

Características clinicopatológicas y distribución del número de autopsias de pacientes fallecidos por coccidioidomicosis en un hospital de referencia del noreste de México

Ana Laura Calderón-Garcidueñas,^{*,**} Karina Piña-Osuna,^{**} Ana María Leal-Moreno,^{***}
Adriana López-Cárdenas,^{****} Ricardo M. Cerda-Flores^{*}

Recepción versión modificada: 2 de septiembre de 2003

aceptación: 9 de marzo de 2004

Resumen

Objetivos: describir las características clinicopatológicas de un grupo de pacientes con coccidioidomicosis (CM) quienes fallecieron en un hospital de referencia del Noreste de México de 1983-2000; conocer si la frecuencia anual y mensual de fallecimientos se presentó de manera uniforme.

Material y métodos: en el Hospital de Especialidades 25 del IMSS se seleccionó de un total de 4598 autopsias 31 casos con CM. Se analizó el expediente clínico y el protocolo de autopsia. Para la determinación de la distribución del número de fallecimientos por trimestre se utilizó una tabla de contingencia y la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Resultados: de los 31 casos, 10 fueron mujeres y 21 hombres (edad de 4 meses a 60 años). En mujeres, el antecedente más frecuente fue el embarazo (40%) mientras que en hombres lo fueron la insuficiencia renal crónica (38%) y el SIDA (19%). La septicemia, la neumonía y la meningitis fueron las formas de presentación clínica más frecuentes. No se observó variación en la distribución de casos de mortalidad por CM en los 18 años estudiados ni cuando la población se agrupó por trimestres ($p > 0.05$).

Conclusiones: la mortalidad por CM fue del 0.67% y no se observó variación en el número de defunciones por esta causa a través del tiempo. La CM debe incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes de esta área endémica que presentan factores de riesgo como embarazo, insuficiencia renal crónica o SIDA, en especial si cursan con cuadros neumónicos con patrón miliar o septicemia con esplenomegalia

Palabras claves: Coccidioidomicosis, autopsia, México, mortalidad

Summary

Aims: 1. To describe clinical and pathologic characteristics of patients with coccidioidomycosis (CM) who died from 1983-2000 at a hospital in northeastern Mexico, and 2, to know distribution of number of deaths due to CM per year and month. *Methods:* from 4598 autopsies, 31 cases of CM were selected. Clinical chart and autopsy protocols were examined. Distribution of cases was analyzed by contingency table and Kolmogorov-Smirnov tests.

Results: there were 10 women and 21 men (aged 4 months to 60 years). In women, pregnancy was present in 40% of cases. In men, chronic renal failure (CRF) (38%) and AIDS (19%) were the pathologic conditions most frequently observed. Variation in distribution of cases throughout 18 years was not observed ($p > 0.05$).

Conclusions: mortality due to CM was 0.67% and variation in number of deaths was not found. In this endemic area, CM must be included in differential diagnosis of patients with risk factors such as pregnancy, CRF, and AIDS, especially if associated with pneumonia with miliary pattern or septicemia with splenomegaly.

Key words: Coccidioidomycosis, autopsy, Mexico, mortality

^{*}División de Genética, Centro de Investigación Biomédica del Noreste, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Monterrey, Nuevo León, México

^{**}Departamento de Patología, Hospital de Especialidades 25, Centro Médico del Noreste (CMN), IMSS.

^{***}Departamento de Micología, Hospital de Especialidades 25, CMN, IMSS.

^{****}Departamento de Epidemiología, Hospital de Especialidades 25, CMN, IMSS.

Correspondencia y sobretiros: Dra. Ana Laura Calderón Garcidueñas, Av. San José 4823, Col. Cedros, 64 370 Monterrey, Nuevo León. Correo electrónico: acald911@hotmail.com

