

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE RÍO CUARTO
FACULTAD DE AGRONOMÍA Y VETERINARIA**

Trabajo Final presentado para optar al Grado de Médico Veterinario

Modalidad: Monografía

COCCIDIOIDOMICOSIS EN PERROS Y GATOS

Matías Gaston Leiva Pandolfi
37167326

Directora: M.V. Dra. Griselda González

Río Cuarto Córdoba - Argentina

Junio 2017

UNIVERSIDAD NACIONAL DE RÍO CUARTO
FACULTAD DE AGRONOMÍA Y VETERINARIA
CERTIFICADO DE APROBACIÓN

Título del Trabajo Final: Coccidioidomicosis en perros y gatos.

Autor: Matías Gaston Leiva Pandolfi
DNI: 37167326

Directora: Griselda González

Co-Director:

Aprobado y corregido de acuerdo con las sugerencias de la Comisión

Evaluadora:

Fecha de presentación: ___/___/_____

Secretario Académico

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
OBJETIVOS	4
TAXONOMIA	5
ETIOLOGIA	5
EPIDEMIOLOGIA	6
FACTORES DE VIRULENCIA	8
TRANSMISIÓN Y PATOGENIA.....	9
SIGNOS CLÍNICOS.....	11
HALLAZGOS DE LABORATORIO.....	14
HALLAZGOS RADIOLÓGICOS.....	14
HALLAZGOS PATOLÓGICOS	17
DIAGNÓSTICO	18
DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	21
Blastomycosis	21
Criptococosis.....	21
Histoplasmosis	22
Neumonía Bacteriana.....	23
Neoplasias Pulmonares	23
Osteomielitis Bacteriana	24
TRATAMIENTO.....	25
PRONÓSTICO	26
CONCLUSIÓN.....	26
BIBLIOGRAFÍA	27

RESUMEN

La Coccidioidomicosis es una enfermedad sistémica de etiología fúngica que se da en regiones cálidas con suelo seco y escasas precipitaciones, siendo el norte argentino el territorio y clima más propicio para su desarrollo. La infección se genera por la inhalación de las esporas del hongo, las cuales se dispersan en el ambiente por la remoción de tierra o cualquier movimiento del suelo (construcciones, terremotos, etc). Esta enfermedad, afecta tanto a animales como al hombre, pero no existe evidencia de que pueda transmitirse entre ellos ni entre la misma especie, por lo tanto los enfermos no son un riesgo para otros animales. Los cuadros iniciales son generalmente respiratorios, debido a que el pulmón es el primer órgano en afectarse, pero el hongo es capaz de diseminarse y afectar otros órganos y estructuras, entre las que se destacan los huesos, que son también frecuentemente dañados por la enfermedad. El diagnóstico de esta patología se basa en múltiples aspectos, que parten desde la clínica, análisis hematológicos, alteraciones observadas en placas radiográficas, pruebas serológicas, biopsias a partir de las cuales se realizan preparados histológicos para la búsqueda y observación de esporas y la inflamación típica alrededor y para confirmar finalmente, se recurre al cultivo. El tratamiento se realiza mediante terapias largas, de 4 a 6 meses como mínimo, en las que se emplean diferentes fármacos antifúngicos, cuya elección dependerá del tipo de cuadro clínico que presente el animal, ya que el manejo es distinto de acuerdo a la gravedad y a si la infección es primaria o diseminada. El pronóstico es mucho más favorable en caso de que la infección esté limitada solamente al pulmón, es decir, que sea primaria, mientras que si hay afección de múltiples órganos, el pronóstico pasa a ser reservado, y las posibilidades de recuperación son pobres. Esta revisión bibliográfica descriptiva tuvo como objetivo profundizar y actualizar los conocimientos sobre la Coccidioidomicosis en perros y gatos identificando lo que se ha investigado y los aspectos que aún faltan de investigar. Para ello se realizó un estudio detallado de toda la información científica actualizada en revistas, libros e internet, para observar avances en el diagnóstico y en la incorporación en los últimos 15 años de nuevas drogas al tratamiento. Las investigaciones que se están realizando en ese sentido en medicina humana, son recientes y su eficacia aún no ha sido demostrada en animales.

INTRODUCCIÓN

La Coccidioidomicosis es una enfermedad producida por el hongo *Coccidioides immitis* descubierta en el año 1892, en Buenos Aires por los médicos Posadas y Wernicke; estos investigadores describieron las manifestaciones clínicas de la enfermedad en pacientes humanos, la fase tisular del agente causal, la histopatología y lograron reproducir la afección en animales. Pensaron que esta nueva enfermedad era debida a un protozooario del género *Psorosperma* pero no consiguieron cultivarlo "in vitro" (Negroni, 2011).

En 1894, Rixford y Gilchrist, en San Francisco (California), observaron un caso similar y pensaron que era debido a un protozooario, al que llamaron *Coccidioides immitis*. En 1900, Ophüls y Moffit, consiguieron reproducir la enfermedad en cobayos inoculados con un moho blanquecino, cultivado a partir de las lesiones de pacientes con Coccidioidomicosis y comprobaron así la naturaleza fúngica de la infección. Después del estudio de Ophüls y Moffit (1900), los investigadores de California demostraron la existencia de infecciones auto limitadas, la vía de infección, los tratamientos eficaces y más recientemente las características genéticas de los agentes causales (Negroni 2011).

Esta enfermedad, que en sus inicios se creía que era neoplásica, recién se describió como patología clínica en la bibliografía veterinaria en 1940 y fue reconocida a finales del siglo XIX, como enfermedad granulomatosa mortal en el ser humano (Davidson, 2007).

La Coccidioidomicosis es una enfermedad sistémica de etiología fúngica que se da en regiones cálidas con suelo seco y escasas precipitaciones, siendo el norte argentino el territorio y clima más propicio para su desarrollo. La infección se genera por la inhalación de las esporas del hongo, las cuales se dispersan en el ambiente tras la remoción de tierra o cualquier movimiento del suelo (construcciones, terremotos, etc). Esta enfermedad afecta tanto a animales como al hombre, pero no existe evidencia de que pueda transmitirse entre ellos ni entre la misma especie, por lo tanto los enfermos no son un riesgo para otros animales (Graupmann-Kuzma et al. 2008; Couto y Nelson, 2010).

La mayoría de las infecciones producidas por esta enfermedad son subclínicas, ya que si el sistema inmunitario funciona apropiadamente, el organismo es capaz de librarse del hongo rápidamente, pero en el caso de que haya inmunodepresión o alguna otra enfermedad en curso, puede establecerse la infección. El primer órgano afectado es el pulmón, y mientras se mantenga ahí, la enfermedad se considera "primaria", pero en el caso de que las endosporas viajen a través de la linfa y la sangre a distintos órganos del cuerpo, pasa a ser "diseminada". Los órganos más afectados en la enfermedad diseminada en frecuencia de aparición son los huesos, ojos, corazón, pericardio, testículos, medula espinal y órganos

viscerales; los signos clínicos principales son, pérdida de peso, tos y claudicación, pero la signología clínica varía de acuerdo al órgano afectado, pudiendo ser inclusive nerviosa, en el caso que se produzca una meningoencefalitis. (Graupmann-Kuzma et al. 2008; Greene, 2008; Couto y Nelson, 2010).

El diagnóstico de esta patología se basa en múltiples puntos, que parten desde la clínica, análisis hematológicos, alteraciones observadas en placas radiográficas, como pueden ser patrones pulmonares alveolares e intersticiales, efusiones pleurales, deformaciones óseas, tanto líticas como productivas, pruebas serológicas que permiten dar una primera aproximación al diagnóstico pero que no garantizan certeza, ya que un resultado positivo no significa necesariamente que el animal esté cursando la enfermedad, simplemente significa que ha sido expuesto. Otras de las determinaciones que contribuyen al diagnóstico son las biopsias, realizadas a partir de preparados histológicos para la búsqueda y observación de esporas y la inflamación típica alrededor. Finalmente para confirmar el diagnóstico, se recurre al cultivo. (Castañón Olivares et al. 2004; Graupmann-Kuzma et al. 2008; Greene, 2008; Ajithdoss et al. 2010; Couto y Nelson, 2010).

El tratamiento se realiza mediante terapias largas, de 4 a 6 meses como mínimo, en las que se emplean diferentes fármacos antifúngicos, cuya elección dependerá del tipo de cuadro clínico que presente el animal, ya que el manejo es distinto de acuerdo a la gravedad y a si la infección es primaria o diseminada. Los fármacos más utilizados pertenecen a la familia de los azoles (ketoconazol, itraconazol, fluconazol) y la anfotericina B, los cuales podrán usarse solos o combinados dependiendo el cuadro clínico. El pronóstico es mucho más favorable en caso de que la infección esté limitada al pulmón, es decir, que sea primaria, mientras que si hay afección de múltiples órganos, el pronóstico es reservado, y las posibilidades de recuperación son pobres. De todas formas, existe un alto índice de recaída en esta patología, ya que no se sabe con claridad, si tras la curación “total”, se genera inmunidad de por vida contra la enfermedad (Graupmann-Kuzma et al, 2008; Couto y Nelson, 2010).

