



# Coccidioidomicosis: Serie de casos

Luis Enrique Herrera,<sup>1</sup> Valeria Gómez,<sup>2</sup> Jaime E Morales Blanhir<sup>3</sup>

**RESUMEN.** La coccidioidomicosis se presenta en los habitantes del desierto del Suroeste de Estados Unidos desde hace varias décadas. Sin embargo, en los últimos años el número de casos se ha incrementado. En este artículo presentamos una serie de casos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán» (INCMNSZ) y una revisión amplia de la enfermedad. Se identificaron 7 casos de coccidioidomicosis en el INCMNSZ (4 hombres y 3 mujeres, rango de edad de 19 a 65 años de edad) del año 1983 al 2006, mediante un estudio retrospectivo y comparativo. Dos de los enfermos residieron en zona endémica para coccidioidomicosis. Cinco de los 7 pacientes eran inmunocompetentes, de éstos uno presentó western Blot para VIH positivo, otro DM2 y hepatopatía crónica por VHC. Las manifestaciones clínicas iniciales fueron tos y/o fiebre en todos los pacientes. Cuatro de ellos presentaron afectación únicamente pulmonar; 3 pacientes presentaron coccidioidomicosis diseminada. A pesar de que a cada caso se le administró el tratamiento de elección, la evolución no fue favorable en más de la mitad de los casos. Se reportaron 3 defunciones, 1 paciente fue egresado por máximo beneficio con malas condiciones clínicas el egreso y se desconoce su desenlace final. Uno más de los casos no acudió a seguimiento regular (sus condiciones clínicas al egreso eran favorables) y únicamente 2 de ellos presentaron excelente respuesta al tratamiento, aún a pesar de que padecieron enfermedad diseminada y en ambos casos se presentó recaída de la enfermedad.

Contrario a las estadísticas, en el INCMNSZ se han presentado más pacientes inmunocompetentes (5) que inmunodeficientes (2) con coccidioidomicosis.

**Palabras clave:** Coccidioidomycosis, coccidioidomycosis pulmonar, coccidioidomycosis diseminada, inmunocompetentes, inmunodeficientes.

**ABSTRACT.** Coccidioidomycosis has affected people who live in the Southwestern desert of the United States for several years. However, in the last years the number of cases has increased dramatically. In this article, we present an extensive review of the disease and a series of cases in the INCMNSZ. We identified 7 cases of coccidioidomycosis in the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ) (4 men and 3 women, ages from 19 to 65 years old) from 1983 to 2006, within a retrospective and comparative study. Two cases lived in an endemic zone for coccidioidomycosis. Five of the 7 patients were immunocompetent. Those considered immunosuppressed one had positive western Blot assay for VIH, and the other one had DM2 and chronic liver disease because of VHC infection. The initial clinical features were cough and/or fever in all of the patients. Four of the patients had pulmonary disease, the other 3 patients had disseminated coccidioidomycosis none was immunocompromised. The outcome in most of the cases was adverse even though the therapy of choice was given in each case. We registered 3 deaths, 1 of the patients was on bad clinical status at discharge and his final outcome is unknown (discharge requested by the family). One case did not come for follow up (although was on good clinical status at discharge) and only 2 of the patients presented excellent response to treatment although they had disseminated disease and both of them had relapsing disease. Contrary to the statistics, in the INCMNSZ there has been more patients with coccidioidomycosis who are immunocompetent (5) than the immunocompromised (2).

**Key words:** Coccidioidomycosis, pulmonary coccidioidomycosis, disseminated coccidioidomycosis, immunocompetent, immunocompromised.

## INTRODUCCIÓN

La coccidioidomicosis lleva más de un siglo en que se conoció, por lo que ahora se tiene bien documentada su etiología y epidemiología. Sin embargo, la enfermedad para muchos permanece como un enigma, y aún en zonas endémicas es subdiagnosticada. Peor aún, en los últimos años el número de casos se ha incrementado, tanto por el creciente número de casos de VIH como por el aumento en la tasa de inmigrantes y las condiciones precarias en las que habitan.<sup>1</sup>

La coccidioidomicosis es una infección causada por la inhalación del hongo dimórfico del género *Coccidioides* (*C. immitis* y *C. posadasii*). Este hongo se encuentra ya

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Escuela de Medicina: Universidad de Guanajuato. Guanajuato, México.

<sup>3</sup> Departamento de Neumología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

### Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Luis Enrique Herrera. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». Vasco de Quiroga 15. Tlalpan 14000. México D.F.