Introducción

La coccidioidomicosis (CM) es una micosis endémica en algunas regiones de los Estados Unidos (California, Arizona, Nuevo México y Texas), en el Noroeste y Noreste de México y en ciertas áreas en Centroamérica y Sudamérica.¹ Es causada por *Coccidioides immitis* y la mayoría de las infecciones por este hongo en pacientes inmunocompetentes son asintomáticas o producen sólo una infección leve, autolimitada, del tracto respiratorio superior. De hecho, los síntomas se presentan entre 20 y 40% de los infectados por el hongo. De estos individuos, 85% muestra síntomas de tipo influenza. Las infecciones agudas generalmente se resuelven sin tratamiento en el curso de unas semanas o varios meses.² Los mecanismos de defensa celular fallan para erradicar la infección en 5 a 10%, y ésta progresa hacia una enfermedad pulmonar crónica, o se disemina vía hematogena o linfática a piel, huesos, meninges u otros sitios. La condición crónica es más frecuente en diabéticos y pacientes inmunocomprometidos. Las infecciones diseminadas ocurren con mayor frecuencia en hombres, mujeres embarazadas y personas inmunológicamente comprometidas.³

En los estados del Noreste de México, la prevalencia de reactividad a coccidioidina es de 30 a 49%.⁴⁻⁶ A pesar de que la CM es una enfermedad endémica, sólo un pequeño porcentaje de pacientes muere por esta causa. Por ejemplo, en los Estados Unidos, la tasa de mortalidad en 1997 fue de 0.055 defunciones por 100 mil muertes.⁷

Objetivos

Describir las características clínicas, patología previa, utilidad de métodos diagnósticos y hallazgos de autopsia de un grupo de pacientes que murieron en un centro de referencia en el Noreste de México, así como conocer si existía algún grado de variabilidad en la distribución de esta muestra de pacientes en un lapso de 18 años y de acuerdo a periodos trimestrales durante el año.

Materiales y métodos

Se revisaron los archivos de autopsias del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades 25 del Centro Médico del Noreste del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) durante el período de 1983 al 2000. Este hospital es un centro de referencia para pacientes derechohabientes de siete estados: Nuevo León, Coahuila, Tamaulipas, Durango, Chihuahua, Zacatecas y San Luis Potosí, considerados como áreas endémicas de CM.^{4,5} Se incluyeron para estudio los casos con diagnóstico final de CM y protocolo completo de autopsia y expediente clínico.

Los casos en los cuales la CM fue solamente un hallazgo de autopsia sin traducción clínica, fueron descartados. Se estudió el material histológico de autopsia y se determinó el tipo de lesión y la respuesta inflamatoria.

Métodos estadísticos: la información se manejó de la siguiente manera: 1) estadística descriptiva de los factores de riesgo de los pacientes, 2) se utilizó una tabla de contingencia R x C (1000 simulacros) para comparar la distribución del número de pacientes con CM agrupada de acuerdo a los años (1983- 2000) y períodos trimestrales del año y 3) se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov⁸ para determinar la uniformidad numérica de los pacientes encontrados en cuatro trimestres (valor esperado de cada uno de 25%).

Resultados

De 1983 al 2000, se realizaron 4598 autopsias. En 31 casos, se hizo un diagnóstico de CM (0.67%), 21 en hombres y 10 mujeres.

Características Clínicas

Las características clínicas de las 10 mujeres, con margen de edad de cuatro meses a 56 años, se muestran en el cuadro I. La enfermedad se desarrolló durante la gestación o el puerperio en cuatro casos (40%), y la insuficiencia renal crónica destacó como patología de fondo en tres pacientes.

Las características de los 21 hombres se muestran en el cuadro II. El margen de edad fue de 16 meses a 60 años. La insuficiencia renal crónica (IRC) (38%) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (19%) constituyeron las patologías subyacentes más frecuentes. De los ocho pacientes con IRC, solo tres eran postransplantados.

Hallazgos de autopsia

En uno y otro sexos predominaron los casos de enfermedad diseminada. Se documentaron mediante la autopsia cuatro casos (40%) de septicemia en mujeres y 11 (52%) en hombres. En la mayoría del resto de las mujeres, la meningitis y sus complicaciones fueron responsables de las manifestaciones clínicas, mientras que en los hombres predominó el cuadro neumónico.

Los pulmones afectados, tanto en hombres como en mujeres, mostraron numerosos nódulos blanquecinos parenquimatosos de 0.1 a 0.4 cm distribuidos en forma bilateral, que histológicamente correspondieron a granulomas con células gigantes de tipo Langhans y numerosas esférulas del hongo. Estas lesiones mostraban en ocasiones necrosis caseosa central, o bien, microabscesos.