Es fundamental el conocimiento de cómo esta enfermedad afecta a los animales, ya que poco se habla de ella en la bibliografía y no hay mucha información disponible, confiable y de rápido acceso. Esta revisión bibliográfica descriptiva tuvo como objetivo, profundizar y actualizar conocimientos sobre la Coccidioidomicosis en perros y gatos identificando lo que se conoce del tema, lo que se ha investigado y los aspectos que aún faltan de investigar.

OBJETIVOS

- Profundizar y actualizar conocimientos sobre la Coccidioidomicosis en perros y gatos, identificando lo que se conoce del tema, lo que se ha investigado y los aspectos que aún faltan de investigar.
- Recopilar información relevante y de interés para los Médicos Veterinarios y alumnos de la carrera de Medicina Veterinaria.

TAXONOMIA

Reino: *Fungi*.

Phylum: *Ascomycota*.

Orden: *Onygenales*.

Familia: *Onygenaceae*.

Género: *Coccidioides*.

Especies: *immitis*, *posadasii*.

ETIOLOGIA

Coccidioides spp. es un hongo del suelo, restringido a ciertas áreas geográficas, el cual se desarrolla en forma de micelio en el suelo y en medios de cultivo, y a diferencia de otros hongos patógenos, *Coccidioides* spp. es un organismo haploide sin estado sexual conocido (Chrétien et al., 2002). Los micelios vegetativos, germinan hasta formar un artroconidio multinuclear rectangular con paredes gruesas y con forma de barril, que miden de 2 a 4 μm de ancho y de 3 a 10 μm de largo. Dentro de dicho micelio, los artroconidios viables se alternan con células pequeñas no viables de pared delgada y pueden persistir en el suelo por tiempo indeterminado, pero cuando el mismo sufre alguna alteración que afecta a las células no viables, se produce la liberación del artroconidio resistente, que luego es dispersado por el viento (Castañon Olivares, 2004; Greene, 2008).

Cuando éste es inhalado a temperaturas altas (37°C o más) y en presencia de dióxido de carbono, se convierte en una forma morfológica diferente, ya que pierde todos los núcleos, menos uno y se redondea aumentando su tamaño hasta producir una esférula inmadura. El núcleo restante sufre división seguida de la partición interna del citoplasma, lo que da como resultado una esférula madura con endosporas en el centro, que crece gradualmente hasta alcanzar los 20 a 150 μm de diámetro, y finalmente se rompe para liberar 200 a 300 endosporas de 3 a 5 μm cada una. El mecanismo de liberación de estas es incierto, pero parece involucrar proteasas glucosidasas (glucanasas) y quitinasas. Las endosporas libres producen esférulas endoesporulantes, las cuales en su momento pueden liberar otra generación de endosporas (Castañon Olivares, 2015). (Figura 1).

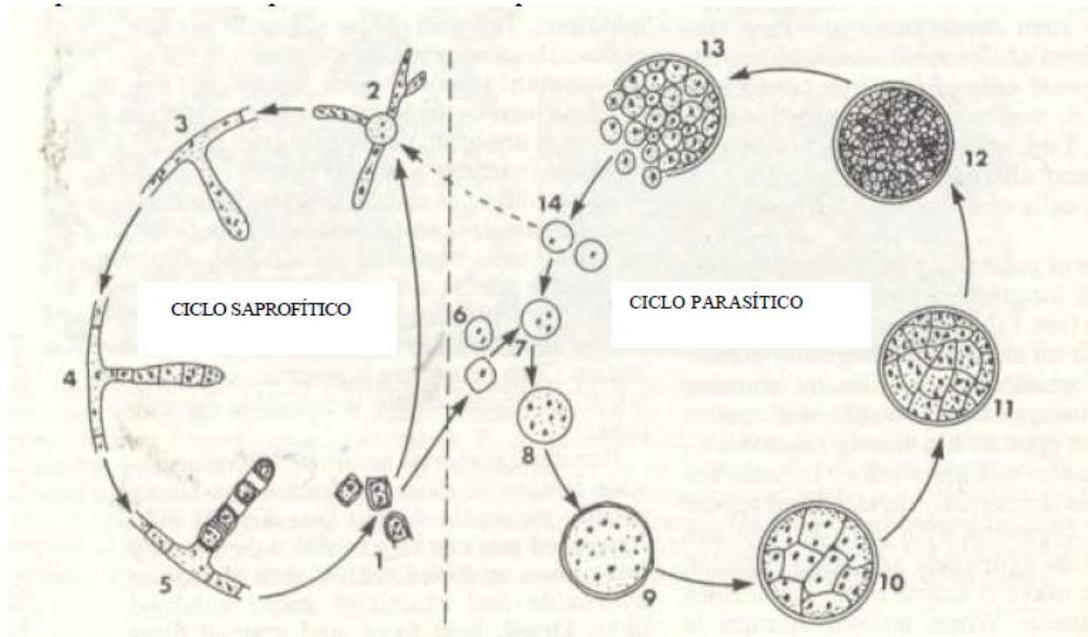


Figura 1. Ciclos de vida saprofítico y parasítico de *Coccidioides*: 1. arthroconidios liberados. 2. germinación de arthroconidios o endosporas. 3. hifas. 4. septación de la hifa. 5. formación de arthroconidios. 6. arthroconidios hinchados. 7. esférula joven. 8. esférula multinucleada. 9. esférula con pared gruesa. 10 y 11. esférulas con múltiples planos de clivaje que dividen el protoplasma. 12. esférula madura con endosporas. 13. ruptura de esférula con liberación de endosporas. 14. endosporas libres (Castañón Olivares, 2015).

EPIDEMIOLOGIA

El hongo se multiplica en suelos secos, arenosos o arcillosos, alcalinos y con vegetación xerófila, donde las precipitaciones anuales no sobrepasan los 600 mm y los veranos son extremadamente calurosos (Canteros et al., 2009). Los *Coccidioides* spp. tienen una distribución geográfica irregular, se encuentran en el hemisferio oeste a latitudes entre 40° N y 40° S, de California a Argentina. Son endémicos en el suroeste de los EE.UU. que incluye Arizona (donde la incidencia en humanos es particularmente alta), partes de Nuevo México, Texas (oeste de El Paso) y las regiones centro y sur de California, especialmente el Valle de San Joaquín. El área endémica se extiende a México, y los focos de infección se han detectado en los países de América Central y del Sur, entre los que se encuentran Argentina, Colombia, Honduras, Venezuela y Brasil. En México hay tres zonas endémicas, una en la franja fronteriza norte que abarca Chihuahua, Coahuila, Nuevo León, Tamaulipas, así como parte de Durango, Zacatecas y San Luis Potosí; la otra zona, en el litoral del Pacífico que incluye Sonora, Sinaloa y Nayarit y finalmente, pequeñas zonas semidesérticas en Colima,

Michoacán y Guerrero (Castañón Olivares, 2004). En estos territorios se producen micelios durante las lluvias estacionales, y los artroconidios (artroesporas) se desarrollan al secarse el suelo y posteriormente son transportados por el aire en condiciones ambientales adecuadas (tiempo seco y ventoso) (Davidson, 2007). La mayoría de los casos (67%) de Coccidioidomicosis felina se diagnostican entre diciembre y mayo (Couto y Nelson, 2010). En cuanto a Argentina específicamente, el área más afectada corresponde a un sector que incluye parte de Catamarca, Santiago del Estero, La Rioja, San Luis y San Juan (Figura 2). Se ha considerado a San Fernando del Valle de Catamarca como la capital de los casos de Coccidioidomicosis, ya que en los últimos años, ha cuadruplicado la tasa anual de incidencia de la enfermedad en humanos (Figura 3) (Butkiewicz et al, 2005; Canteros et al, 2009).

