

# Coccidioidomicosis: estado actual de la endemia en Venezuela.

*Dilia Karina Martínez-Méndez<sup>1</sup>, Neomar Semprún-Hernández<sup>1</sup> y Rosaura Coromoto Hernández-Valles<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Laboratorio de Inmunología, Facultad Experimental de Ciencias. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

<sup>2</sup>Laboratorio de Micología. Programa de Medicina. Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM). Coro, Venezuela.

**Palabras clave:** coccidioidomicosis; endemia; clínica; Venezuela.

**Resumen.** La coccidioidomicosis es una micosis sistémica endémica del continente americano, causada por un hongo dimórfico. La inhalación de artroconidios transportados por el viento permite la colonización del tejido pulmonar produciendo la micosis. El diagnóstico se realiza a través del estudio epidemiológico y micológico, complementándose con el histopatológico, inmunitario y molecular. En Venezuela ha sido reportada desde 1948 cuando el Dr. Humberto Campins describió el primer caso en Barquisimeto, estado Lara. Las micosis en Venezuela no son enfermedades de denuncia obligatoria por lo que existe un grave subregistro en las estadísticas anuales del país, sin embargo, los Grupos de Trabajo en Micología logran mantener la data de los casos. Los datos aportados acerca de las variables bioclimáticas y ambientales de las zonas endémicas pueden contribuir a la búsqueda del nicho ecológico del hongo, para así apoyar la vigilancia eco-epidemiológica de los casos clínicos y la pesquisa de casos subclínicos, fortaleciendo el sistema preventivo de salud y el manejo médico oportuno de la micosis.

## Coccidioidomycosis: current status of the endemic in Venezuela.

*Invest Clin 2015; 56(4): 411-420*

**Key words:** coccidioidomycosis; endemic; symptoms; Venezuela.

**Abstract.** Coccidioidomycosis is a systemic fungal infection endemic in the Americas, caused by a dimorphic fungus. Inhalation of arthroconidia transported by wind colonize lung tissue causing mycosis. Diagnosis is made through epidemiological and mycological study, complemented by histopathological, molecular and immune response. In Venezuela it has been reported since 1948 when Dr. Humberto Campins described the first case in Barquisimeto, Lara state. The fungal diseases in Venezuela are not mandatory notification, so that there is a serious underreporting in the annual statistics of the country; however, the working groups in Mycology manage to keep the data of the cases. The information provided by bioclimatic and environmental variables in endemic areas can contribute to the pursuit of ecological niches of the fungus in order to strengthen eco-epidemiological surveillance of clinical cases and research subclinical cases, strengthening the preventive health system and appropriate medical management of mycosis.

*Recibido: 11-06-2014 Aceptado: 15-01-15*

### INTRODUCCIÓN

La coccidioidomycosis (CDM), conocida también como enfermedad de California, fiebre del Valle de San Joaquín, enfermedad de Posadas – Wernicke y granuloma coccidial, es una micosis sistémica, endémica del continente americano, producida por un hongo dimórfico descrito por primera vez en Argentina en 1892 por Alejandro Posadas, estudiante de medicina que trabajaba en el laboratorio del Dr. Roberto Wernicke (1-3). Inicialmente confundido con un protozoo semejante a coccidia, se le denominó *Coccidioides immitis* (*Coccidioides* = semejante a coccidias e *immitis* = grave). En 1896, Rixford y Gilchrist lo reportan como un hongo contaminante del cultivo obtenido de la muestra de un inmigrante portugués (4). En 1900, Ophüls y Moffitt identifican y caracterizan al hongo como agente patógeno describiendo el dimorfismo parasitario y postulando la vía respiratoria como principal vía de colonización (3).

### Biología y taxonomía

*Coccidioides* spp. son hongos dimorfos, poseen una fase saprobia constituida por micelio que se reproduce por pequeños arthroconidios enterotáticos (2-5  $\mu\text{m}$ ) de fácil inhalación y una forma parasitaria, formada por esférulas que miden de 20 a 100  $\mu\text{m}$ , segmentadas en cientos de endosporas (2, 3). Se han reportado formas atípicas de la fase parasitaria, tales como: a) hifas septadas, b) pequeñas cadenas de células redondas u ovaladas, c) endosporas agrupadas en forma de mórula o d) una mezcla de todas esas estructuras con o sin la presencia de esférulas endosporuladas (5, 6).

Hasta la fecha solo se ha descrito el estado anamorfo (7). En estudios realizados con la técnica de reconocimiento filogenético de especies y de concordancia genealógica (GCPSR, por sus siglas en inglés), evidenció divergencias entre aislados de *Coccidioides* spp. estableciéndose dos especies con escasas diferencias morfológicas, pero genéticamente distintas: *C. immitis* y *C. posadasii* (8, 9). Los estudios genéticos continúan realizándose

con la finalidad de esclarecer si la divergencia tiene relación con la virulencia del hongo y la patogenia de la enfermedad (10-12).