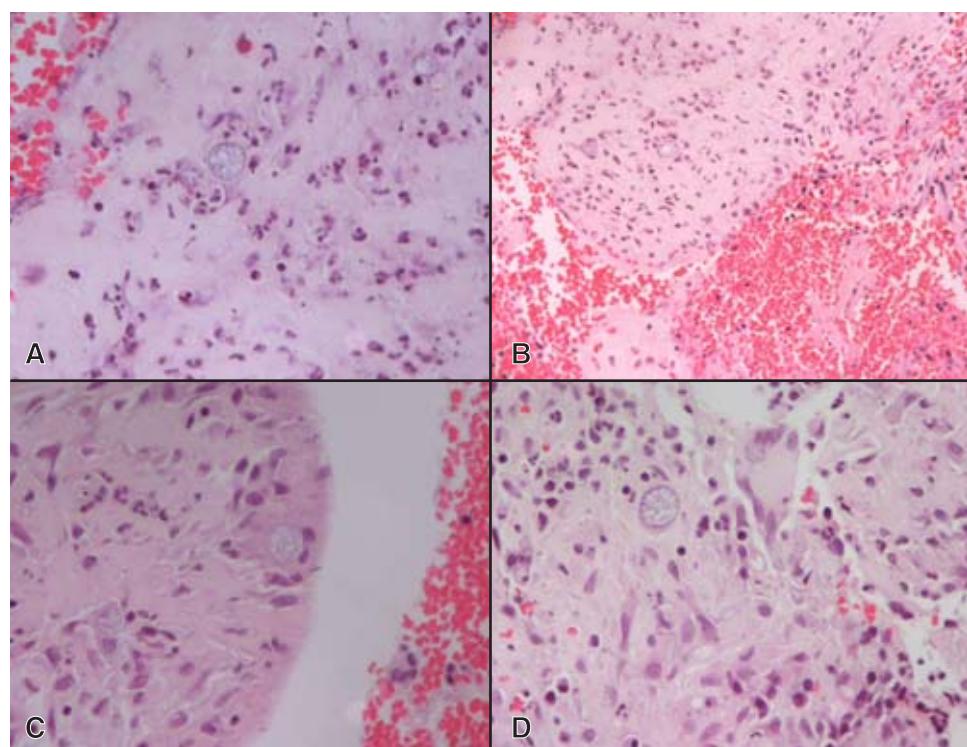
sea en forma de moho veloso de color blanco en la mayoría de los medios de cultivo, o en forma de esférulas sin gemación en los tejidos del huésped o en ciertas condiciones especiales, (*Figura 1 A, B, C, D*). Se reproduce en los tejidos del huésped formando pequeñas endosporas dentro de las esférulas adultas. Cuando se rompen, las endosporas que quedan sueltas aumentan de tamaño, formas esférulas y se repite el ciclo.<sup>2</sup>

La coccidioidomicosis es endémica de regiones desérticas. La mayor parte de los casos se presentan en el Valle de San Joaquín en California, el sur de Arizona, el sur de Nuevo México, el oeste de Texas, y los desiertos del norte de México. También se le encuentra en la costa sureña de California, el sur de Nevada y Utah. En menor medida, se le puede encontrar en Centro y Sudamérica, especialmente en Venezuela.<sup>3</sup>

Se estima que ocurren más de 100,000 infecciones primarias por *Coccidioides* cada año en las áreas endémicas de Estados Unidos. En años recientes, la incidencia se ha incrementado en California y Arizona, lo cual se puede deber parcialmente a la inmigración rápida de personas no expuestas desde áreas no endémicas. Se observan casos agrupados en determinadas zonas entre 10 a 14 días después de que un grupo de individuos predisponentes se haya expuesto al polvo en una zona endémica mientras practica tareas como excavaciones arqueológicas, buscar minerales, participar en maniobras militares o trabajar en la construcción.<sup>4,5</sup>

La infección del hombre y los animales se produce al inhalar las artrosporas del suelo transportadas por el aire. El 60% de las infecciones por *C. immitis* son asintomáticas o indistinguibles de una infección de vías aéreas superiores. En el 40% de los pacientes sintomáticos, las manifestaciones son diversas, desde la afección pulmonar (comúnmente llamada como la «Fiebre del Valle») hasta la enfermedad pulmonar progresiva o diseminación extrapulmonar a piel, hueso, articulaciones, sistema nervioso central y otros. Afortunadamente, la mayoría de los pacientes con enfermedad primaria se recuperan espontáneamente.<sup>6</sup>

Los síntomas de la primoinfección pulmonar consisten en fiebre, tos, dolor torácico, malestar y en ocasiones, reacciones de hipersensibilidad como eritema nodoso, eritema multiforme, eritema tóxico, artralgias, artritis, conjuntivitis o episcleritis. En las radiografías de tórax pueden observarse infiltrados, adenopatías hilares y derrame pleural. En ocasiones, existe ligera eosinofilia. La mejoría comienza espontáneamente después de varios días a 2 semanas de enfermedad y suele acabar con una recuperación completa. Los síntomas de una cavidad crónica de pared fina consisten en tos o hemoptisis se presenta sólo en la mitad de los casos. La coccidioidomicosis pulmonar crónica progresiva produce tos, expectoración, fiebre y pérdida de peso. En ocasiones hay reactivaciones acompañadas de diseminación años más tarde, especialmente si coexiste enfermedad de