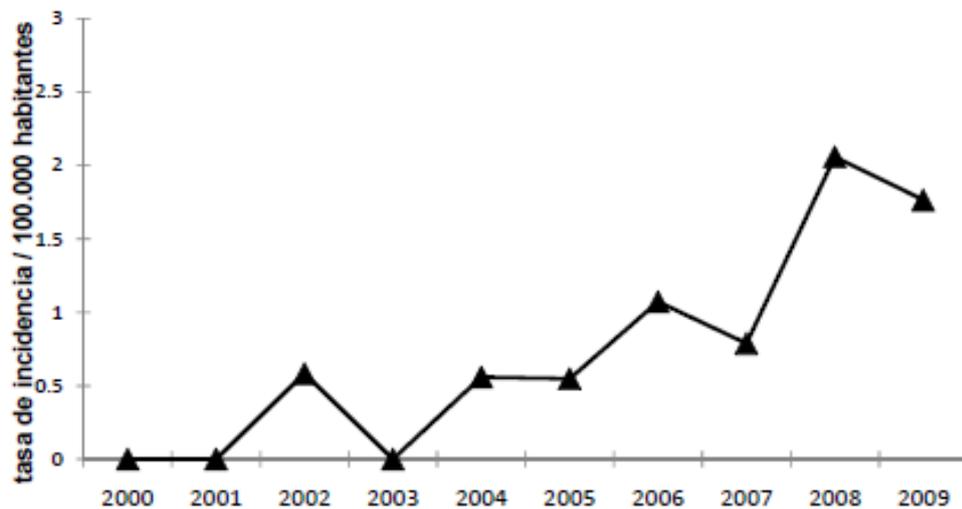


Figura 2. Tasa de incidencia de Coccidioidomicosis cada 100 000 habitantes. Provincia de Catamarca, período 2000-2009. Adaptado de Canteros et al (2009).

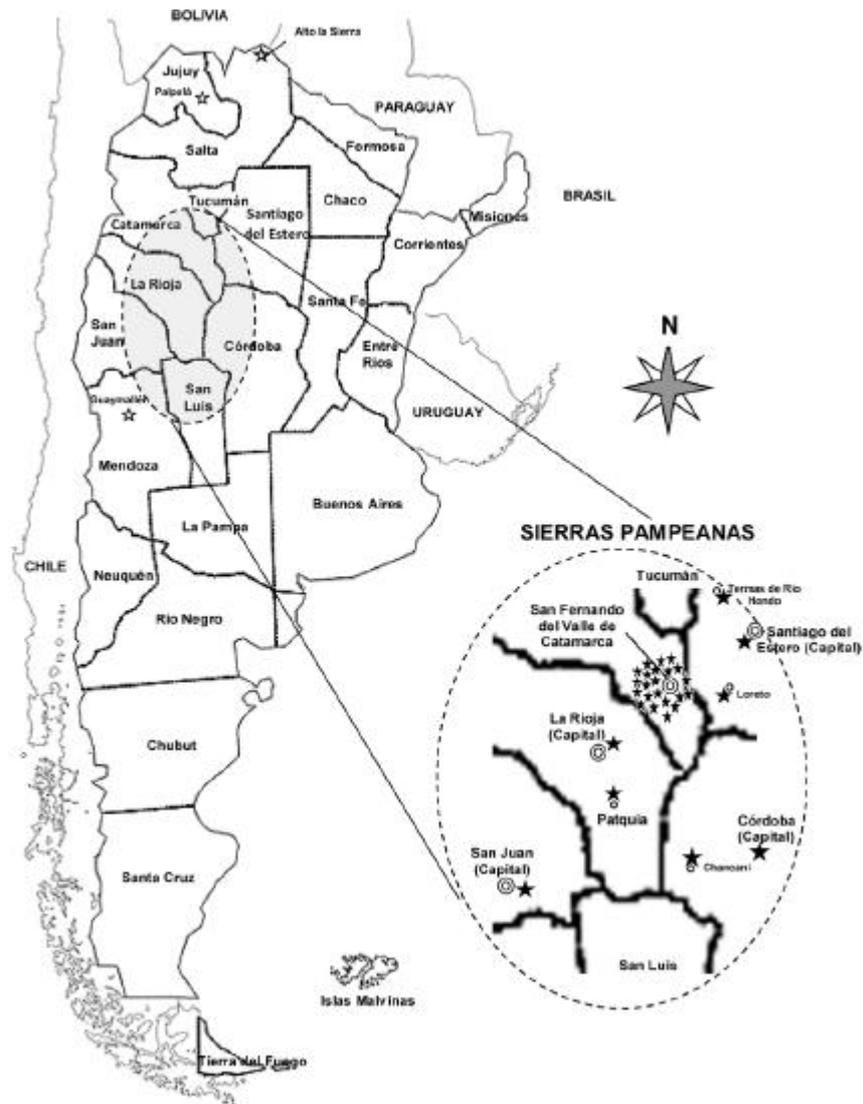


Figura 3. Localización geográfica de los casos documentados de Coccidioidomycosis, período 2006-2009. Cada estrella corresponde a un caso; éstas se ubican sobre el área geográfica donde se presume que el individuo adquirió la infección. El conglomerado de estrellas (n: 22) corresponde a San Fernando del Valle de Catamarca y alrededores. Adaptado de Canteros et al (2009).

FACTORES DE VIRULENCIA

Los artoconidios de *Coccidioides* spp. están bien equipados contra las barreras de defensa del organismo. La parte exterior de la pared del conidio, derivada de la pared de la hifa original, es una envoltura hidrofóbica adaptada para la dispersión aérea a partir del suelo, y también sirve como protección pasiva contra la destrucción de las enzimas y productos oxidativos liberados por las células de defensa del huésped, por lo que contribuye

a la sobrevivencia del patógeno *in situ*. Otros factores ligados a la virulencia son: a) la gran cantidad de endosporas que son liberadas por cada esférula, b) que cada una de ellas es una esférula potencial, y c) la sustancia mucilaginosa que envuelve a las endosporas cuando estas emergen de la esférula, que actúa como protección contra los fagocitos del huésped (Butkiewicz et al, 2005; Castañon Olivares, 2015).

TRANSMISIÓN Y PATOGENIA

Las esporas del hongo se dispersan en el aire cuando se remueve suelo contaminado, ya sea por el hombre (como en el caso de sitios de construcción) o por causas naturales (como por ejemplo, un terremoto o una tormenta de polvo). La principal vía de ingreso es respiratoria, por inhalación del hongo, siendo necesarias tan solo 10 esporas para que se produzca una infección. Los arthroconidios también se inoculan directamente en la piel, el hueso u otros tejidos mediante la penetración de objetos, pero esta vía es muy poco común. Una vez inhalado el hongo, la mayoría de las infecciones ocurren entre 2 y 3 semanas (Butkiewicz et al 2005; Rezusta et al, 2007).

La primera respuesta celular es neutrofílica, seguida de aumento de monocitos, linfocitos y células plasmáticas; las endosporas son muy susceptibles a la inmunidad celular del huésped, aunque las paredes de las esférulas proveen al hongo un medio de evasión de la inmunidad (Greene, 2008).

La enfermedad no puede ser transmitida directamente de persona a persona, ni puede ser transmitida de personas a animales, por lo cual, un animal con Coccidioidomicosis no resulta contagioso ni pone en riesgo a otros animales o personas (Yuill, 2010).

Dentro del pulmón, los arthroconidios se transforman en esférulas, iniciando así la fase parasitaria. A medida que la esférula incrementa su diámetro, va generando septos internos en su interior y desarrollan las endosporas; después de varios días la esférula se rompe, liberando éstas en los tejidos circundantes y cada una de ellas tiene el potencial de convertirse en una nueva esférula (Figura 4). Cuando una esférula regresa al medio ambiente (o en un medio de cultivo apropiado) revierte rápidamente a la fase saprófita (Acha y Szyfres, 1992; Graupmann-Kuzma et al, 2008).

La infección generalmente permanece localizada en los pulmones y los ganglios linfáticos; la diseminación se produce cuando las endosporas se propagan a través de los vasos linfáticos y la sangre a lugares distantes del cuerpo. Aproximadamente el 20% de las

infecciones reconocidas en perros y el 50% de las infecciones reconocidas en gatos se diseminan (Acha y Szyfres, 1992; Graupmann-Kuzma et al, 2008; Greene, 2008). Si la enfermedad avanza mas allá de los ganglios hiliares dentro de los 10 días a partir de la exposición, se considera una enfermedad diseminada. Los órganos afectados, en orden decreciente de frecuencia, son: los huesos, ojos, corazón y pericardio, testículos, cerebro, medula espinal y órganos viscerales (principalmente el bazo, hígado y riñón) (Graupmann-Kuzma et al, 2008; Greene, 2008).

La enfermedad varía desde una forma no manifiesta, hasta una afección progresiva, diseminada y mortal. La gravedad y extensión de la enfermedad clínica depende de la inmunocompetencia del hospedador y varía de una forma pulmonar moderada silente desde el punto de vista clínico, a una diseminación multisistémica mortal. La enfermedad clínica en perros es más habitual en animales jóvenes, machos, de razas grandes, mientras que en gatos, la media de edad es de 5 años, sin predilección obvia de sexo o raza. Los perros que andan libres o pasean por zonas endémicas son los que tienen más probabilidades de exposición (Butkiewicz et al, 2005).