Cuadro I. Casos de coccidioidomicosis en mujeres

Caso	Edad (años)	Residencia	Factores de riesgo	Datos clínicos	Curso clínico	Hallazgos de autopsia
1	27	Tamaulipas	Embarazo 37semanas	Ruptura prematura de membranas, óbito, neumonía, insuficiencia renal	27 días	Septicemia: pulmones, bazo, GL, hígado
2	24	Coahuila	Embarazo 28 semanas	Neumonía, insuficiencia respiratoria	1 mes	Septicemia: pulmones, GL, bazo, meninges, cerebro
3*	23	Coahuila	Posparto	Meningitis, hidrocefalia	4 meses	Aracnoiditis basal
4	22	Coahuila	IRC, EHE	Neumonía, convulsiones	1 mes	Neumonía, meningitis
5*	19	Nuevo León	Ninguno	Meningitis crónica, aracnoiditis basal, hidrocefalia	2 años	Meningitis, ventriculitis, granuloma del IV ventrículo
6	56	Coahuila	DM	Meningitis, convulsiones	17 días	Meningitis, neumonía
7*	56	Coahuila	CA-CU., anemia hemolítica autoinmune	Neumonía, trombosis del seno cavernoso (TSC), meningitis	1 mes	Neumonía, panoftalmitis
8*	4/12	Chihuahua	S. febril materno gestacional	Neumonía, insuficiencia respiratoria	2 meses	Septicemia: bazo, pulmones, GL, suprarrenales
9	43	Nuevo León	DM, IRC, TBP	S. febril, Epixtasis, hemoptisis, IR	24 días	Neumonía y esplenomegalia micótica
10	44	Tamaulipas	HTA,IRC secundaria a síndrome nefrótico	Neumonía	22 días	Septicemia: bazo, hígado, pulmones

Caso: * El diagnóstico de CM se hizo antes de la muerte. Factores de riesgo: IRC: insuficiencia renal crónica, EHE: enfermedad hipertensiva del embarazo, CA-CU: carcinoma cérvico-uterino, DM: diabetes mellitus, TB: tuberculosis pulmonar.

Ocasionalmente se observaron abscesos puros, especialmente en pacientes con SIDA. Además, los pulmones mostraron membranas hialinas intra-alveolares y grados variables de exudación intraalveolar. En casos de septicemia se observaron granulomas en el bazo, hígado, glándula tiroides, suprarrenales y ganglios linfáticos. La esplenomegalia (250-900 g) fue un hallazgo constante en los pacientes con septicemia.

A nivel de sistema nervioso central se observó meningitis con aracnoiditis basal, hidrocefalia secundaria, vasculitis, infartos múltiples, granulomas parenquimatosos y trombosis del seno cavernoso.

Diagnóstico

A todos los pacientes con compromiso pulmonar se les practicó uno o más lavados y cepillados bronquiales para cultivo y citología, y a los afectados con meningitis, se les

realizó al menos un estudio completo de líquido cefalorraquídeo (LCR). Del total de 31 pacientes, en siete (22.58%) se aisló *Coccidioides immitis*. Mediante lavado o cepillado bronquial, de seis mujeres que iniciaron con cuadro neumónico, solo en dos se identificó el agente etiológico, mientras que en hombres en uno de 16. En los casos que clínicamente iniciaron con meningitis, el diagnóstico se estableció en dos de tres mujeres y en los dos casos de hombres. En nuestro hospital no contamos con pruebas serológicas ni de PCR (reacción en cadena de la polimerasa), por lo que no se realizaron.

Análisis estadístico. Con respecto a la distribución del número de fallecimientos de acuerdo a los años y meses, como se observa en el cuadro III, el análisis RxC mostró una uniformidad en su distribución ($G=42.75$, $p=0.976$). En el cuadro IV se observa la distribución de acuerdo a cuatro trimestres del año, no encontrándose diferencias significativas en la uniformidad de la distribución al aplicarse la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($D_{max}=0.4$, $p=0.24$).