**Figura 1.** Diferentes cortes histológicos donde se observa el coccidioidomicosis (1A, 1B, 1C, 1D).

Hodgkin, linfoma no Hodgkin, trasplante renal, síndrome de inmunodeficiencia adquirida o inmunodepresión. Una complicación rara de la coccidioidomicosis es la diseminación fuera del pulmón y ganglios hiliares. Esto ocurre sobre todo en la raza negra, filipinos, indígenas norteamericanos, mexicanos, mujeres embarazadas e inmunodeprimidos. El primer signo de diseminación generalmente aparece durante la primoinfección. En los pacientes con coccidioidomicosis pulmonar primaria debe sospecharse diseminación si aparecen fiebre, malestar, adenopatías hiliares o paratraqueales y elevación de la velocidad de sedimentación globular. Con el tiempo aparecen lesiones en piel, huesos, tejido subcutáneo, meninges y articulaciones. La meningitis crónica aparece como una cefalea de inicio gradual. Lo más frecuente es que los cultivos y frotis de líquido cefalorraquídeo sean negativos. Las lesiones cutáneas son graduales y maculopapulosas, los tejidos blandos y las lesiones óseas contienen pus y pueden originar fistulas. En pacientes con el VIH avanzado, la coccidioidomicosis diseminada progresa rápidamente.<sup>4,6,7</sup>

En regiones donde la incidencia de tuberculosis es alta, pueden coexistir las dos enfermedades. La tuberculosis y la coccidioidomicosis comparten características epidemiológicas, clínicas, radiográficas e histopatológicas, lo que dificulta el diagnóstico correcto donde ambos padecimientos están presentes. Por tanto, en áreas donde ambas enfermedades son endémicas, es prudente realizar los estudios respectivos en cada paciente con características clínicas compatibles. El diagnóstico de una de ellas no excluye la presencia de la otra.<sup>8</sup>

Métodos de diagnóstico son el examen del esputo, orina y pus en busca de *C. immitis* practicando cultivos y preparaciones en fresco, la detección de anticuerpos anti Coccidioides, las pruebas cutáneas y la prueba de fijación del complemento.<sup>4,6</sup>

Existen dos clases de antifúngicos usados comúnmente para la coccidioidomicosis. Por un lado, están los polienos con la anfotericina B y las novedosas fórmulas lipídicas utilizadas para las formas más graves. Por el otro, están los azoles, como el ketoconazol, fluconazol, itraconazol y el voriconazol, este último cada vez más utilizado para las formas más graves de micosis. El tratamiento de la coccidioidomicosis en Latinoamérica generalmente consiste en fluconazol o itraconazol y/o anfotericina B.<sup>9</sup>

Cabe señalar que en cuanto a nuevas modalidades terapéuticas se refiere, hay información incipiente que sugiere la combinación de caspofungina con fluconazol para *C. immitis* como alternativa de tratamiento para aquellos casos que no responden a la anfotericina B (AMB). Además, el complejo lipídico AMB, la dispersión coloidal AMB, el AMB liposomal y el AMB convencional podrían ser el tratamiento de elección tanto para la coccidioido-

misis como para otras micosis sistémicas, gracias a su potente actividad antifúngica y a su baja tendencia de inducir resistencias. Estos tratamientos se reservan especialmente para aquellos pacientes intolerantes a la AMB, en pacientes resistentes a la misma, en enfermos renales o en aquellos que toman medicamentos nefrotóxicos. El voriconazol también podría ser útil en pacientes con coccidioidomicosis refractaria, ya que posee actividad *in vitro* contra *C. immitis* y tiene buena penetración a sistema nervioso central.<sup>11-14</sup>

A pesar de lo anterior, hay que reconocer que, aunque la mayoría de los individuos infectados se sobreponen sin complicaciones, una minoría desafortunada se enfrenta a una enfermedad debilitante que conlleva a la falta de opciones terapéuticas completamente efectivas. Los descubrimientos inmunológicos preventivos mediante vacunas podrían ser la opción en un futuro no muy lejano.<sup>15,16</sup>

## PRESENTACIÓN DE CASOS

Se efectuó un estudio retrospectivo y comparativo para mostrar la experiencia que hay en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) de coccidioidomicosis, ya sea en la forma pulmonar o la diseminada, tanto en pacientes inmunosuprimidos como en inmunocompetentes, del año 1983 al 2006. Se incluyeron datos como edad de presentación de cada caso, género, lugar de origen, visita o permanencia en zona endémica, el tiempo de estancia en dicha zona, las manifestaciones clínicas, el episodio previo (respiratorio), la afectación (pulmonar o diseminada), el tratamiento, la evolución, y la supervivencia al momento de la redacción de éste documento, (*Cuadro 1*).