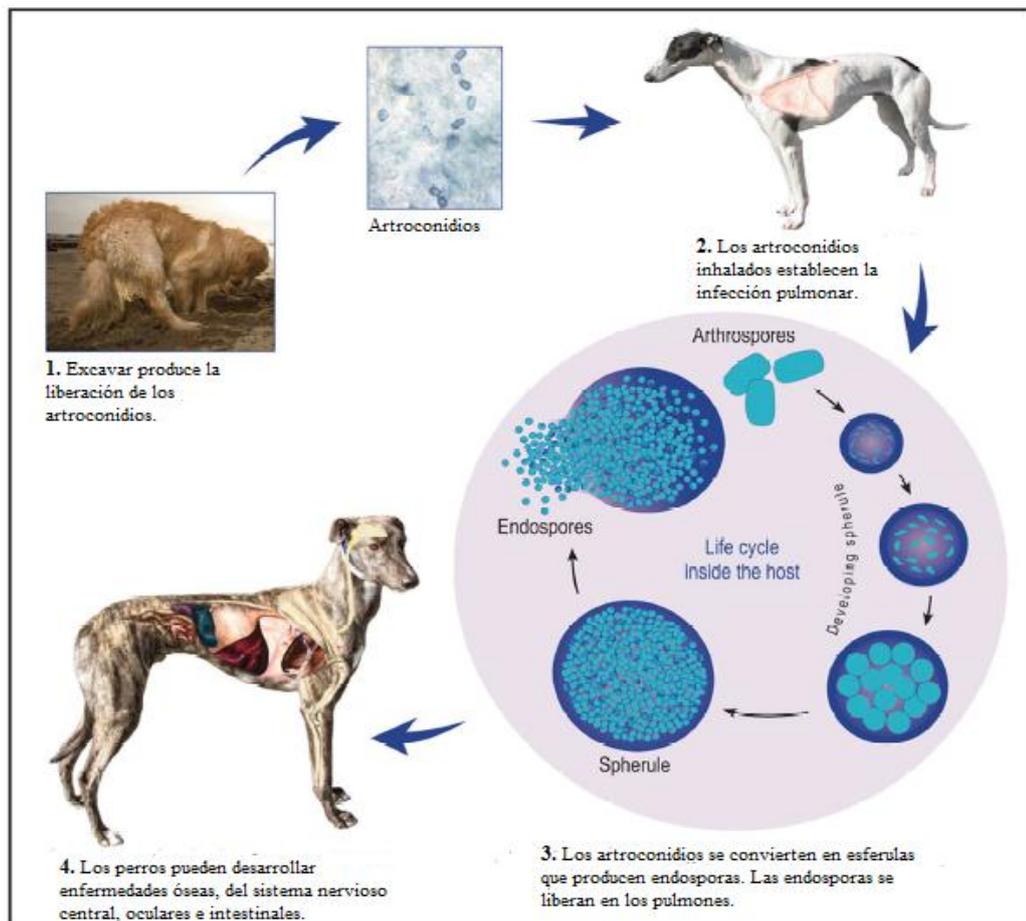


Figura 4. Patogenia de Coccidioidomicosis en perros y gatos. Adaptado de Graupmann-Kuzma et al (2008).

SIGNOS CLÍNICOS

La Coccidioidomicosis es una enfermedad que puede progresar antes de que el dueño vea una razón para consultar a un veterinario, ya que algunos perros no muestran signos específicos; especialmente en sus inicios, los animales están decaídos, comen espaciadamente y/o pierden peso. A pesar del nombre “Fiebre del Valle”, la mitad de los perros con Coccidioidomicosis tienen temperaturas normales en la presentación, aunque pueden sufrir episodios de fiebre fluctuante y que la misma se presente sin que los propietarios lo noten ya que aparecen mezclados con episodios de letargo. Con el tiempo, inevitablemente desarrollarán signos más específicos, si es que su condición no se diagnostica y no es tratada apropiadamente (Rubensohn y Stack, 2003; Davison, 2007).

Normalmente, un animal que tenga su sistema inmune en pleno funcionamiento debería ser capaz de eliminar las esporas que ingresan y de esta manera impedir que se desarrolle la enfermedad. Pero en los animales inmunodeprimidos o que están cursando alguna enfermedad subyacente, la infección puede desarrollarse (Graupmann-Kuzma et al, 2008; Greene, 2008).

La Coccidioidomicosis clínica puede tomar dos formas principales: la enfermedad primaria y la enfermedad diseminada. La enfermedad primaria se limita a los pulmones y los síntomas incluyen tos seca y áspera, disnea, fiebre, falta de apetito, y letargo o depresión. Estos síntomas usualmente ocurren alrededor de 3 semanas después de la infección (Barr, Bowman, 2007; Graupmann-Kuzma et al, 2008). En la enfermedad diseminada el hongo se ha esparcido a otras partes del cuerpo y generalmente los huesos y las articulaciones son los más comúnmente infectados (Yuill, 2010). En las figuras 5 y 6 se aprecia un caso de diseminación subcutáneo.

Aproximadamente el 90% de los perros clínicamente enfermos presenta cojera con inflamación y dolor de huesos o articulaciones. Las manifestaciones clínicas más habituales de los gatos incluyen enfermedad de la piel (56%), respiratoria (25%), musculoesquelética (19%) y oftálmica o neurológica (19%) (Greene et al, 2008). Otros motivos de consulta para ambas especies debilidad, pérdida de peso, linfadenopatías, signos clínicos de inflamación ocular y diarrea. A nivel pulmonar se presentan habitualmente crujidos, silbidos y sonidos mate pulmonares debidos a derrame pleural. Puede existir pericarditis restrictiva con evidencia de fallo cardíaco derecho, como hepatomegalia, derrame pleural y ascitis (Heinritz et al, 2005). Si se producen abscesos subcutáneos, nódulos, úlceras y fístulas, suelen estar asociados con huesos infectados. En algunos perros se detecta miocarditis, ictericia, renomegalia, esplenomegalia, hepatomegalia, orquitis, epididimitis, queratitis, iritis, uveítis

granulomatosa y glaucoma. Los signos más comunes en caso de infección del SNC son depresión, convulsiones, ataxia, enfermedad vestibular central, deficiencia de los nervios craneales y cambios en el comportamiento (Couto, 2010). En la Tabla 1 se realiza una comparación entre ambas especies con los signos clínicos principales. La meningitis por Coccidioidomicosis usualmente involucra las meninges basales; el examen del líquido cefalorraquídeo suele revelar pleocitosis mononuclear (presencia de células en cantidad superior a lo normal en el líquido cefalorraquídeo), hipoglucoorraquia (disminución de la cantidad de glucosa contenida en el líquido cefalorraquídeo) y elevación de las proteínas. Es importante establecer el diagnóstico e iniciar el tratamiento cuanto antes ya que sin este, 90% de los pacientes mueren antes del año (Laniado-Laborín, 2006).

En un estudio observacional dirigido, realizado por Ortiz et al, (2015), se evaluaron 90 perros, de los cuales 88 manifestaban signos sugestivos de la enfermedad y dos aparentemente sanos. La semiología se enfocó a detectar animales caquéuticos o con disminución progresiva de su peso, con tos y claudicación como las principales manifestaciones de la enfermedad. Los resultados obtenidos del modelo estadístico empleado, indican que de los signos sugestivos de la enfermedad como, la presencia de caquexia, tos y claudicación resultaron ser síntomas representativos. Los resultados obtenidos del modelo estadístico empleado son una clara evidencia científica que permite asumir que los signos antes mencionados son indicativos de la enfermedad.

Tabla 1. Comparación de los signos clínicos en ambas especies.

SIGNOS CLÍNICOS	PERROS	GATOS
Respiratorio	Son de los signos más comunes, incluyen tos y disnea en los casos leves, y en casos severos puede haber secreción nasal.	Se presentan en pocos casos, y en esos lo más visible es la tos.
Musculoesqueléticos	Es lo más frecuente en perro. La claudicación es básicamente el motivo de consulta, y esto es debido a la diseminación ósea.	Muy poco comunes, la claudicación no es un signo representativo en esta especie
Oftálmicos	En algunas ocasiones pueden verse, pero no son representativos de la enfermedad. Su presencia implica una gran depresión del sistema inmunitario.	Son poco representativos en esta patología.

Neurológicos	Solo en perros con inmunodepresión marcada o que no han sido tratados y ha pasado mucho tiempo.	Solo en gatos con inmunodepresión marcada o que no han sido tratados y ha pasado mucho tiempo.
---------------------	---	--



Figura 5. Gato con Coccidioidomicosis diseminada. Las pruebas diagnosticas revelaron que tenia comprometidos los pulmones, hígado y riñones, además de las múltiples lesiones cutáneas. En la foto se observa una masa sublingual de 1 cm de diámetro. Adaptado de Shubitz y Sharon (2005).



Figura 6. Gato con Coccidioidomicosis diseminada. Las pruebas diagnósticas revelaron compromiso de pulmones, hígado y riñones, además de las múltiples lesiones cutáneas. En la foto se observa inflamación de la almohadilla digital y los tejidos subcutáneos circundantes y puede apreciarse que ha drenado. Adaptado de Shubitz y Sharon (2005).