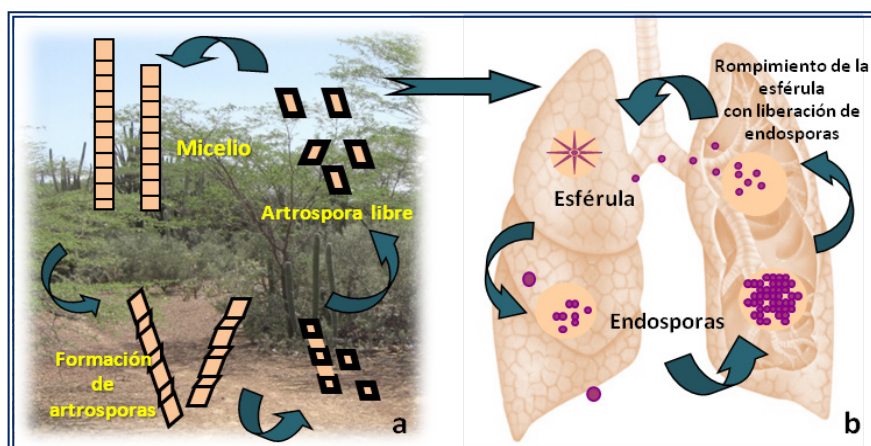
La clasificación taxonómica de *Coccidioides* spp. ha sido actualizada quedando de la siguiente forma. Reino: Eumycota; Phylum: Dikaryomycota; Sub-phylum: Ascomycotina; Orden: Onygenales; Familia: Onygenaceae; Género: *Coccidioides*; Especies: *immitis* y *posadasii* (4, 8, 13).

### Patogenia

La patogenia de la CDM se produce cuando un huésped susceptible inhala los diminutos arthroconidios transportados por el viento hasta los pulmones, donde son capaces de evadir la destrucción por macrófagos alveolares, colonizando así el tejido pulmonar. Por efecto de la temperatura corporal el arthroconidio cambia las características externas de su pared celular adelgazándola y formando pequeñas esférulas con septos internos que contienen endosporas. Una vez maduras, las esférulas se rompen liberando las endosporas cubiertas con el glicocálix que le favorece la adherencia a los tejidos (Fig.1) (14). Este proceso dura hasta que la respuesta inmunitaria del individuo (o la intervención farmacológica) inhiba el crecimiento del hongo. Se ha reportado, en

modelos animales, que la producción de citocinas proinflamatorias como IL-12 e INF-gamma se asocian con una respuesta celular (Th1) protectora frente al hongo, la cual pudiera también producirse en humanos (11,15) Anteriormente se había considerado que las respuestas inmunitarias de tipo Th2 no tenían efecto protector frente a la infección, pero los datos en el modelo murino sugieren que la actividad de las células B es muy importante en la inducción de la protección del huésped (16). En estudios realizados en ratones vacunados con una cepa viva atenuada de *Coccidioides posadasii* se reportó la inducción de una respuesta inmunitaria de tipo Th1, Th2 y Th17, siendo ésta última la más importante. Aquellos ratones carentes de un receptor para IL-17 eran más susceptibles a la exposición letal al hongo, aún estando vacunados; no se reportaron diferencias en los ratones deficientes de INF-gamma o IL-4. Se requieren estudios en humanos para clarificar la existencia de este tipo de respuesta (17, 18).

Una vez que se ha producido la infección, la afectación primaria generalmente es pulmonar, pero en casos de diseminación hematogena, se pueden aislar endosporas de *Coccidioides* spp. en otros órganos del cuerpo (19).



**Fig. 1.** Patogenia de la Coccidioidomicosis. a.- Formación de la artrospora de vida libre a partir del micelio. b.- Formación de la esférula tabicada con endosporas que al romperse mantiene la colonización.

## **Clínica**

Las formas de presentación clínica de la CDM se dividen en primaria y secundaria. La forma primaria generalmente es pulmonar, aunque se ha descrito primoinfección cutánea, representando el 1-2% de todos los casos (20-22). En el 60% de los individuos infectados, la primoinfección pulmonar es asintomática y sólo es diagnosticada al realizar estudios epidemiológicos con la prueba de Intradermoreacción (IDR) con coccidioidina. El 40% restante lo constituyen aquellos pacientes que desarrollan síntomas inespecíficos como tos, fiebre, dolor torácico, cefalea y anorexia que, aunado a la correcta evaluación clínica, epidemiológica y radiológica, permiten orientar el diagnóstico (3, 23-26). La radiografía de tórax (Rx) muestra infiltrados pulmonares únicos o múltiples, de localización parahiliar o basal, acompañados o no de adenopatías hiliares y pequeños derrames pleurales. También puede presentarse el complejo "Fiebre del Valle", caracterizado por la presencia de reacciones de hipersensibilidad retardada tipo eritema nodoso o eritema multiforme, acompañado o no de artralgias y conjuntivitis; es más frecuente en mujeres caucásicas de mediana edad y, salvo escasas excepciones, denota buen pronóstico (10). La forma progresiva crónica sintomática sólo se desarrolla en un 5% de los casos (27). Cursa con neumonía crónica progresiva, tos, dolor torácico, fiebre, hemoptisis, disnea y anorexia. La radiografía muestra infiltrado pulmonar simple o múltiple, de localización parahiliar o basal (27).