### CASO 1

Femenino de 65 años de edad, originaria y residente de Hidalgo. Presentó cuadro de 2 meses de evolución caracterizado por tos persistente, seca y luego productiva con expectoración amarillenta, ataque al estado general, pérdida de peso y postración. Fiebre de 1 mes de evolución, primero ocasional y luego cotidiana, de predominio vespertino, con diaforesis y escalofríos; disnea y cianosis. VIH negativo. Afectación a nivel pulmonar únicamente. Evolucionó hacia la mejoría posterior a 21 días de tratamiento, el cual consistió en itraconazol 4.6 g dosis total. Finada, se desconoce la causa.

### CASO 2

Femenino de 43 años de edad. Originaria y residente del DF. Antecedentes de DM2, tuberculosis pulmonar (un año

**Cuadro 1.** Características generales de los casos con coccidioidomicosis.

	Género	Edad al diagnóstico	Método diagnóstico	Estancia en zona endémica	Inmuno supresión	Afección	Evolución
Caso 1	Femenino	65 años		No	No	Pulmonar	Muerte
Caso 2	Femenino	43 años	Histopatología	No	Sí	Pulmonar	Muerte
Caso 3	Femenino	36 años	Histopatología	No	Sí	Pulmonar	Muerte
Caso 4	Masculino	28 años	Serología	No	No	Pulmonar	Vivo
Caso 5	Masculino	27 años	Cultivo LCR	Sí	No	Meníngea	Se desconoce
Caso 6	Masculino	17 años	Cultivo y serología en LCR Cultivo del absceso	No	No	Dermatológica osteomuscular meníngea tejidos blandos	
Caso 7	Masculino	18 años	Serología, cultivo del absceso histopatología	Sí	No	Pulmonar meníngea ocular tejidos blandos	Vivo

antes del diagnóstico de coccidioidomicosis, tratada con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) así como cirrosis hepática por VHC e hipertensión portal hemorrágica, cáncer de ovario tratado quirúrgicamente y sin aparente recidiva. Inició cuadro clínico con tos de predominio matutino con expectoración verde/amarillenta, que se exacerbaba al adoptar posición de decúbito. Se le realizó tomografía axial computarizada de tórax que mostró bronquietasias en lóbulo superior izquierdo, rodeada de imágenes reticulares en parénquima pulmonar adyacente; en el segmento posterior del lóbulo superior derecho se observaron imágenes reticulares adyacentes a la fisura oblicua. Seis días previos a su ingreso, presentó 3 cuadros de hemoptisis (30 a 60 mL). Fue sometida a lobectomía (lóbulo superior izquierdo) por hemoptisis de repetición, el estudio de patología reportó la presencia de coccidioidomicosis pulmonar. Recibió tratamiento a base de AMB, incrementando dosis desde 13.5 mg cada 24 horas hasta 30 mg cada 24 horas, recibió un total de 375.5 mg. Falleció en UTI un mes después del ingreso con los diagnósticos finales de falla orgánica múltiple (SIRA, insuficiencia renal, falla metabólica), asociada a choque séptico.

### CASO 3

Femenina de 36 años de edad. Originaria del D.F. Inició cuadro con ataque al estado general, hiporexia, pérdida de peso, palpitaciones, fiebre y tos seca. En la radiografía de tórax, se observó infiltrado intersticial bilateral con componente micronodular. En agosto del mismo año se agregó tos húmeda e incremento del ataque al estado general. Fue sometida a biopsia pulmonar derecha a cielo abierto, que reportó la presencia de coccidioidomico-

sis. Dos ELISAS para VIH negativos, aunque Western Blot positivo. Afectación pulmonar únicamente. Tratamiento a base de AMB 360 mg como dosis total. Evolucionó rápidamente con deterioro clínico caracterizado por insuficiencia respiratoria, lo cual motivó su fallecimiento un mes después de ingresar.

### CASO 4

Masculino de 28 años de edad, Residente de Reynosa, ingresó al Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) para estudio de fiebre de origen desconocido. Su abordaje incluyó la realización de tomografía axial computarizada de tórax y abdomen, en tórax se encontraron imágenes nodulares de predominio en pulmón izquierdo. En abdomen se documentó trombosis de la esplénica y de mesentérica superior. Se diagnosticó síndrome antifosfolípido primario por títulos de anticuerpos antifosfolípidos elevados, así como hipertensión portal secundaria, con várices esofágicas grandes. Fue sometido a biopsia pulmonar izquierda con reporte de patología de inflamación granulomatosa. Inició Tratamiento antituberculoso, sin embargo persistió febril. Se solicitaron estudios de serología para coccidioidomicosis que evidenciaron títulos altos de IgA. Se diagnosticó coccidioidomicosis pulmonar. Inició tratamiento con AMB, recibió 2 g como dosis total. Evolucionó de forma satisfactoria y fue egresado afebril para seguimiento. Dejó de acudir al Instituto desde el 2002. En su última evaluación se encontró asintomático.