Figura 7. Cavidad torácica de un gato con Coccidioidomicosis. El corazón y los pulmones han sido removidos. Se observa una pleuritis supurativa severa y linfadenomegalia mediastinal evidente. Adaptado de Graupmann-Kuzma et al (2008).

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Para el diagnóstico de esta enfermedad se tienen en cuenta varios puntos. El hemograma revela ligera anemia normocítica-normocrómica no regenerativa, moderada leucocitosis con neutrofilia, desvío a la izquierda y monocitosis. Además se observa hiperglobulinemia e hipoalbuminemia y azotemia si existe compromiso renal. En los gatos, solo en el 30% de los casos se observa hiperglobulinemia (Heinritz et al, 2005; Graupmann-Kuzma et al, 2008).

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

Las radiografías torácicas muestran, a menudo, una linfadenopatía hiliar y un patrón alveolar localizado mixto, aunque el patrón pulmonar intersticial también se ha observado (Figura 8). Es frecuente observar infiltrados pulmonares intersticiales, que en ocasiones impiden ver la silueta cardíaca (Figura 9). Las efusiones pericárdicas y pleurales pueden darse, debido a falla del corazón derecho o más comúnmente a pericarditis. También en las placas radiográficas pueden observarse lesiones óseas tanto líticas como productivas (Figura 10 y 11) (Barr y Bowman, 2007; Graupmann-Kuzma et al., 2008).



Figura 8. Radiografía torácica lateral izquierda de un canino con Coccidioidomycosis. Se observa un patrón mixto intersticial y broncovascular que es más severo en la región hilar y central de los campos pulmonares. El estrechamiento de la tráquea terminal sugiere linfadenomegalia hilar. Adaptado de Graupmann-Kuzma et al (2008).

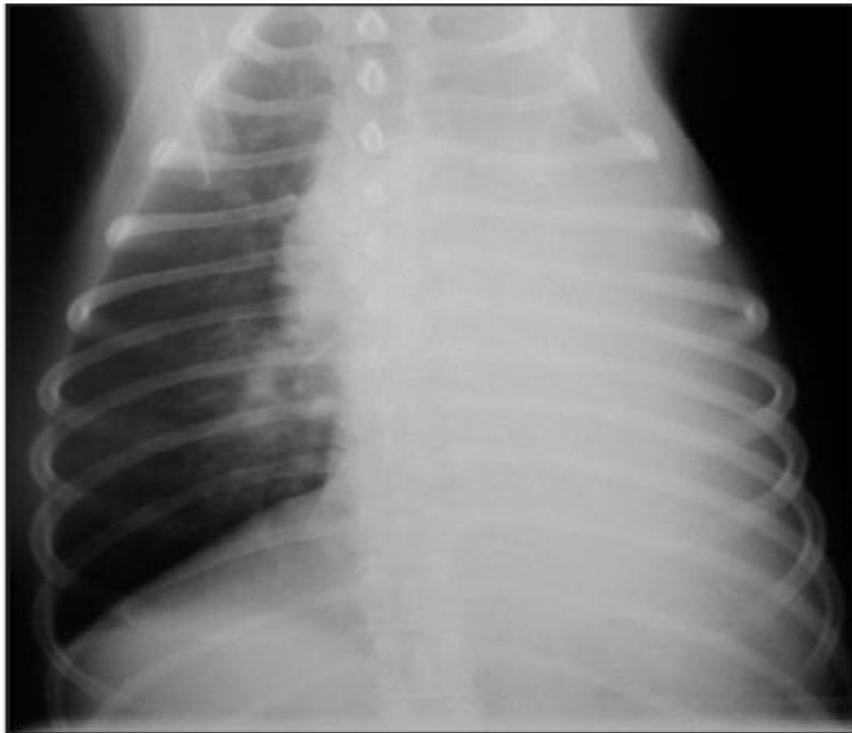


Figura 9. Radiografía torácica ventrodorsal de un canino con Coccidioidomycosis. Los lóbulos pulmonares izquierdos se consolidan, y se observa infiltrado intersticial nodular central en el lado derecho. La silueta cardíaca está tapada por el infiltrado pulmonar. Adaptado de Graupmann-Kuzma et al (2008).



Figura 10. Radiografía del radio y del cúbito en un perro con Coccidioidomicosis diseminada a hueso. Los cambios radiográficos incluyen expansión y lisis cortical, elevación periosteal con formación de hueso subperiosteal, y lisis y proliferación endosteal. La inflamación de los tejidos blandos rodea las lesiones radiales y ulnares. Adaptado de Graupmann-Kuzma et al (2008).



Figura 11. Radiografía de la columna vertebral de un perro de 2 años y medio con dolor de espalda, paresia posterior y ataxia. Se observa la lisis del cuerpo vertebral L3, con pérdida del piso ventral del canal medular. Los diagnósticos diferenciales incluyeron neoplasia y osteomielitis bacteriana. La biopsia con histopatología y cultivo revelaron *Coccidioides* spp. Adaptado de Shubitz y Sharon (2005).

HALLAZGOS PATOLÓGICOS

En el estudio de Ortiz et al, (2015), se realizaron necropsias de 88 animales con signos clínicos compatibles y 22 (25%) presentaron lesiones sugestivas de la enfermedad en uno o más órganos, mientras que 66 (75%) animales no presentaron evidencia. De los 22 animales afectados, el 100% presentó lesiones en pulmón, las cuales consistieron en la presentación de un puntillado blanquecino en parénquima, así como masas nodulares con una distribución generalizada. Una escala tentativa, diseñada por el autor, se presenta en la Tabla 2 que permite evaluar el grado de afección pulmonar. En 17 (77.27%) se hallaron lesiones en hueso, donde se encontraron masas óseas amorfas (17 en miembros, 3 en vértebras, 3 en costillas y 1 en hueso temporal; 10 animales (45.45%) presentaron puntillado blanquecino en hígado, 8 (36.36%) puntillado blanquecino en riñón, 10 animales (45.45%) con lesión piogranulomatosa en linfonódulo, 7 animales (31.81%) con puntillado blanquecino en bazo y 2 (9.09%) presentaron nódulos piogranulomatosos en corazón y testículos.

Las lesiones histológicas son de tipo piogranulomatosas y en ellas los hongos suelen ser escasos, y consisten en esférulas de 20 a 200 μm de diámetro que cuando maduran contienen numerosas endosporas de 3-5 μm de diámetro que se evidencian bien con una tinción de hematoxilina eosina (HE) (Pérez y Carrasco, 2000). Los neutrófilos predominan en la respuesta inflamatoria temprana que genera la infección, mientras que la inflamación

granulomatosa predomina en las fases posteriores y los eosinófilos pueden o no estar presentes (Figura 12 y 13).

NIVEL	LESIÓN MACROSCÓPICA
0	No evidencia
1	De 1 a 2 pequeños granulomas
2	De 2 a 8 pequeños granulomas
3	Presencia de granulomas de 33 a 70%
4	> de 70% de pulmón afectado por estas lesiones

NIVEL	LESIÓN MICROSCÓPICA
0	No presencia de lesiones o agregados linfoides
1	< de 20% de tejido pulmonar afectado
2	De 20 a 40% de tejido pulmonar afectado
3	De 40 a 60% de tejido pulmonar afectado
4	De 60 a 80% de tejido pulmonar afectado
5	> de 80% de tejido pulmonar afectado

Tabla 2. Clasificación de las lesiones pulmonares. A, Clasificación de las lesiones pulmonares basadas en las observaciones macro de la necropsia. B, Clasificación de las lesiones pulmonares por histopatología (Ortiz et al, 2015).

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico serológico, hay 2 tipos de test: Cualitativos: La inmunodifusión en gel de agar (IDGA) sirve para determinar la presencia de anticuerpos tipo Inmunoglobulina M (IgM), y la fijación de complemento (FC) determina la presencia de anticuerpos tipo Inmunoglobulina G (IgG) en fluidos corporales. La IDGA es importante en el diagnóstico de la Coccidioidomicosis primaria aguda, y los anticuerpos son detectables en la mayoría de los animales en 1 a 2 semanas luego del inicio de los síntomas y pueden persistir varios meses, ocasionalmente más en asociación con una afección pulmonar o enfermedad diseminada. La presencia de IgM en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se asocia con meningitis coccidioidal (aunque en etapas muy tempranas de la enfermedad, en algunos pacientes puede no detectarse IgM en LCR). Mientras que la FC

puede estar asociada con una infección reciente pero puede detectarse a los meses o años recién en el suero (Perez y Carrasco, 2000; Ortiz et al, 2015).

Cuantitativo: Se estima el título de la FC por inmunodifusión cuantitativa en lugar de la FC en sí, lo cual proporciona una aproximación del título de la misma. La inmunodifusión cuantitativa evita el problema de la actividad anticomplementaria frecuentemente encontrada especialmente con sueros caninos. La determinación del título a través de esta prueba es apropiada después de que se ha establecido un diagnóstico de la enfermedad (Rubensohn y Stack, 2003).