La evolución a la forma diseminada guarda relación con las edades extremas de la vida, vivir o viajar frecuentemente a áreas endémicas (por el riesgo de exposición a elevadas concentraciones del inóculo inhalado), el embarazo, las enfermedades inmunosupresoras y factores genéticos (10, 24-26). Se presenta en el 1% de los pacientes sin embargo, estudios recientes indican un incremento en aproximadamente 4% relacionado con: a) inhalación de mayor inóculo, como se observa en los arqueólogos, constructores y personas expuestas a tormentas de arena, sobre todo influenciada por los cambios climáticos globales con períodos de

máxima sequía (asociados al fenómeno del Niño); b) mayor frecuencia de enfermedades debilitantes del sistema inmunitario que alteran la respuesta inmunitaria celular (10, 26-29) y c) factores inmunogenéticos presentes en ciertos grupos étnicos, como los descendientes de Africanos y Filipinos (30). La CDM extrapulmonar generalmente ocurre por diseminación de una infección primaria pulmonar, manifestándose con frecuencia en los 2 primeros años después de la exposición inicial (31). La diseminación puede ocurrir por vía hematogena o linfática hacia piel, tejido celular subcutáneo, meninges, médula espinal y en raras ocasiones, a glándulas suprarrenales, hígado, cavidad peritoneal y riñones (25, 32-34).

## **Diagnóstico**

El diagnóstico de CDM se realiza a través del estudio epidemiológico y micológico (directo y cultivo), complementándose con el histopatológico, inmunitario y molecular. El interrogatorio epidemiológico debe documentar la procedencia o visitas a zonas endémicas. El estudio micológico directo se realiza al adicionar KOH al 10% a la muestra (esputo, lavado broncoalveolar, exudados de lesiones en mucosas, piel, entre otros) evidenciándose la presencia microscópica de esférulas, con paredes gruesas, refringentes y endosporas en su interior (2, 26). El cultivo en agar Sabouraud con cloranfenicol a temperatura ambiente (23-25°C) favorece el crecimiento algodonoso, blanco grisáceo o amarillento característico de la fase micelial, con artroconidios intercalados con "células fantasma" (2, 3, 22). Al examen histopatológico teñido con ácido peryódico de Schiff (PAS), plata metenamina de Gomori (Grocott) o hematoxilina/eosina, se observan las esférulas. Los estudios inmunitarios evalúan la respuesta celular a través de la IDR con coccidioidina y la respuesta humoral mediante la detección de anticuerpos específicos por técnicas de Inmunodifusión Doble (IDD), Inmunosinéresis e Inmunoanálisis enzimático (ELISA) (2, 24, 35-37). Actualmente, las herramientas de biología molecular, en especial la reacción en cadena de

la polimerasa en tiempo real (Real-time PCR), permiten la identificación genética de las especies de *Coccidioides* en muestras clínicas utilizando sondas específicas de especie (8,38 - 40).

### Farmacología

Para el tratamiento de pacientes con CDM, se emplean triazoles, equinocandinas o anfotericina B, dependiendo del estado inmunitario del paciente y si la forma es pulmonar o diseminada (41,42). Escasos reportes han evidenciado la necesidad de emplear la cirugía en casos extremos, sobre todo cuando hay coccidioidomas en el sistema nervioso central (43). En 2011, Cordeiro y col. (44) propusieron que el uso sinérgico del cotrimoxazol mejora la sensibilidad *in vitro* de aislados de *C. posadasii* a los antifúngicos, sin embargo el estudio fue realizado utilizando la fase sapróbica del hongo y el dimorfismo representa un aspecto que debe ser evaluado para poder establecer la viabilidad exacta de esta alternativa terapéutica.

### ECOLOGÍA DE *COCCIDIOIDES* SPP. EN AMÉRICA

En América, las zonas en donde se ha aislado *Coccidioides* spp., tanto del suelo como de muestras de pacientes están ampliamente distribuidas, abarcando desde el estado de California, Arizona, Nevada, Texas, Nuevo México y Utah en USA; el desierto de Sonora, Coahuila y Baja California en México, pasando por Honduras, Colombia, Bolivia, Venezuela y Paraguay hasta el desierto argentino (45-49).