### CASO 5

Masculino de 27 años de edad. Originario de Jalisco. Residente temporal de Oakland USA. Antecedente de viaje

al Valle de San Joaquín. Su cuadro clínico inicial se caracterizó por fiebre, cefalea, síndrome gripal y ataque al estado general. Fue tratado inicialmente con antibióticos intravenosos por la sospecha de meningitis bacteriana ya que presentó en líquido cefalorraquídeo 520 bacterias, hipoglucorraquia e hiperproteinorraquia. Sin embargo sólo mejoró discretamente y después se agregó hiponatremia razón por la cual fue referido al INNSZ. A su llegada al hospital se le encontró con síndrome de neurona motora superior y datos de cráneo hipertensivo por lo que se le colocó válvula de derivación ventrículo peritoneal. La resonancia magnética nuclear reportó aracnoiditis y vasculitis. Se practicó nueva punción lumbar, de cuyo cultivo se aisló coccidioidomycosis immitis, sin evidencia de involucro a algún otro nivel. Se solicitó ELISA para VIH que fue negativo. La evolución inicial posterior al inicio del tratamiento antifúngico intravenoso e intratecal fue adecuada, sin embargo una semana después presentó hemiparesia faciocorporal derecha, así como datos de encefalitis y dilatación ventricular documentada por tomografía axial computarizada. Se revisó la válvula de derivación, no se encontró obstrucción. Continuó con deterioro clínico sobre todo en el aspecto neurológico, los familiares solicitaron el alta voluntaria dos meses después del ingreso. Se le administraron 1,820 mg de AMB parenteral y 0.1 mg intratecal.

## CASO 6

Paciente de 17 años de edad originario de Michoacán, campesino. Inició su padecimiento con fiebre, pérdida de peso, diaforesis nocturna, linfadenomegalías generalizadas, presencia de pápulas eritematosas en región lumbar que progresaron a abscesos. Se le practicó tomografía axial computarizada de columna dorsolumbar, ahí se encontró absceso a nivel del psoas, se practicó punción de dicha colección, el estudio histopatológico y el cultivo fueron positivos para infección por coccidioidomycosis immitis. Su abordaje de estudio incluyó además la realización de punción cisternal para obtención de líquido cefalorraquídeo, cuya prueba de fijación de complemento fue positiva (1:256). Se le diagnosticó coccidioidomycosis generalizada, ya que además del compromiso de tejidos blandos y del sistema nervioso central tenía afectación dermatológica, por pústula en párpado superior izquierdo. El absceso en psoas fue drenado en 3 ocasiones. En su primer internamiento se le administraron 3 g de AMB y fue egresado con tratamiento vía oral a base de fluconazol (300 mg/día). Diez meses después tuvo recaída ya que presentó absceso en región escapular derecha que fue drenado quirúrgicamente, recibió de nuevo AMB (se le administró 1.5 g dosis total) y egresó con fluconazol vía oral 300 mg/d. Durante su seguimiento no

se presentó otra recaída, dejó de acudir al INNSZ en 1996, en su última consulta se encontró asintomático.

## CASO 7

Masculino de 18 años, originario del estado de México, campesino, inmigrante, trabajó en el campo cerca de Sacramento California. Su cuadro clínico inició con fiebre, tos productiva, fiebre cotidiana, ataque al estado general, recibió tratamiento médico no especificado, sin mejoría, fue hospitalizado en México DF, donde se documentó coccidioidomycosis pulmonar con confirmación histopatológica de material obtenido por broncoscopia, así como por serología. Recibió tratamiento con anfotericina IV, fue egresado con tratamiento a base de itraconazol. Cuatro meses después presentó cefalea intensa, además de parestesias inicialmente de brazo derecho, con posterior involucro a pierna ipsilateral, así como brazo y pierna izquierda, que progresó hasta la cuadriparexia. Ingresó al INNSZ donde se documentó por estudios de imagen aracnoiditis, así como imágenes granulomatosas a nivel de puente y médula espinal torácica. Se confirmó también involucro ocular (coccidioidoma en ojo izquierdo) y de tejidos blandos por absceso en psoas derecho, el cual fue puncionado, con confirmación histopatológica y microbiológica de infección por coccidioidomycosis (cultivo del absceso). Recibió tratamiento con AMB, así fluconazol vía oral a dosis altas (800 mg/d) y esteroides. Su evolución clínica fue adecuada con recuperación de la fuerza y movilidad en las cuatro extremidades, aunque con debilidad muscular 3/5 residual en brazo derecho. Fue egresado con fluconazol vía oral (800 mg/d), actualmente en seguimiento por consulta externa.

