona endémica. *La Revista de Investigación Clínica*. 53(3):223-227.
199. **Blair, J. E.; Logan, J. L. 2001.** Coccidioidomycosis in solid organ transplantation. *Clinical Infectious Diseases (CID)*. 33:1536-154.
200. **Barquero Flores, L. 2009.** Pruebas diagnósticas: Intradermorreacciones y su aplicación. *Rev. Med. Costa Rica y Centroamérica*, (Revisión). 587:85-88.
201. **Rodríguez Acar, M.; Lizárraga García, C.; Jurado Santa, Cruz, F. 2008.**

- Intradermorreacciones en dermatología. *Dermatología Rev. Mex.* 52(4):160-174.
202. **Franco, M.; Yuan, L.; Bukownik, L.; Lichaa, A.; Sun, S. H.; Kirkland, T. N.; Cole, G. T. 1987.** Identification and isolation of a potentially immunodiagnostic antigen of *Coccidioides immitis*. *Proceedings of the annual coccidioidomycosis study group meeting*, (Resumen). 31(4).
203. **Walker Nichols, J.; & the Vaccine Study Group. 1983.** Third annual progress report on coccidioidomycosis vaccine trial. *Proceedings of the annual coccidioidomycosis study group meeting*, (Resumen). 28(5).
204. **Pappagianis, D. 1986.** Evaluation of the protective efficacy of the killed *Coccidioides immitis* spherule-vaccine in man. *Proceedings of the annual coccidioidomycosis study group meeting*, (Resumen). 30(5).
205. **Levine, H. B. D.; Restrepo, M. A.; Ten Eyck, D. R.; Stevens, D. A. 1975.** Esferulina y Coccidioidina: Reacciones cruzadas con la Histoplasmina y la Paracoccidioidina en pruebas de sensibilidad cutánea. *The American Journal of Epidemiology*. 101(6):512-516
206. **Llovo, J.; Pontón, J. 2007.** Diagnóstico microscópico de las micosis. *Pfizer, Revista Iberoamericana de Micología*.
207. **López-Jácome, L. E.; Hernández-Durán, M.; Colín-Castro, C. A.; Ortega-Peña, S.; Cerón-González, G.; Franco-Cendejas, R. 2014.** Las tinciones básicas en el laboratorio de microbiología. *Medigraphic, Investigación en discapacidad*. 3(1):10-18.

208. **Giusiano, G. E.** Micosis y diagnóstico micológico. *Catedra de Microbiología, parasitología e inmunología*. pp. 1-16.
209. **Ayats, J.; Martín-Mazuelos, E.; Pemán, J.; Quindós, G.; Sánchez, F.; García-Rodríguez, J.; Guarro, J.; Guinea, J.; Linares, M. J.; Pontón, J.; Rodríguez-Tudela, J. L.; Cuenca-Estrella, M. 2010.** Recomendaciones sobre el diagnóstico de la enfermedad fúngica invasora de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Elsevier, Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(1):39.e1-39.e15.
210. **Carrada-Bravo, T. 2014.** Los métodos de laboratorio en el diagnóstico de la coccidioidomicosis. *Rev. Chilena. Infectol*, 31(3):293-297.
211. **Moore, M. 1940.** The chorio-allantoic membrane of the developing chick as a medium for the cultivation and histopathologic study of pathogenic fungi. *American Journal of Pathologic*. 17:103-125.
212. **Chin, J. 2001.** El control de las enfermedades transmisibles. *Organización Panamericana de la Salud* (17 ed.). (581):1-708.
213. **Borrell, N.; Mesquida, X.; Alomar, P. 2001.** Normas de seguridad. *Pfizer, Revista Iberoamericana de Micología*. 17.
214. **Pappagianis, D.; Zimmer, B. L. 1990.** Serology of coccidioidomycosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 3(3): 247-268.
215. **Revankar, S. G.; Sobel, J. D. 2014.** Coccidioidomycosis (San Joaquín Fever; Valley Fever). *Merck Manuals*, (En línea). Disponible en www.merckmanuals.com/professional/infectious_diseases/fungi/coccidioidomycosis.html. Consultado el 18

de septiembre 2014.

216. **Pappagianis, D. 1987.** Serologic studies of coccidioidomycosis in AIDS patients. *Proceedings of the annual coccidioidomycosis study group meeting*, (Resumen). 31(6).
217. **Enríquez, L.; Parra, C.; Díaz, M.; Muños, X. 1995.** Empleo de la inmunodifusión radial simple en la evaluación de vacuna DPT de producción nacional. *Rev. Cubana. Enfermer.* 11(3).
218. **Ampel, N. M. 2010.** The diagnosis of the coccidioidomycosis. *Medicine Reports*, 2(2):1-4.
219. **Tiraboschi, I. N.; Marticorena, B.; Negroni, R. 1991.** E.L.I.S.A. en coccidioidomycosis humana. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 33(4): 281-285.
220. **Talbot, R.; Hohnson, R.; Leonard, R. 1986.** Enzyme linked immunosorbent assay of coccidioidal antibody in CSF specimens. *Proceedings of the annual coccidioidomycosis study group meeting*, (Resumen). 30(1).
221. **Galgiani, J. N.; Peng, T.; Lewis, M. L.; Cloud, G. A.; Papagianis, D.; the National Institute of Allergy & Infectious Diseases Mycoses Study Group. 1996.** Cerebrospinal fluid antibodies detected by ELISA against a 33-kDa antigen from spherules of *Coccidioides immitis* in patients with coccidioidal meningitis. *The Journal of Infectious Diseases.* 173:499-502.
222. **Muños, O. C.; Cano, E. L.; González A. 2010.** Detección e identificación de *histoplasma capsulatum* por el laboratorio: de los métodos convencionales a las pruebas moleculares. *Infectio.* 14(S2): S145-S158.

223. **Guzmán Urrego, M. A. 1999.** Las pruebas serológicas en el diagnóstico de la enfermedad infecciosa. *Revista de la facultad de medicina, Universidad de Colombia.* 47(2):89-97.
224. **Huppert, M.; Krasnow, I.; Vukovich, K. R.; Sun, S. H.; Rice, E. H.; Kutner, L. J. 1977.** Comparison of Coccidioidin and Spherulin in complement fixation tests for coccidioidomycosis. *Journal of Clinic Microbiology.* 6(1):33-41.