Las condiciones eco-ambientales constituyen uno de los principales factores relacionados con la aparición de la CDM (50, 51). Varios autores han establecido la estrecha relación que existe entre la mayor incidencia de CDM y los eventos climáticos y meteorológicos, en donde los meses con mayor número de pacientes corresponden a los meses más secos del año, precedidos de lluvias estacionales (52-57).

La importancia epidemiológica que la CDM representa en el sur de Estados Unidos y norte

de México ha sido ampliamente estudiada, estableciéndose la relación entre las características ecológicas y el reporte de casos, pero a pesar de que éstos se han incrementado en los últimos años, son pocos los aislados obtenidos del ambiente. Esta baja correlación entre los datos epidemiológicos y ambientales pudiera deberse a una falta de caracterización del nicho ecológico de *Coccidioides* spp. que incluya un amplio rango de condiciones ambientales favorables a la existencia del hongo. En 2007, Baptista-Rosas y col. (48) propusieron un modelo informático denominado "Genetic Algorithm for Rule Set Production (GARP)", empleando un software interactivo, fundamentado en variables bioclimáticas y ambientales de los sitios donde se ha logrado aislar *Coccidioides* spp. Éste programa sugiere los mejores lugares para la recolección de las muestras mediante la evaluación del índice de pluviosidad, cantidad de polvo y dispersión de artrosporas según la estación climática del año (verano, otoño, invierno y primavera). Estos datos y los aportados por otros investigadores, han permitido establecer un modelo de distribución geográfica de *Coccidioides* spp. en el sur de Estados Unidos de Norteamérica (USA) y norte de México, estableciendo los factores climáticos que favorecen la aparición de brotes y la elaboración de modelos predictivos para su prevención (56,58,59).

El grupo de Egeberg en 1964 (58), estudiaron durante 8 años, 6 acres (3,23 hectáreas) de tierra en un área endémica del estado de California (USA) y concluyeron que la mayor tasa de recuperación del *Coccidioides* spp. se produjo durante la primavera de los años en donde la concentración de sales es mayor, facilitando el crecimiento del mismo por la inhibición de saprobios no tolerantes a las altas concentraciones de sal. Sin embargo, el porcentaje de recuperación de *Coccidioides* spp. a partir de muestras de tierra, de hasta 20 cm de profundidad, es apenas de 1 a 2% (9). En un estudio realizado en Tijuana, México se reportó el aislamiento a partir del aire, de un hongo de aspecto blanquecino, algodonoso y que microscópicamente presentaba hifas septadas y artroconidios típicos de *C. immitis*, sin embargo, los autores no refieren haber realizado estudios



en animales de experimentación que permitan evaluar la formación de esférulas (45).

## ESTADO ACTUAL DE LA ENDEMIAS EN VENEZUELA

### Ecología de *Coccidioides* spp. En Venezuela

Las áreas endémicas de Venezuela son zonas semidesérticas caracterizadas por climas áridos, secos, de veranos muy calurosos e inviernos suaves, baja altitud, vegetación xerófila y escasa precipitación anual, suelos arenosos con elevadas concentraciones de sales (boro y sulfato de calcio) y pH alcalino, favorables para el crecimiento de *Coccidioides* spp. (2, 60, 61). Las zonas áridas reciben menos de 800 mm anuales de lluvia que se pierde por escurrimiento y evaporación, haciendo que la capa superficial del suelo se vuelva polvo, de fácil desplazamiento por las corrientes de aire (46, 47). *Coccidioides* spp. sobrevive en estos suelos a altas temperaturas, creciendo en forma de micelio que se fragmenta con facilidad, dispersándose los arthroconidios a varios kilómetros de distancia como consecuencia de los vientos o del movimiento de la tierra por acción del hombre (construcción, arqueología, deforestación) (2, 48-50, 62).

Una investigación realizada en la Península de Paraguaná del estado Falcón, de donde proceden la mayoría de los casos registrados de CDM en Venezuela, reportó que las características ecoambientales y químicas del suelo favorecen la presencia del hongo. Los autores describen un aislado obtenido del suelo sugestivo de *Coccidioides* spp., pero que no mostró la formación de esférulas al ser inoculado en animales de experimentación, sugiriendo que pudiera tratarse de una especie distinta a *Coccidioides* spp. o una variante poco virulenta del hongo (38, 61).

### Epidemiología de *Coccidioides* spp.

Las micosis en Venezuela no son enfermedades de denuncia obligatoria, por lo que existe un grave subregistro en las estadísticas anuales. Sin

embargo, gracias al esfuerzo de los Grupos de Trabajo en Micología formados desde 1984 por un equipo multidisciplinario de profesionales dedicados al estudio, seguimiento y levantamiento estadístico de las micosis en el país a través del boletín informativo "Las micosis en Venezuela", existen algunos datos epidemiológicos.