Cuadro II. Casos de coccidioidomicosis en hombres

Caso	Edad (años)	Residencia	Factores de riesgo	Datos clínicos	Curso clínico	Hallazgos de autopsia
1	42	Coahuila	DM, IRC hemodiálisis	Neumonía	20 días	Neumonía, absceso pulmonar
2	55	Nuevo León	DM, IRC TB-P tratada	Septicemia**	10 días	Neumonía, septicemia
3	60	Coahuila	DM, IRC	Neumonía	1 mes	Neumonía, septicemia
4	20	Coahuila	IRC	Septicemia**	1 mes	Neumonía
5	30	Nuevo León	IRC, un mes PTR	Neumonía	21 días	Neumonía, septicemia
6	27	Nuevo León	GN, IRC, 2 años PTR	Septicemia**	14 días	Neumonía, septicemia
7	31	Nuevo León	IRC, 6 meses PTR	Neumonía	13 días	Neumonía
8	44	Nuevo León	DM, IRC	Neumonía	14 días	Neumonía, hepatitis
9	33	San Luis Potosí	SIDA	Septicemia**	2 meses	Septicemia, necrosis hepática
10	35	Nuevo León	SIDA	Convulsiones, falla renal aguda	1 mes	Septicemia por CM, TP cerebral
11	32	Nuevo León	SIDA alcoholismo	Diarrea, septicemia	14 días	Septicemia por CM, criptospor.
12	32	Nuevo León	SIDA alcoholismo	Septicemia**	11 días	Septicemia
13	1.6	Coahuila	IC	Septicemia**	1 mes	Septicemia
14	17	Nuevo León	Fibrosis quística	Neumonía	1 mes	Neumonía
15	52	Nuevo León	DM, TB-P tratada 8 años antes	Cefalea, déficit neurológico	1 mes	Vasculitis, infartos cerebrales
16	35	Nuevo León	Hipotiroidismo, TB-G tratada 2 años antes	Neumonía	7 días	Neumonía, septicemia
17	30	Nuevo León	Pancreatitis	Neumonía	1 mes	Neumonía por CM, pancreatitis
18*	27	Coahuila	Expuesto a polvaredas durante excursión	Neumonía	24 días	Neumonía
19*	42	Coahuila	trabajo al aire libre	Meningitis crónica, DVP	4 años	Meningitis, encefalitis
20	28	Nuevo León	Tabaquismo intenso	Septicemia**	2 meses	Septicemia, meningitis
21*	22	Nuevo León	Tabaquismo, alcoholismo	Meningitis	43 días	Meningitis, vasculitis

Caso: * diagnóstico de CM antes de la muerte. Factores de riesgo: DM: diabetes mellitus, IRC: insuficiencia renal crónica, PTR: postransplante renal, GN: glomerulonefritis, TB-P: tuberculosis pulmonar, SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida del adulto, IC: inmunodeficiencia congénita, TB-G: tuberculosis de ganglios linfáticos. Datos clínicos: septicemia**: septicemia con inicio neumónico, DVP derivación ventrículo-peritoneal; Curso clínico: d: días. Hallazgos de autopsia: CM: coccidioidomicosis, TP: toxoplasmosis, criptospor.: criptosporidiosis.

Discusión

En este estudio la mortalidad afectó predominantemente a personas del sexo masculino, con una relación 2:1. Este fenómeno se observa también en otros países; por ejemplo, en Estados Unidos, la tasa de mortalidad por diversas micosis invasiva es más alta en hombres, con una probabilidad tres veces mayor que las mujeres de morir por enfermedad micótica;⁷ en un estudio reciente, descartando los casos de SIDA, la relación hombre: mujer fue de 1.51.⁷

Dado que la mayor parte de las infecciones por CM son asintomáticas,² es difícil conocer la incidencia real de CM en México. La respuesta a coccidioidina en adultos proporciona una idea de la prevalencia de la infección que es de casi 50% en las zonas endémicas de nuestro país.^{5,6} En relación a casos sintomáticos, un estudio de 10 años en el estado de Nuevo León reportó 150 casos nuevos de CM.⁹ Por otro lado, el registro de mortalidad captura únicamente aquellos casos en los cuales el agente etiológico se identifica antes de la muerte, lo cual no siempre sucede; de hecho, en este estudio el diagnóstico etiológico premortem se realizó solo en siete casos (22%); lo que refleja una gran falla en los procedimientos de diagnóstico de laboratorio de las micosis. En Nuevo León, el registro oficial de mortalidad documentó 11

casos de CM (seis hombres, cinco mujeres) en el periodo de 1998 al 2001.¹⁰

Existen factores de riesgo para que la infección por CM se disemine. Entre éstos se encuentran la edad menor de dos años, el embarazo, y la inmunosupresión.¹¹ En nuestra serie, el periodo gestacional fue el factor de riesgo más frecuente observado en las pacientes. Las infecciones fúngicas graves son relativamente poco frecuente en el embarazo.¹² Se sabe que el crecimiento y la liberación de endosporas de *Coccidioides immitis* se estimula en forma directa por los niveles de estrógenos y progesterona en mujeres embarazadas;^{13,14} esta estimulación junto con la depresión de la inmunidad celular que ocurre durante la gestación, explicaría, al menos en parte, el mecanismo de diseminación en el embarazo.¹⁵