## DISCUSIÓN

Revisões previas han sugerido que la coccidioidomycosis diseminada ocurre casi exclusivamente en pacientes inmunocomprometidos. Además, se ha sugerido que la mayoría de los pacientes con enfermedad primaria se recupera espontáneamente y la diseminación extrapulmonar aparece únicamente en el 4 a 5% de los casos clínicamente aparentes, siendo más común en hombres y a edades avanzadas. La diseminación milia es un signo de enfermedad grave, donde la mayoría de los pacientes progresan a falla respiratoria. La forma más peligrosa de la enfermedad es la afectación meníngea, que ocurre en cerca de 0.15% a 0.75% de los casos extrapulmonares de coccidioidomycosis.<sup>17-30</sup>

Evidentemente, los datos que arroja el estudio no son estadísticamente significativos. Sin embargo, contrario a la tendencia que nos muestran las estadísticas generales, la información que se presenta en este estudio

plantea que en el INCMNSZ ha sido mayor el número de pacientes inmunocompetentes que el de inmunodeficientes que han presentado coccidioidomicosis. Asimismo, aunque es mayor el número de pacientes con afectación únicamente a nivel pulmonar, 4 de 7 pacientes presentaron la forma diseminada, siendo la coccidioidomicosis meníngea la segunda en orden de frecuencia después de la forma pulmonar (de los tres pacientes con afectación meníngea, dos de ellos con afectación muscular, uno con afectación ocular y otro con afectación dermatológica).<sup>31-36</sup>

Es muy similar el manejo que se dio en todos los casos, ya que en cuatro pacientes se administró monoterapia con AMB, uno de ellos recibió itraconazol, y a dos de ellos se les dio tratamiento combinado que consistió en AMB más fluconazol. A pesar de que a cada caso se le administró el tratamiento de elección, la evolución no fue la esperada en más de la mitad de los casos.<sup>37-54</sup>

Un dato que llama la atención es que en sólo 2 de los 7 casos presentados se contó con el antecedente de permanencia en zona endémica para coccidioidomicosis (Sur de California), mientras que el resto de los pacientes provenían de sitios sin alta prevalencia conocida de la enfermedad. El INCMNSZ es un centro de referencia nacional para pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA, sin embargo en sólo un paciente se encontró asociación entre coccidioidomicosis y VIH, contrario a lo que se reporta en la literatura mundial.<sup>55-73</sup>

## REFERENCIAS

1. Hector RF, Laniado-Laborin R. Coccidioidomycosis – A fungal disease of the Americas. *Plos Med* 2005; 2(1): e2.
2. Stevens DA. Coccidioidomycosis. *N Engl J Med* 1995; 332 (16): 1077-1082.
3. Pappagianis D. Epidemiology of coccidioidomycosis. *Curr Top Med Mycol* 1988; 2: 199-238.
4. Galgiani JN. Coccidioidomycosis: A regional disease of national importance. Rethinking our approaches to its control. *Ann Intern Med* 1999; 130: 293-300.
5. Ampel NM, Mosely DG, England B, Vertz PD, Komatsu K, et al. Coccidioidomycosis in Arizona: Increase in incidence from 1990 to 1995. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1528-1530.
6. Kirkland TN, Fierer J. Coccidioidomycosis: A reemerging infectious disease. *Emerging Infectious Diseases*. 1996; 2: 3.
7. Fish DG, Ampel NM, Galgiani JN, Dols CL, Kelly PC, Johnson CH, et al. Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection-a review of 77 patients. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69: 384-91.
8. Castañeda-Godoy R, Laniado-Laborín R. Coexistencia de tuberculosis y coccidioidomicosis. Presentación de dos casos clínicos. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2002; 15: 98-101.
9. 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.
10. Arsura EL, Kilgore WB. Miliary Coccidioidomycosis in the Immunocompetent. *Chest* 2000; 117: 404-409.
11. Park DW, Sohn JW, Cheong HJ, Kim WJ, Kim MJ, Kim JH, Shin C. Combination therapy of disseminated coccidioidomycosis with caspofungin and fluconazole. *BMC Infectious Diseases* 2006; 6: 26.
12. González GM, Tijerina R, Najvar LK, Bocanegra R, Rinaldi MG, Graybill JR. Efficacies of amphotericin B (AMB) Lipid complex, AMB colloidal dispersion, liposomal AMB, and conventional AMB in treatment of murine coccidioidomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(6): 2140-2143.
13. Proia LA, Tenorio AR. Successful use of voriconazole for treatment of coccidioides meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(6): 2341.
14. Cortez KJ, Walsh TJ, Bennett JE. Successful treatment of coccidioidal meningitis with voriconazole. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1619-1622.
15. Deresinski SC. Coccidioidomycosis: efficacy of new agents and future prospects. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14(6): 693-696.
16. Cole GT, Xue JM, Okeke CN, Tarcha EJ, Basrur V, et al. A vaccine against coccidioidomycosis is justified and attainable. *Med Mycol* 2004; 42: 189-216.
17. 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.
18. Chiller TM, Galgiani JN, Stevens DA. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17(I): 41-57, VIII.
19. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2005; 41(9): 1217-1223.
20. Sun SH, Huppert M. A cytological study of morphogenesis in *Coccidioides immitis*. *Sabouraudia* 1976; 14: 185-198.
21. Weiden MA, Saubolle MA. *The histopathology of coccidioidomycosis*. Einstein HE, Catanzaro C, editors. Washington D.C: National Foundation for Infectious Disease; 1996: 12-17.
22. Smith CE. Diagnosis of pulmonary coccidioidal infections. *Calif Med* 1951; 75: 385-391.
23. Cox, RA. Coccidioidomycosis. In: Murphy JW, Friedman H, Bendinelli M, , editors. *Fungal infections and immune responses*. New York: Plenum Press; 1993: 173-211.
24. Pappagianis D, Lindsay S, Beall S, Williams P. Ethnic background and the clinical course of coccidioidomycosis. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 959-961.
25. Cole GT, Sun SH. Arthroconidium-spherule-endospore transformation in *Coccidioides immitis*. In: Szaniszlo PJ, Harris L, editors. *Fungal dimorphism: with emphasis on fungi pathogenic for humans*. New York: Plenum, 1985: 281-333.
26. Converse JL. Effect of surface active agents on endosporulation of *Coccidioides immitis* in a chemically defined medium. *J Bacteriol* 1957; 74: 106-7.