En Venezuela, la CDM ha sido reportada desde 1948 cuando el Dr. Humberto Campins reportó el primer caso en Barquisimeto, estado Lara. Durante 2 décadas, describió la enfermedad en pacientes provenientes de los estados Zulia, Falcón y Lara. Esta distribución se ha mantenido hasta la actualidad, adicionándose pocos casos provenientes del estado Aragua y del Distrito Federal (60, 63-71). En 1953, Pollak, en un ensayo epidemiológico para Histoplasmosis que incluía la aplicación de coccidioidina (antígeno de la fase micelial del *Coccidioides* spp.), mediante la prueba de IDR, reportó el caso de una mujer natural y procedente de Coro, estado Falcón, que resultó positiva a ésta prueba y negativa a la histoplasmina (64). Posteriormente, Zirit y col. (67) en un estudio epidemiológico de CDM con la prueba de IDR realizado a 300 individuos residentes en la ciudad de Coro, reportó que 34 personas presentaron reacción positiva (11,34%) y ellas provenían y/o se desplazaban con regularidad a las zonas áridas del estado Falcón, confirmando lo propuesto por Campins y col. (60), acerca de que la zona árida de ese estado es área endémica de CDM.

En 1987, un estudio de las mismas características realizado en la población de Pueblo Nuevo de Paraguaná reportó 16% de reactividad a la IDR con coccidioidina (65). En 2010, en esa misma población, se realizó una evaluación inmunopidemiológica que abarcó 206 habitantes, a quienes se les aplicó la prueba de IDR con coccidioidina y confirmación serológica a través de la prueba de inmunodifusión doble. La reactividad encontrada a la IDR fue del 26%, pero ningún individuo presentó serología positiva a *Coccidioides* spp. Este resultado, plantea que el número de personas de esa comunidad expuestas al agente es mayor que el observado en estudios previos, sin embargo no desarrollan la enfermedad, por alguna razón aún

desconocida para los investigadores. Es probable que factores inmunogenéticos asociados a una adecuada respuesta inmunitaria frente al hongo estén presentes en la población o que en esa zona exista una variante poco virulenta del hongo (70).

En Venezuela hasta el primer trimestre del 2014, el número de casos confirmados de CDM desde 1948, publicados en estudios epidemiológicos, reportados por los Grupos de Trabajo en Micología y colectados de los pocos laboratorios que realizan estudios serológicos en CDM, es de 114, en su mayoría provenientes de los estados Zulia, Lara y Falcón (49, 60, 63-71). Esto coincide con lo propuesto por Campins y Borelli, quienes circunscriben la endemia a la zona árida de esos estados, estableciendo como principal factor de riesgo el contacto con tierra seca, aerolizable, de fácil desplazamiento por los vientos, que puede afectar a las personas que trabajan, habitan o visitan esas zonas secas (49, 60).

Se considera importante continuar los estudios inmuno-epidemiológicos y eco-ambientales de CDM en diferentes comunidades de la zona endémica y en distintas épocas del año, a fin de establecer los factores climáticos que pudieran favorecer la presencia del hongo y por ende, la aparición de casos clínicos. En individuos habitantes o visitantes de la zona endémica que desarrollen cuadros infecciosos de evolución tórpida, debe descartarse la CDM como posible enfermedad primaria (68, 70, 72).

### CONCLUSIÓN

El conocimiento de la procedencia de los casos de CDM a nivel mundial y nacional, ha permitido delimitar geográficamente las zonas endémicas. Los datos aportados acerca de las variables bioclimáticas y ambientales de los sitios donde se ha logrado aislar *Coccidioides* spp. pueden contribuir a la búsqueda del nicho ecológico del hongo en las zonas endémicas para así apoyar la vigilancia eco-epidemiológica de los casos clínicos y pesquisa de casos subclínicos, fortaleciendo el sistema preventivo de salud y el manejo médico de la CDM.

Los casos de CDM procedentes de zonas endémicas plantean la necesidad de descartar esta patología en todo paciente con síntomas respiratorios y/o lesiones ulcerosas en la piel que vivan en la zona o que informen haberse desplazado hacia ella.