Los anticuerpos séricos se desarrollan en perros con signos clínicos de enfermedad y sin ellos; en el estudio de Shubitz et al, 2005, la magnitud de la titulación no se correlacionó con la presencia de enfermedad, de modo que los resultados de las pruebas séricas no sirven por sí mismos para realizar un diagnóstico definitivo. Los cambios en los títulos de anticuerpos reflejan el curso de la enfermedad; una disminución de los mismos indica una mejoría del cuadro, mientras que un aumento, revelan una enfermedad activa en curso (Shubitz et al, 2005; Ortiz et al, 2015).

El examen citológico de las secreciones respiratorias, ganglios linfáticos y líquido pleural puede revelar inflamación piogranulomatosa con o sin esférulas características de hongos. Los organismos se pueden ver mejor en un frotis de citología con la tinción de fluorescencia blanca de calcofluor, esta última favorece la diferenciación con los leucocitos. Si las esférulas están ausentes, es necesario hacer una biopsia (Ajithdoss et al, 2010; Ortiz et al, 2015).

El diagnóstico definitivo se establece mediante cultivo, que debe realizarse en tubo y no en placa de Petri y en cabina de seguridad tipo II o III, ya que *Coccidioides* es el hongo más peligroso de manejar en el laboratorio de los incluidos en las micosis sistémicas. El simple hecho de abrir la placa puede dispersar los arthroconidios en el aire y contaminar el laboratorio entero. Por otra parte, el cultivo es fácil de realizar, ya que crece en cualquiera de los medios utilizados en microbiología, como el Sabouraud, extracto de corazón-cerebro y medio con cicloheximida. Necesita incubarse a 30°C y puede obtenerse crecimiento entre 2-5 días y ya a la semana se puede observar una colonia algodonosa formada por hifas hialinas, septadas con arthroconidios en barril característicos (Rezusta et al, 2007).

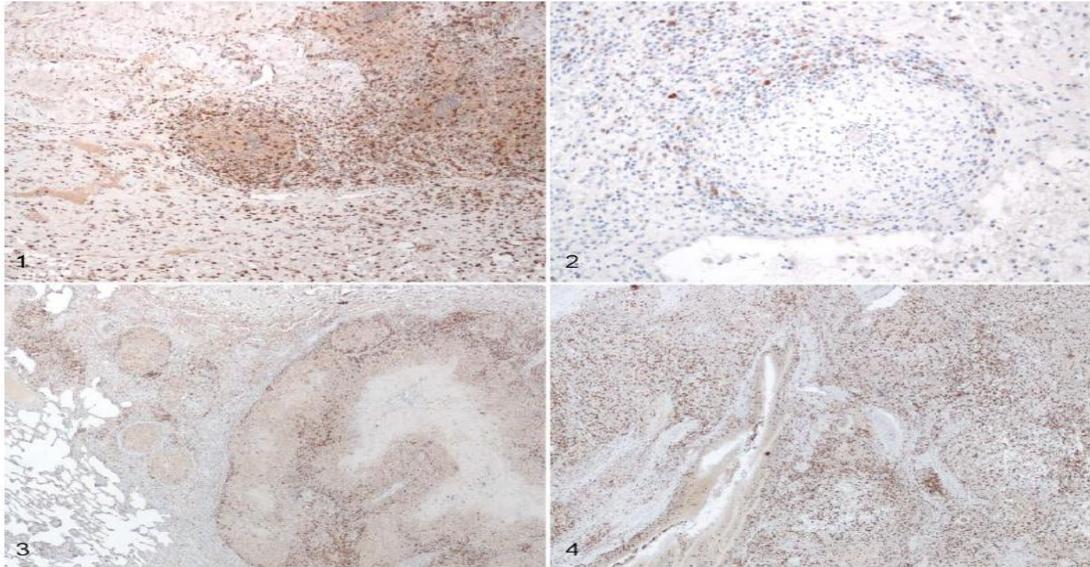


Figura 12. 1. Los linfocitos T son más densos en la periferia de los granulomas pero dispersos por todo el tejido inflamado. 2. Los linfocitos B están confinados en su mayor parte a la periferia de este granuloma y los neutrófilos rodean la esférula en el centro del granuloma. 3. El granuloma grande tiene focos centrales de necrosis y está demarcado desde el pulmón adyacente por una banda de macrófagos y fibroblastos. Los linfocitos T son más numerosos en la periferia de los granulomas. 4. Pulmón; Esta lesión pulmonar consolidada tiene una infiltración de linfocitos T difusa con poca organización y sin fronteras. La lesión también contiene numerosos macrófagos y neutrófilos, con pocas esférulas dispersas. Adaptado de Shubitz et al (2011).

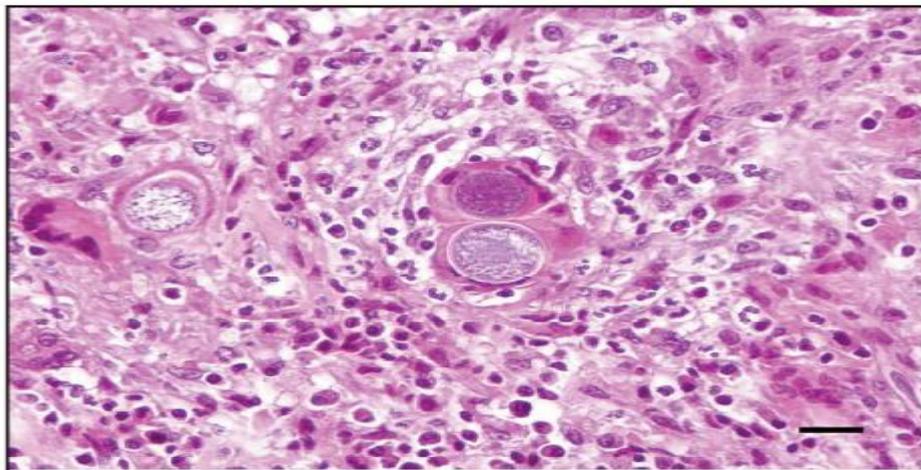


Figura 13. Se observan 3 esférulas con endosporas en diversos estados de maduración. Se observa una intensa inflamación neutrofílica e histiocítica (piogranulomatosa). Las 2 esférulas del centro están intactas contenidas en el citoplasma de una célula gigante multinucleada. Adaptado de Graupmann-Kuzma et al (2008).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Dentro de las enfermedades o patologías a considerar para realizar un correcto diagnóstico definitivo, deben tenerse en cuenta las siguientes:

Blastomycosis

Es causada por el hongo *Blastomyces dermatitidis*, la infección inicial se adquiere habitualmente por vía respiratoria afectando al pulmón, a menudo de forma subclínica. Puede diseminarse por vía sanguínea dando lugar a manifestaciones clínicas muy variadas, desde una infección asintomática, a una neumonía aguda o crónica, o a una infección diseminada. Los órganos más frecuentemente afectados son pulmón, piel, huesos y tracto genitourinario. La infección aguda rara vez se identifica, comienza con fiebre, tos y un infiltrado pulmonar en las radiografías de tórax y la fase aguda cede espontáneamente después de una a tres semanas de enfermedad. Durante el período de resolución de la neumonía, o después de él, algunos pacientes muestran infección extra pulmonar, es más común que el inicio sea indolente y evolucione a la forma crónica de la enfermedad. Hay lesiones cutáneas que aparecen como pápulas o nódulos que pueden ulcerarse, verrugosas, abscesos que pueden fistulizarse, etc. Un resultado serológico negativo no descarta la enfermedad, y un positivo no es suficiente para iniciar el tratamiento. El cultivo de las muestras respiratorias no invasoras tienen un 86% de sensibilidad por muestra y las obtenidas por broncoscopia, un 92%. Para el diagnóstico de la micosis genitourinaria puede usarse la orina pos masaje (Barr y Bowman, 2007; Rezusta et al, 2007).

Como puede observarse, la infección por *Blastomyces* es muy parecida a la infección por *Coccidioides*, con la excepción de que *Coccidioides* no afecta en gran medida el tracto genitourinario. Es fundamental realizar un diagnóstico por aislamiento para identificarlas.

Criptococosis

Es causada por *Cryptococcus neoformans*, hongo que se encuentra principalmente en excremento de pájaros y en vegetación en descomposición. La enfermedad se adquiere tras la inhalación del hongo, que puede producir una infección pulmonar (infrecuente) o que puede diseminarse por vía hematogena al cerebro, ojos, ganglios linfáticos, piel de la nariz y de los ojos y otros tejidos. Es mucho más frecuente en los gatos y especialmente en machos. Las manifestaciones clínicas más comunes son letargo, fiebre, secreción nasal, linfadenopatía. En los gatos es muy característica la presencia de una masa cutánea o ulcera

en el puente de la nariz, estornudos, resoplidos, ronquidos y disnea inspiratoria. También pueden presentarse signos nerviosos como ataxia, convulsiones, paresia y ceguera. Es raro que afecte pulmones u órganos abdominales. En las radiografías de nasofaringe se pueden observar, en algunos casos, erosión ósea producida por los granulomas criptocócicos. También pueden realizarse pruebas serológicas como aglutinación en látex o ELISA, pero lo ideal para el diagnóstico es el cultivo en agar de Sabouraud con antibióticos (Chretien et al, 2002; Barr y Bowman, 2007; Couto y Nelson 2010).