27. Maddy KT. The geographic distribution of *Coccidioides immitis* and possible ecologic implications. *Ariz Med* 1958; 15: 178-88.
28. Smith CE, Beard RR, Rosenberger HG, Whiting EG. Effect of season and dust control on coccidioidomycosis. *JAMA* 1946; 132: 833-8.
29. Pappagianis D, Einstein H. Tempest from Tehachapi takes toll or Coccidioides conveyed aloft and afar. *West J Med* 1978; 129: 527-30.
30. Smith CE, Beard RR, Saito MT. Pathogenesis of coccidioidomycosis with special reference to pulmonary cavitation. *Ann Intern Med* 1948; 29: 623-55.
31. Macías L, et al. Coccidioidomycosis diseminada con infección pulmonar, ganglionar y meníngea. Caso con hallazgos post mortem. *Rev Med Hosp Gen (Mex)* 2004; 67: 88-93.
32. Holley K, Muldoon M, Tasker S. *Coccidioides immitis* osteomyelitis: A case series review. *Orthopedics* 2002; 25: 827-831. 831-832.
33. Smith CE. Epidemiology of acute coccidioidomycosis with erythema nodosum («San Joaquin» or «Valley Fever»). *Am J Public Health* 1940; 30: 600-11.
34. Williams PL, Sable DL, Mendez P, Smyth LT. Symptomatic coccidioidomycosis following a severe natural dust storm-an outbreak at the Naval Air Station, Lemoore, Calif. *Chest* 1979; 76: 566-70.
35. Jinadu BA. Valley Fever Task Force report on the control of *Coccidioides immitis*. Bakersfield, CA: Kern County Health Department, 1995.
36. Rutala PJ, Smith JW. Coccidioidomycosis in potentially compromised hosts: the effect of immunosuppressive therapy in dissemination. *Am J Med Sci* 1978; 275: 283-95.
37. Harrison WR, Merbs CF, Leathers CR. Evidence of coccidioidomycosis in the skeleton of an ancient Arizona Indian. *J Infect Dis* 1991; 164: 436-7.
38. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, Johnson RH, Williams PL. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis. *Ann Intern Med* 2000; 133: 676-686.
39. Dewsnap DH, Galgiani JN, Graybill R, Diaz M, Rendon A, Cloud GA, Stevens DA. Is it ever safe to stop azole therapy for *Coccidioides immitis* meningitis? *Ann Intern Med* 1996; 124: 305-310.
40. Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003; 36:30-637.
41. Li RK, Ciblak MA, Nordoff N, Pasarell L, Warnock DW, McGinnis MR. *In vitro* activities of voriconazole, itraconazole, and amphotericin B against *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, and *Histoplasma capsulatum*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1734-1736.
42. Prabhu RM, Bonnell M, Currier BL, Orenstein R. Successful treatment of disseminated nonmeningeal coccidioidomycosis with voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004; 39(7): e74-7.
43. Lutz JE, Clemons KV, Aristizabal BH, Stevens DA. Activity of the triazole SCH 56592 against disseminated murine coccidioidomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(7): 1558-1561.
44. Einstein HE, Johnson RH. Coccidioidomycosis: new aspects of epidemiology and therapy. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 349-54.
45. Cohen IM, Galgiani JN, Potter D, Ogden DA. Coccidioidomycosis in renal replacement therapy. *Arch Intern Med* 1982; 142: 489-94.
46. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, Higgs J, Friedman BA, Larsen RA, et al. Fluconazole therapy for coccidioidal meningitis: the NIAID-Mycoses Study Group. *Ann Intern Med* 1993; 119: 28-35.
47. Tucker RM, Denning DW, Dupont B, Stevens DA. Itraconazole therapy for chronic coccidioidal meningitis. *Ann Intern Med* 1990; 112: 108-12.
48. Catanzaro A, Fierer J, Friedman PJ. Fluconazole in the treatment of persistent coccidioidomycosis. *Chest* 1990; 97: 666-9.
49. Graybill JR, Stevens DA, Galgiani JN, Dismukes WE, Cloud GA, et al. Itraconazole treatment of coccidioidomycosis. *Am J Med* 1990; 89: 282-90.
50. Catanzaro A, Galgiani JN, Levine BE, Sharkey-Mathis PK, Fierer J, Stevens DA, et al. Fluconazole in the treatment of chronic pulmonary and nonmeningeal disseminated coccidioidomycosis. NIAID Mycoses Study Group. *Am J Med* 1995; 98: 249-56.
51. Levine HB, Cobb JM, Smith CE. Immunogenicity of spherule-endospore vaccines of *Coccidioides immitis* for mice. *J Immunol* 1961; 87: 218-27.
52. Pappagianis D, et al. Evaluation of the protective efficacy of the killed *Coccidioides immitis* spherule vaccine in humans. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 656-60.
53. Galgiani JN, Sun SH, Dugger KO, Ampel NM, Grace GC, Harrison J, et al. An arthroconidial spherule antigen of *Coccidioides immitis*: differential expression during *in vitro* fungal development and evidence for humoral response in humans after infection or vaccination. *Infect Immun* 1992; 60: 2627-35.
54. Lecara G, Cox RA, Simpson RB. *Coccidioides immitis* vaccine: potential of an alkali-soluble, water-soluble cell wall antigen. *Infect Immun* 1983; 39: 473-5.
55. Lacy GH, Swatek FE. Soil ecology of *Coccidioides immitis* at Amerindian middens in California. *Appl Microbiol* 1974; 27: 379-88.
56. López-Márquez A, Hernández-Avendaño V, Durán-Padilla MA, Navidad-Cervera F, Chávez-Fisher MC, Koenig GL, White TJ, Taylor JW. Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. nov., previously recognized as the non-California population of *Coccidioides immitis*. *Mycologia* 2002; 94: 73-84.
57. Maddy K. *Proceedings of the symposium on coccidioidomycosis*. Washington (D.C.): United States Public Health Service. Ecologic factors possibly relating to the geographic distribution of *Coccidioides immitis*. 1957: 158-160.
58. Castañón-Olivares LR, Aroch-Calderón A, Bazán-Mora E, Córdova-Martínez E. Coccidioidomycosis y su escaso conocimiento en nuestro país. *Rev Fac Med Univ Nac Autón Mex* 2004; 47: 145-148.
59. Laniado-Laborín R, Cárdenas-Moreno RP, Alvarez-Cerro M. Tijuana: zona endémica de infección por *Coccidioides immitis*. *Salud Pública Mex* 1991; 33: 235-239.
60. Smith CE, Beard RR, Whiting EG, Rosenberger HG. Varieties of coccidioidal infection in relation to the epidemiology and control of the diseases. *Am J Public Health*. 1946; 36: 1394-1402.