### REFERENCIAS

1. **Posadas A.** Un nuevo caso de micosis fungoide con Sorospermias. *An Cir Med Argentina.* 1892;15:585-597.
2. **Albornoz MC.** Coccidioidomicosis. En: Bastardo de Albornoz MC, Ed. *Temas de Micología Médica.* 1996;221-234.
3. **Arenas, R.** Coccidioidomicosis. En: Roberto Arenas. *Microbiología Médica Ilustrada.* 4ª edición. 2011;157-165.
4. **Rixford E, Gilchrist TC.** Two cases of protozoan (coccidoidal) infection of the skin and other organs. *Jhon's Hopkins Hosp Rep.* 1896;1:209-268.
5. **Muñoz B, Castañón LR, Calderón I, Vázquez ME, Manjares ME.** Parasitic mycelial forms of *Coccidioides* species in Mexican patients. *J Clin Microbiol* 2004;42(3):1247-1249.
6. **Muñoz-Hernández B, Palma-Cortés G, Cabello-Gutiérrez C, Martínez-Rivera MA.** Parasitic polymorphism of *Coccidioides* spp. *BMC Infect Dis* 2014;14(1):213-222
7. **Koufopanou V, Burt A, Szaro T, Taylor J.** Gene genealogies, cryptic species, and molecular evolution in the human pathogen *Coccidioides immitis* and relatives (Ascomycota, Onygenales). *Mol Bio Evol* 2001;18(7):1246-1258.
8. **Fisher MC, Koenig GL, White TJ, Taylor JW.** Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. Nov., previously recognized as the non-Californian population of *Coccidioides immitis*. *Mycologia* 2002;94(1):73-84.
9. **Cordeiro RA, Brilhante RSN, Rocha MFG, Fechine MAB, Camara LMC, Camargo ZP, Sidrim JJC.** Phenotypic characterization and ecological features of *Coccidioides* spp. from

- Northeast Brazil. *Med Mycol* 2006;44:631-639.
10. **Cox R, Mitchell M.** Coccidioidomycosis: host response and vaccine development. *Clin Microbiol Rev* 2004;17(4):804-839.
  11. **Xue J, Hung Ch-Yu, Yu J-J, Cole G.** Immune response of vaccinated and non-vaccinated mice to *Coccidioides posadasii* infection. *Vaccine* 2005;23:3535-3544.
  12. **Sano A, Miyaji M, Kamei K, Mikami Y, Nishimura K.** Reexamination of *Coccidioides* spp. reserved in the Research Center for Pathogenic Fungi and Microbial Toxicoses, Chiba University, based on a multiple gene analysis. *Jpn J Med Mycol* 2006;47(2):113-117.
  13. **Abuodeh R, Galgiani J, Scalarone GM.** Molecular approaches to the study of *Coccidioides immitis*. *Int J Med Microbiol* 2002;292(5-6):373-380.
  14. **Galgiani J.** Coccidioidomycosis. *West J Med* 1993;159:153-171.
  15. **Ampel NM.** The complex immunology of human coccidioidomycosis. *Ann NY Acad Sci* 2007;1111:245-258.
  16. **Magee DM, Friedberg RL, Woitaske MD, Johnston SA, Cox RA.** Role of B cells in vaccine-induced immunity against coccidioidomycosis. *Infect Immun* 2005;73:7011-7013.
  17. **Hung CY, Gonzalez A, Wuthrich M, Klein BS, Cole GT.** Vaccine immunity to coccidioidomycosis occurs by early activation of three signal pathways of T helper cell response (Th1, Th2, and Th17). *Infect Immun* 2001;79:4511-4522.
  18. **Wüthrich M, Gern B, Hung CY, Ersland K, Rocco N, Pick-Jacobs J, Galles K, Filutowicz H, Warner T, Evans M, Cole G, Klein B.** Vaccine-induced protection against 3 systemic mycoses endemic to North America requires Th17 cells in mice. *J Clin Invest* 2011;121:554-568.
  19. **Chang A1, Tung RC, McGillis TS, Bergfeld WF, Taylor JS.** Primary cutaneous coccidioidomycosis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:944-949.
  20. **Crum N.** Disseminated coccidioidomycosis with cutaneous lesions clinically mimicking mycosis fungoides. *Int J Dermatol* 2005;44:958-960.
  21. **Jaramillo-Moreno G, Velazquez-Arenas L, Méndez-Olvera N, Ocampo-Candiani J.** Primary cutaneous coccidioidomycosis: case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2006;45:121-123.
  22. **Arango M, Castañeda E.** Coccidioidomycosis. En Myrtha Arango y Elizabeth Castañeda: *Micosis Humanas, Procedimientos Diagnósticos, Exámenes Directos*. Corporación para Investigaciones Biológicas, 2ª edición. 2003:89-92.
  23. **Ampel N.** Coccidioidomycosis: A review of recent advances. *Clin Chest Med* 2009;30:241-325.
  24. **Blair JE, Currier JT.** Significance of isolated positive IGM serologic results by enzyme immunoassay for coccidioidomycosis. *Mycopathologia* 2008; 166(2):77-82.
  25. **Tang CG, Nuyen BA, Puligandla B, Rasgon B.** The coccidioidomycosis conundrum: a rare parotid mass. *Perm J* 2014;18(2):86-88.
  26. **Cabello H, Labarca G, Fernández-Bussy S, Cabello F, Pires Y, Soto R, Thompson L.** Falla de tratamiento en neumonía adquirida en la comunidad: coccidioidomycosis en un viajero. *Rev Chilena Infectol* 2013;30(6):669-672.
  27. **Ampel N.** Coccidioidomycosis: a review of recent advances. *Clin Chest Med* 2009;30:241-251.
  28. **Desai SA, Minai OA, Gordon SM, O'Neil B, Widemann HP, Arroliga AC.** Coccidioidomycosis in non-endemic areas: a case series. *Resp Med* 2001;95:305-309.
  29. **Petersen L, Marshall S, Barton-Dickson B, Hajjeh R, Lindsley M, Warnock D, Panackal A, Shaffer J, Haddad M, Fisher F, Dennis D, Morgan J.** Coccidioidomycosis among workers at an archeological site, northeastern Utah. *Emerg Inf Dis* 2004;10(4):637-642.
  30. **Louie L, Ng S, Hajjeh R, Johnson R, Vugia D, Werner SB, Talbot R, Klitz W.** Influence of host genetics on the severity of coccidioidomycosis. *Emerg Infect Dis* 1999;5(5):672-680.
  31. **Thompson GR 3rd.** Pulmonary coccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med*