En este estudio, la IRC fue la condición previa más frecuente en hombres, seguida por el SIDA. Este hallazgo es interesante, pues si bien el estado de inmunosupresión asociado con la terapia postransplante se ha considerado como factor de riesgo para CM diseminada,¹⁶ la insuficiencia renal por sí sola, sin terapia inmunosupresora paralela, no se menciona en la literatura como factor de riesgo. La incidencia de CM postransplante en áreas de alta endemia es variable. La Universidad de Arizona en Tucson, reportó de 1970 a 1979 una incidencia anual de 5% en el primer año postransplante, misma que descendió

Cuadro III. Distribución anual y mensual de casos de coccidioidomicosis

Año	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	Total	Número autopsias
1983	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	284
1984	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	307
1985	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	309
1986	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	2	257
1987	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	233
1988	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	247
1989	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	267
1990	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	309
1991	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	295
1992	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	316
1993	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	300
1994	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	300
1995	1	0	0	0	0	2	1	0	0	0	1	0	5	287
1996	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	3	239
1997	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	179
1998	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2	169
1999	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	175
2000	0	0	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0	4	133
Totales	1	3	4	5	3	2	5	1	0	3	4	0	31	4598

Análisis RxC (G= 42.75, p= 0.976).

Cuadro IV. Distribución de casos de coccidioidomicosis por trimestres en un lapso de 18 años

Coccidioidomicosis	enero- marzo	abril- junio	julio- septiembre	octubre- diciembre
Casos por trimestre	8	10	6	7
Observado	25.81 %	32.26%	19.35%	22.58%
Esperado	25.00%	25.00%	25.00%	25.00%

La prueba de Kolmogorov- Smirnov mostró una $D_{max} = 0.4$, $p = 0.24$.

a 2-3% en los años dos a cinco postransplante.¹⁶ En nuestro país no contamos con estudios al respecto.

Todos los pacientes con SIDA tuvieron septicemia por CM, que fue la causa directa de muerte. Debido a la terapia antirretroviral, han disminuido considerablemente las infecciones micóticas, no obstante, los pacientes VIH + infectados por CM desarrollan neumonía, especialmente cuando la cuenta de linfocitos CD4+ es menor de 250/ μ l, como en los pacientes en este estudio.¹⁷

En relación con los hallazgos de autopsia en todos los pacientes estudiados, aún los que presentaron exclusivamente neumonía, se observaron numerosos granulomas pulmonares. Por tanto, es importante considerar a la CM en el diagnóstico diferencial en pacientes con factores de riesgo que habitan en áreas endémicas y con un patrón radiográfico miliar de afectación pulmonar.¹⁸ La esplenomegalia fue un hallazgo constante en pacientes con septicemia. Este dato puede ser de utilidad cuando se evalúa el contexto clínico en el diagnóstico diferencial. Histológicamente, la CM mostró el mismo espectro de lesiones que la tuberculosis,¹⁹ pero en todos los casos se observaron abundantes esférulas con endosporas.

Coccidioides immitis crece bien en la mayoría de los medios usados en los laboratorios clínicos de microbiología y puede ser detectado a los cinco días del sembrado;²⁰ sin embargo, el diagnóstico de CM antes de la muerte, se realizó en un bajo porcentaje; los resultados negativos del lavado o cepillado bronquial no deben considerarse como definitivos en los casos con patrón miliar pulmonar y debe valorarse la biopsia pulmonar para diagnóstico, especialmente si no se dispone de otro tipo de pruebas.^{21,22} Los estudios serológicos son de gran valor para el diagnóstico, sin embargo no siempre se dispone de estos recursos.

Con respecto a la distribución del número de fallecimientos por CM en el presente estudio, no se observó variabilidad cuando la información se agrupó por año y por trimestre. Estos resultados apoyan que la enfermedad presenta una mortalidad relativamente constante en esta área endémica.