La Criptococosis comparte varias similitudes con Coccidioidomicosis, pero hay una diferencia fundamental y es que la afección pulmonar en Criptococosis es rara, mientras que en Coccidioidomicosis es de lo más frecuente, y al revés con la enfermedad neurológica. De todas maneras, es fundamental realizar un diagnóstico de certeza para diferenciarlas (Barr y Bowman, 2007; Davidson, 2007; Couto y Nelson 2010).

Histoplasmosis

Es causada por el hongo *Histoplasma capsulatum*, que se encuentra en el excremento de pájaros y murciélagos; las esporas ingresan al organismo a través de la inhalación y se depositan en los alveolos. Las esporas germinan en levaduras y estas son fagocitadas por macrófagos, y se multiplican y viajan dentro de estos a través de la linfa y la sangre hacia varios órganos. A los 10 a 14 días pos exposición, los macrófagos controlan la infección, pero se generan focos de necrosis caseosa en los lugares que fueron afectados y que luego serán encapsulados; se produce deposición de calcio y en años se transformaran en granulomas calcificados, pudiendo reactivarse la infección cuando la inmunidad disminuye. Un animal con su sistema inmune en óptimas condiciones, debería sufrir una infección subclínica, pero esto también esta en relación con el número de esporas inhaladas. En caso de desarrollarse la enfermedad, los síntomas clínicos incluyen fiebre, tos no productiva, dolor torácico pleurítico, pérdida de peso, malestar y mialgias. Los síntomas suelen resolverse espontáneamente. El examen físico frecuentemente no revela alteraciones, pero en algunos casos se pueden encontrar hepatoesplenomegalia, adenopatía, eritema nodoso y/o multiforme y artritis. Se puede diagnosticar mediante test serológicos como ELISA, FC y PCR y lo más indicado es el aislamiento y cultivo del mismo (Davidson, 2007; Laniado-Laborin, 2007; Couto y Nelson 2010).

Para poder diferenciar esta enfermedad con Coccidioidomicosis es necesario aislar el agente, ya que comparten los síntomas principales, como ser los respiratorios, pérdida de peso y artritis (Barr y Bowman, 2007; Laniado-Laborin, 2007).

Neumonía Bacteriana

Puede ser producida por una variedad de bacterias, pero dentro de las más comunes se encuentran *Pasteurella* spp, *Klebsiella* spp, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp, *Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp y *Bordetella bronchiseptica*. Los organismos anaerobios pueden ser parte de las infecciones mixtas en los animales con neumonía por aspiración o con consolidación lobular. Es más frecuente esta patología en animales con inmunosupresión, bronquitis crónica, desnutrición, estrés, endocrinopatías u otras infecciones. Los signos respiratorios incluyen tos, generalmente productiva, secreción nasal mucopurulenta bilateral, intolerancia a la actividad física y aflicción respiratoria. En los gatos la tos no es frecuente. Los signos sistémicos incluyen letargia, anorexia, fiebre y pérdida de peso. El diagnóstico se realiza con análisis clínicos, citología y cultivo de las secreciones respiratorias (o por lavado traqueal). En las placas radiográficas generalmente se observa un patrón alveolar a veces con consolidación pero también pueden verse incremento en los detalles bronquiales e intersticiales (Laniado-Laborin, 2007; Couto y Nelson, 2010).

En el caso de esta enfermedad, es fundamental diferenciarla con Coccidiodomicosis, ya que ambas cursan con signos clínicos respiratorios, pero la neumonía bacteriana si no es tratada de forma precisa y rápida, puede llevar a la muerte del animal en poco tiempo.

Neoplasias Pulmonares

Los tumores pulmonares primarios se presentan con más frecuencia en animales de edad avanzada, con una media de 10 años, afectan por igual a ambos sexos y parece existir una mayor predisposición en las razas de pastoreo. También se han descrito factores predisponentes ambientales, como el humo del tabaco. La gran mayoría de los tumores son malignos, siendo el tipo más común el adenocarcinoma. Estos tumores metastizan con facilidad por vía hematógica y linfática, principalmente a linfonódulos bronquiales y mediastínicos, aunque también pueden hacerlo a otros lugares como miocardio, pericardio y localizaciones extra torácicas (huesos, órganos abdominales, etc) (Gutierrez et al, 2007).

Aunque hay un porcentaje importante de pacientes en los que se diagnostica esta patología antes de que aparezcan signos clínicos, cuando éstos se presentan se observa tos no productiva, disnea, taquipnea, letargia, anorexia, hemoptisis, hinchazón o deformidad de extremidades, vómitos, cianosis, etc. Los signos pueden deberse al propio tumor o ser el resultado de un síndrome paraneoplásico, de los cuales el más común es la osteopatía hipertrófica, presente en un 3 a 15% de los casos de tumores pulmonares primarios. El mejor

método de diagnóstico es la radiografía torácica, con al menos dos proyecciones, el aspecto que suelen presentar es el de una masa única y bien delimitada. La punción ecoguiada de la masa es útil en el 85 % de los casos, aunque el diagnóstico definitivo se realiza a través de una biopsia (Perez y Carrasco, 2000; Gutierrez et al, 2007).

La incidencia de metástasis pulmonares en los pequeños animales es muy alta. Los tumores primarios que más frecuentemente metastizan a pulmón son el osteosarcoma, el hemangiosarcoma, el melanoma, los tumores mamarios y diferentes carcinomas (tiroides, tonsila, páncreas) (Perez y Carrasco, 2000). Se describen tres patrones radiográficos para las metástasis pulmonares (Ettinger y Feldman, 2007; Couto y Nelson, 2010):

1. Masas o nódulos bien definidos múltiples: generalmente proceden de tumores conjuntivos que metastizan por vía sanguínea. Generalmente, se observan varias masas grandes y nódulos de diferente tamaño más pequeños.
2. Neoplasia miliar: aparecen múltiples nódulos de pequeño tamaño; suele ser el patrón característico de tumores epiteliales que se diseminan por vía linfática.
3. Patrón intersticial difuso: más frecuente en linfosarcomas multicéntricos con afectación pulmonar y en adenocarcinomas anaplásicos mamarios.

Sobre todo en el diagnóstico radiológico 1 y 3 y en algunos signos clínicos respiratorios (disnea, taquipnea y tos), hay que considerar las neoplasias dentro de los diferenciales de Coccidioidomicosis (Graupmann-Kuzma et al, 2008).

Osteomielitis Bacteriana

Es la infección del hueso y de la cavidad medular, que puede producirse por vía hematógena o por contaminación de una herida, fractura expuesta o complicación quirúrgica. Es producido por bacterias, principalmente *Staphylococcus* spp, *Streptococcus* spp, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. Los síntomas clínicos en el cuadro agudo son fiebre, inapetencia, apatía, pérdida de peso y una gran inflamación local y muy dolorosa y en el cuadro crónico se presentan abscesos con múltiples trayectos fistulosos, adenopatía regional, atrofia muscular y fibrosis. En el cuadro agudo puede observarse en las radiografías un fenómeno de lisis del hueso con áreas de esclerosis alrededor, y en el cuadro crónico, además de la lisis se observa dentro del hueso afectado un fragmento óseo aislado (secuestrado) del resto del

hueso, junto con una reacción del periostio (Ettinger y Feldman, 2007; Couto y Nelson, 2010).

A la hora de observar una Rx ósea de un animal con sospecha de Coccidioidomicosis, siempre hay que diferenciarla de una osteomielitis bacteriana, ya que ambas comparten signos radiológicos (Ettinger y Feldman, 2007; Couto y Nelson, 2010).

TRATAMIENTO

En el tratamiento de la Coccidioidomicosis se ha utilizado anfotericina B y azoles (ketoconazol, itraconazol o fluconazol) en monoterapia, en combinación, o en sucesión, es decir, utilizando uno primero y otro después. Se recomienda tratar como mínimo durante 4 a 6 meses después de la curación clínica y más de 1 año si se trata de enfermedad diseminada, hasta la reducción o resolución de los hallazgos serológicos positivos ya que las recidivas aparecen a menudo y se desconoce si la superación de la enfermedad en perros y gatos da lugar a una inmunidad de por vida, como se cree que sucede en el hombre (Ettinger y Feldman, 2007).