- 2011;32(6):754-763.
32. **Crum NF, Lederman ER, Stafford CM, Parrish JS, Wallace MR.** Coccidioidomycosis: a descriptive survey of a reemerging disease. Clinical characteristics and current controversies. *Medicine* 2004;83(3):149-175.
  33. **Papadopoulos KI, Castor B, Klingspor L, Dejmek A, Lorén I, Brammert M.** Bilateral isolated adrenal coccidioidomycosis. *J Intern Med* 1996;239(3):275-278.
  34. **Phillips P, Ford B.** Peritoneal coccidioidomycosis: case report and review. *Clin Infect Dis* 2000;30(6):971-976.
  35. **Brown J, Benedict K, Park BJ, Thompson GR 3rd.** Coccidioidomycosis: epidemiology. *Clin Epidemiol* 2013;5:185-197.
  36. **Ouchterlony O.** Handbook of immunodiffusion and immunoelectrophoresis. Ann Arbor Publishers, Inc. Ann Arbor. 1968.
  37. **Humbria García L, Hernández Valles R, Pérez Blanco M, García Hernández L, Mendoza M, Zambrano E.** Evaluación del inmunoanálisis enzimático en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con coccidioidomycosis. *Rev Soc Ven Microbiol* 2011;31(1): 42-47.
  38. **Barbosa Cavalcanti S, Martinelli Vidal M, Teixeira De Sousa M, Barbaro Del Negro G.** Viability and molecular authentication of *Coccidioides* spp. isolates from the Instituto de Medicina Tropical de São Paulo culture collection, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2013; 55(1):7-11.
  39. **Bialek R, González G, Begerow D, Zelck U.** Coccidioidomycosis: advances in molecular diagnosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005;45:355-360.
  40. **Binnicker MJ, Buckwalter SP, Eisberner JJ, Stewart RA, McCullough AE, Wohlfiel SL, Wengenack NL.** Detection of *Coccidioides* species in clinical specimens by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2007;45:173-178.
  41. **Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL.** Practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000;30(4):658-661.
  42. **Park DW, Sohn JW, Cheong HJ, Kim WJ, Kim MJ, Kim JH, Shin C.** Combination therapy of disseminated coccidioidomycosis with caspofungin and fluconazole. *BMC Infect Dis* 2006;6:26-28.
  43. **Baddley JW, Cobbs C, Pappas PG.** Surgical treatment of multiple skull abscesses associated with Coccidioidomycosis. *Mycoses* 2004;47(1-2):69-71.
  44. **Cordeiro R de A, Astete-Medrano DJ, Marques FJ, Andrade HT, Perdigão Neto LV, Tavares JL, de Lima RA, Patoilo KK, Monteiro AJ, Brilhante RS, Rocha MF, de Camargo ZP, Sidrim JJ.** Cotrimoxazole enhances the in vitro susceptibility of *Coccidioides posadasii* to antifungals. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011;106(8):1045-1948.
  45. **Laniado R, Cárdenas R, Álvarez M.** Tijuana: zona endémica de infección por *Coccidioides immitis*. *Salud Pública México* 1991;33:235-239.
  46. **Mondragón-González R, Méndez-Tovar LJ, Bernal-Vázquez E, Hernández-Hernández F, López-Martínez R, Manzano-Gayosso P, Rios Rosas C, Contreras-Pérez C, Anides-Fonseca AE.** Detección de infección por *Coccidioides immitis* en zonas del estado de Coahuila, México. *Rev Arg Microbiol* 2005;31:135-138.
  47. **Hector RF, Laniado-Laborin R.** Coccidioidomycosis – A fungal disease of the Americas. *PLoS Med* 2005;2(1):e2.
  48. **Baptista-Rosas R, Hinojosa A, Riquelme M.** Ecological niche modeling of *Coccidioides* spp. In Western North American Deserts. *Ann NY Acad Sci* 2007;1111:35-46.
  49. **Borelli D, Pérez M, Molina T.** Coccidioidomycosis: un caso más en el bosque muy seco tropical. *Derm Venez* 1991;29(4):119-123.
  50. **Comrie AC.** Climate factors influencing coccidioidomycosis seasonality and outbreaks. *Environ Health Perspect* 2005;113:688-692.
  51. **Baptista-Rosas R.** Assessing the impact of global climate change on the borderlands: the case of valley fever. *Border Climate Summary* 2009;2:1-10.