En conclusión, este estudio muestra un patrón uniforme de mortalidad por CM en un lapso de 18 años. Por otro

lado, el embarazo en las mujeres, y la IRC, así como el SIDA en hombres fueron las principales condiciones de los pacientes que fallecieron por CM.

Referencias

1. **Stevens DA.** *Coccidioides immitis*. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editores. Principles and practice of infectious diseases, 4a ed. New York: Churchill-Livingstone;1995. pp. 2365-2375.
2. **Ampel NM, Wieden MA, Galgiani JN.** Coccidioidomycosis: clinical update. Rev Infect Dis 1989;11:897-911.
3. **Yorgin PD.** Coccidioidomycosis in adolescents with lupus nephritis. Pediatr Nephrol 2001;16:77-81.
4. **González Ochoa A.** La importancia médica de la coccidioidomycosis en la frontera entre México y Estados Unidos de América. Salud Publica Mex 1968;10:319-326.
5. **González Ochoa A.** Las micosis pulmonares en México y Centro América. Aspectos epidemiológicos. Invest Salud Publica Mex 1969;29:179-196.
6. **Velasco-Rodríguez VM, Martínez-Ordaz VA, Padua y Gabriel A, Lazo Saenz JG, Cicero-Sabido R.** Usefulness of the coccidioidin skin test in patients with diabetes mellitus in an endemic zone. Invest Clin 2001;53:223-227.
7. **McNeil M, Nash S, Hajjeh R, Phelan M, Conn L, Plikaytis B, Warnock D.** Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. Clin Infect Dis 2001;33:641-647.
8. <http://faculty.vassar.edu/lowry/VassarStats.html>
9. **González-Benavides J.** Panorama de la coccidioidomycosis en Nuevo León 1978 a 1988. Gac Med Mex 1991;127:427-431.
10. Registro de Mortalidad. Departamento de Salud Estatal. Secretaria de Salud y Asistencia, Estado de Nuevo León, México, 1998-2001.
11. **Nicolle A, Evans N, Asgari N, Hahne S, Johnson E.** Public Health Dispatch: Coccidioidomycosis among persons attending the World Championship of Model Airplane Flying- Kern County, California, October 2001. MMWR 2001;50:1106-1107.
12. **le S, Rubio ER, Alper B, Szerlip HM.** Respiratory complications of pregnancy. Obstet Gynecol Surv 2002;57:39-46.
13. **Powell BL, Drutz DJ, Huppert M, Sun SH.** Relationship of progesterone and estradiol-binding proteins in *Coccidioides immitis* to coccidioidal dissemination in pregnancy. Infect Immun 1983;40:478-485.
14. **Drutz DJ, Huppert M.** Coccidioidomycosis: factors affecting the host-parasite interaction. J Infect Dis 1983;147:372-390.
15. **Caldwell JW, Ansuru EL, Kilgore WB, Garcia AL, Reddy V, Johnson RH.** Coccidioidomycosis in pregnancy during an epidemic in California. Obstet Gynecol 2000;95:236-239.
16. **Blair J, Logan J.** Coccidioidomycosis in solid organ transplantation. Clin Infect Dis 2001;33:1536-1544.
17. **Haddad N, Powderly W.** The changing face of mycosis in patients with HIV/AIDS. AIDS Reader 2001;11:365-378.
18. **Arsura EL, Kilgore NB.** Miliary coccidioidomycosis in the immunocompetent. Chest 2000;117:404-409.
19. **Samuelson J, Von Lichtenberg F.** Enfermedades infecciosas. En: Cotran R, Robbins editores. Patología estructural y funcional. Madrid, España: McGraw-Hill-Interamericana;1998. pp. 364-365.
20. **Pappagianis D.** Serologic studies in coccidioidomycosis. Semin Respir Infect 2001;16:242-250.
21. **Raab SS, Silverman JF, Zimmerman KG.** Fine-needle aspiration biopsy of pulmonary coccidioidomycosis, spectrum of cytologic findings in 73 patients. Am J Clin Pathol 1993;99:582-587.
22. **Austin Vaz, Pineda-Roman, Tomás A, Carlson R.** Coccidioidomycosis: an update. <http://www.hosprract.com/issues/1998/09/vaz.htm/>