El ketoconazol es el fármaco de elección, en una dosis de 5-10 mg/kg por vía oral; es común que cause inapetencia, vómitos, diarrea, pérdida de peso y aumento de actividad de las enzimas hepáticas en algunos perros y gatos. Estos efectos se ven disminuidos con el uso de otros azoles como por ejemplo el itraconazol, especialmente en animales con toxicidad inducida por ketoconazol ya que es mejor tolerado, aunque en pocas ocasiones, puede producir vasculitis que lleva a esterilidad o lesiones supurativas y ulcerativas en piel. El fluconazol se utiliza en animales que han sufrido la diseminación al sistema nervioso y padecen meningoencefalitis (Couto, 2010).

La anfotericina B está reservada para utilizarse en pacientes con formas agudas graves, complicadas con insuficiencia respiratoria, con infecciones coccidioidales que progresaron rápidamente, o si hay una mala respuesta al ketoconazol, en una dosis de 0,25-0,5 mg/kg en caninos y 0,25 mg/kg en felinos, por vía endovenosa, por 4 a 6 meses mínimo. La nefrotoxicidad es el efecto adverso más grave y se manifiesta por azotemia e hipokalemia, requiriendo suplementación con potasio. La anemia normocítica-normocromica también puede ocurrir, pero, al igual que la azotemia, generalmente se resuelve después de suspender la medicación (Laniado-Laborin, 2007). Antes de iniciar la terapia con anfotericina B, la función renal debe evaluarse completamente; el nitrógeno ureico en sangre

(NUS), la creatinina, las proteínas totales y el peso corporal deben ser revisados rutinariamente antes de cada dosis y la terapia debe terminarse si el NUS es > 50 mg/dl, o si la creatinina sérica es > 3 mg/dl, o si hay otros signos clínicos de toxicidad sistémica como depresión, anorexia o vómitos. La administración de 5 ml/kg de solución fisiológica (cloruro de sodio) al 0,9% antes y después del tratamiento con anfotericina B, o la administración lenta (1 a 5 horas) diluida con dextrosa al 5%, puede disminuir la incidencia de nefrotoxicidad en perros (Graupmann-Kuzma et al, 2008).

La resección pulmonar está indicada en casos de hemoptisis severa o de cavidades que se rompen o que aumentan de tamaño durante el tratamiento; también se indica en los empiemas, fístulas broncopleurales persistentes, o en pulmones con enfermedad restrictiva-fibrosa severa por enfermedad residual. El riesgo de enfermedad pulmonar crónica después de la cirugía se debe tener en cuenta, ya que los riesgos de complicaciones y recaídas son frecuentes después de la resección (Moroyoqui y Figueroa, 2008).

PRONÓSTICO

La probabilidad de recuperación completa después del tratamiento de un animal infectado depende de la gravedad de la enfermedad y del grado de diseminación. Los animales con infección pulmonar solamente, tienen el mejor pronóstico para la recuperación, mientras que la recuperación completa es poco común en animales con diseminación ósea multifocal (Graupmann-Kuzma et al, 2008; Couto y Nelson, 2010).

CONCLUSIÓN

La coccidiomicosis, enfermedad que afecta tanto al hombre como a los animales debe ser reconocida tanto, en su etapa primaria con compromiso pulmonar como, en su fase diseminada con afectación de huesos y articulaciones principalmente. De acuerdo a la bibliografía consultada, no se han encontrado avances en cuanto a la rapidez y efectividad de nuevos métodos diagnósticos ni incorporación en los últimos 15 años de nuevas drogas al tratamiento. Las investigaciones que se están realizando en ese sentido en medicina humana, son recientes y su eficacia aún no ha sido demostrada en animales

BIBLIOGRAFÍA

- ACHA P., SZYFRES B.1992. **Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales.** Paltex OPS Pub. Cient.; 503(114): 229-236.
- AJITHDOSS D., TRAINOR K.; SNYDER C., BRIDGES I., LANGOHR M., KIUPEL B. 2011. **Coccidioidomycosis Presenting as a Heart Base Mass in Two Dogs.** J. Comp. Path.
- BARR S.C., BOWMAN D.D. 2007. **Enfermedades infecciosas y parasitología en caninos y felinos.** 1ª ed. Ed. Inter-Medica S.A.I.C.I., Buenos Aires, Argentina.
- BUTKIEWICZ C.D., SHUBITZ L.F., DIAL S.M. 2005. **Risk factors associated with Coccidioides infection in dogs.** JAVMA.; 226 (11):1851-1854.
- CANTEROS CE., TORANZO A., IBARRA-CAMOU B., DAVID V. 2010. **La Coccidioidomycosis en Argentina, 1892-2009.** Revista Argentina de microbiología. 42: 261-268.
- CASTAÑÓN OLIVARES R., AROCH CALDERÓN A., BAZÁN MORA E., CÓRDOBA MARTÍNEZ E. 2004. **Coccidioidomycosis y su escaso conocimiento en nuestro país.** Rev Fac Med. UNAM.
- CASTAÑÓN OLIVARES R. 2015. Departamento de Micología y Microbiología. Fac Med.UNAM.
<http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/micologia/coccidomycosis.html>
- CHRETIEN F O., LORTHOLARY I., KANSAU S., NEUVILLE F., GRAY F., DROMER E. 2002. **Pathogenesis of Cerebral Cryptococcus neoformans Infection after Fungemia.** The Journal of Infectious Diseases; 186:522–30.
- COUTO C.G., NELSON R.W. 2010. **Medicina Interna de Pequeños Animales.** 4ª ed. Ed. Elsevier, Barcelona, España. P 1353-1354.
- DAVIDSON A.P. 2007. En: ETTINGER S.J y FELDMAN E.C. 2007. **Tratado de Medicina Interna Veterinaria.** 6º ed. Ed. Elsevier Saunders, S.A. España.
- GRAUPMANN-KUZMA A., VALENTINE B., SHUBITZ L., DIAL S., WATROUS B., TORNQUIST S. 2008. **Coccidioidomycosis in Dogs and Cats. A Review.** J am Anim Hosp Assoc. 44:226-235.
- GREENE C.E. 2008. **Enfermedades infecciosas del perro y el gato.** 3ª ed. Vol. 1. Ed. Inter-Medica S.A.I.C.I., Buenos Aires, Argentina.
- GUTIERREZ, D., MELENDEZ A., MONTENEGRO I. 2007. **Tumores Pulmonares Primarios en el Perro: A Propósito de Dos Casos Clínicos.** Rev. Complutense de Cs Vet.
- HEINRITZ C.K., GILSON S.D., SODERSTROM M.J., ROBERTSON T.A., GORMAN S.C., BOSTON R.C. 2005. **Subtotal pericardectomy and epicardial excision for**

treatment of coccidioidomycosis-induced effusive-constrictive pericarditis in dogs: 17 cases (1999–2003). Journal of the American Veterinary Medical Association. 227:3, 435-440.

LANIADO-LABORIN, R. 2006. **Coccidioidomycosis. Más que una enfermedad regional.** Rev. Inst. Nac. Enf. Resp. Mex.

LANIADO-LABORIN, R. 2007. **Coccidioidomycosis and other endemic mycoses in Mexico.** Rev Iberoam Micol 2007; 24: 249-258.

MOROYOQUI NAVARRO L.A., FIGUEROA SAUCEDA S.R. **Coccidiomycosis.** 2008. Med Int Mex. 24(2):125-41.

NEGRONI, R. 2011. **Historia del descubrimiento de la Coccidioidomycosis.** Rev. Argentina de Dermatol.

ORTIZ V., LARES F., LUNA P., REYNA J., MUNGUIA J., IBARRA J. 2015. **Estudios anatómico patológicos, serológicos e histopatológicos de perros positivos a Coccidioidomycosis infectados naturalmente.** Abanico Veterinario. 5(1):13-25.

PEREZ J., CARRASCO L. 2000. **Diagnostico histopatológico de micosis en patología veterinaria.** Rev Iberoam Micol. 17: 18-22.

REZUSTA, A., J. GIL, M. RUBIO y M. REVILLO. 2007. **Micosis Importadas.** Rev del Hospital Universitario Miguel Servet y Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. 3:1-15.

RUBENSOHN, M. y S. STACK. 2003. **Coccidioidomycosis in a dog.** Can Vet J. 44 (2) 159-60.

SHUBITZ, L.E., BUTKIEWICZ C.D. DIAL S.M., LINDAN C.P. 2005. **Incidence of coccidioides infection among dogs residing in a region in which the organism is endemic.** J Am Vet Med Assoc. 226 (11):1846-50.

SHUBITZ, L.F. y S.M. DIAL. 2005. **Coccidioidomycosis: A Diagnostic Challenge.** Topic in Companiun Animal Medicine.

SMITH M.A., ANDERSON A.E., KOSTROFF K. **An unusual case of coccidioidomycosis.** J Clin Microbiol 1994; 32: 1063-4.

YUILL, C. 2010. **Valley Fever in Dogs.** Rev infectious Disease, Medical Conditions.