52. **Padua GA, Martínez-Ordaz VA, Velazco-Rodríguez VA, Lazo-Sáenz JG, Cícero R.** Prevalence of skin reactivity to coccidioidin and associated risk in subjects living in a northern city in Mexico. *Arch Med Res* 1999;30:388-392.
53. **Kolivras K, Comrie A.** Modeling valley fever (coccidioidomycosis) incidence on the basis of climate conditions. *Int J Biometeorol* 2003;47:87-101.
54. **Kolivras K, Johnson P, Comrie A, Yool S.** Environmental variability and coccidioidomycosis (Valley Fever). *Aerobiología* 2001;17:31-42.
55. **Zender C, Talamantes J.** Climate control in valley fever in Kern County California. *Int J Biometeorol* 2006;50:174-182.
56. **Baptista-Rosas R, Arellano E, Hinojosa A, Riquelme M.** Bioclimatología de la coccidioidomycosis en Baja California, México. *Invest Geograf* 2010;71:21-30.
57. **Benedict K, Park BJ.** Invasive fungal infections after natural disasters. *Emerg Infect Dis* 2014;20(3):349-355.
58. **Egeberg R, Elconin A, Egerberg M.** Effect of salinity and temperature on *Coccidioides immitis* and three antagonistic soil saprophytes. *J Bacteriol.* 1964;88:473-476.
59. **Elconin A, Egeberg R, Egerberg M.** Significance of soil salinity on the ecology of *Coccidioides immitis*. *J Bacteriol* 1964; 87:500-503.
60. **Campins H.** Coccidioidomycosis en Venezuela. En: Libero Ajello. *Coccidioidomycosis*. The University of Arizona Press. 1967:279-285.
61. **Martínez Méndez D, Hernández Valles R.** Ecología de la coccidioidomycosis en el municipio Falcón de la Península de Paraguaná, estado Falcón, Venezuela. *Rev Soc Ven Microbiol* 2010; 30:97-101.
62. **Wilken JA, Marquez P, Terashita D, McNary J, Windham G, Materna B.** Coccidioidomycosis among cast and crew members at an outdoor television filming event-California, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63(15):321-324.
63. **Grupos de Trabajo en Micología.** Casuística de las Micosis profundas, Compilación 24 años de historia 1984-2008. *Boletín Informativo Las Micosis en Venezuela*. 2009;42:10.
64. **Pollack, L.** Histoplasmosis en Venezuela. *Ensayo Epidemiológico. Act Med Venez.* 1953;1:150-152.
65. **Quintero MA, PadillaR, Laguna X, Sanchez-Mirt A, Mirt JA.** Estudio inmuno-epidemiológico y radiológico de la coccidioidomycosis en los habitantes de Pueblo Nuevo (Paraguaná, edo. Falcón). *Boletín Informativo Las Micosis en Venezuela*. 1987;(9):11-12.
66. **Archivos del Laboratorio de Micología.** Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda. Coro, estado Falcón, Venezuela. Casuística 1985-2008.
67. **Zirit R, Graterol C, Borelli D.** Coccidioidomycosis. Comprobación de la endemia en el Estado Falcón, Venezuela y relato de un caso. *Dermatol venez* 1959;1:308-324.
68. **Mirt JA, Sánchez-Mirt A.** Coccidioidomycosis: Siete Casos en el estado Falcón, Venezuela. *Inves clin.* 1988;29:71-78.
69. **Lecuna V, Padula C.** Encuesta micológica piloto en la "Llanura árida del norte" del estado Falcón (Venezuela). *Dermatol Venez.* 1963;1:78-85.
70. **Martínez Méndez D.** Coccidioidomycosis: Prevalencia y Ecoepidemiología. Municipio Falcón, Península de Paraguaná, Estado Falcón, Venezuela. [Tesis Maestría]. Univ. Nacional Experimental Francisco de Miranda. Coro. 2010.
71. **Martínez Méndez D, Hernández Valles R, Alvarado P, Mendoza M.** Las micosis en Venezuela: casuística de los Grupos de Trabajo en Micología (1984-2010). *Rev Iberoam Micol.* 2013;30(1):39-46.
72. **Blair JE, Mendoza N, Force S, Chang YH, Grys TE.** Clinical specificity of the enzyme immunoassay test for coccidioidomycosis varies according to the reason for its performance. *Clin Vaccine Immunol.* 2013;20:95-98.