61. Gonzalez-Benavides J. The panorama of coccidioidomycosis in Nuevo Leon from 1978 to 1988. *Gac Med Mex* 1991; 127: 427-432.
62. Deresinski SC. History of coccidioidomycosis: «dust to dust.» In: Stevens DA, editor. *Coccidioidomycosis*. New York: Plenum, 1980: 1-20.
63. CDC. Coccidioidomycosis following the Northridge earthquake-California, 1994. *MMWR* 1994; 43: 194-5.
64. Johnson WM. Occupational factors in coccidioidomycosis. *J Occup Med* 1981; 23: 367-74.
65. Werner SB, Pappagianis D. Coccidioidomycosis in northern California-an outbreak among archeology students near Red Bluff. *Calif Med* 1973; 119: 16-20.
66. Galgiani JN. Coccidioidomycosis. *West J Med* 1993; 159: 153-71.
67. Pappagianis D. Marked increase in cases of coccidioidomycosis in California: 1991, 1992, and 1993. *Clin Infect Dis* 1994; 19: S14-8.
68. Drutz DJ, Catanzaro A. Coccidioidomycosis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 559-85, 727-71.
69. Hajjeh R, Schneider E, Spiegel R, et al. An outbreak of coccidioidomycosis in Ventura County, California, following the Northridge Earthquake {Abstract no. J185}. Presented at the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Orlando, Florida, October 1994.
70. Singh VR, Smith DK, Lawrence J, et al. Coccidioidomycosis in patients infected with human immunodeficiency virus: review of 91 cases at a single institution. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 563-8.
71. Jones JL, Fleming PL, Ciesielski CA, Hu DJ, Kaplan JE, Ward JW. Coccidioidomycosis among persons with AIDS in the United States. *J Infect Dis* 1995; 171: 961-6.
72. Ampel NM, Dols CL, Galgiani JN. Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection; Results of a prospective study in a coccidioidal endemic area. *Am J Med* 1993; 94: 235-240.
73. Bronnemann DA, Adam RD, Galgiani JN, Habib MP, Peterson EA, Porter B, et al. Coccidioidomycosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1987; 106: 372-9.

