

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**



**Evaluación de la reactividad a la coccidioidina en comunidades del
municipio de Nentón, Huehuetenango**

Gloria del Carmen Barneond Flores

Randy Fernando Gómez Moller

QUÍMICOS BIÓLOGOS

Guatemala, Noviembre 2018

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**



**Evaluación de la reactividad a la coccidioidina en comunidades del municipio de
Nentón, Huehuetenango**

Seminario de Investigación

Presentado por

**Gloria del Carmen Barneond Flores
Randy Fernando Gómez Moller**

**Para optar al título de
QUÍMICOS BIÓLOGOS**

Guatemala, Noviembre de 2018

JUNTA DIRECTIVA

Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda	Decano
M.A. Elsa Julieta Salazar Meléndez de Ariaza	Secretaria
MSc. Miriam Carolina Guzmán Quilo	Vocal I
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Byron Enrique Pérez Díaz	Vocal IV
Br. Pamela Carolina Ortega Jiménez	Vocal V

AGRADECIMIENTOS

A Dios y María Santísima, por ponernos en el lugar y en el tiempo correcto. Por darnos la capacidad de trabajar para lograr nuestras metas y entrever nuestros sueños. Por las innumerables bendiciones que ha derramado sobre nosotros que nos llevaron a concluir cada una de nuestras metas y a culminar con éxito nuestra profesión.

A nuestros padres, por su amor, esfuerzo, sacrificio y apoyo incondicional. Por estar siempre presentes y luchar conjuntamente a nuestro lado, este triunfo también es de ustedes.

A nuestros hermanos, por ser esos pilares que nos inyectan el querer ser mejor cada día. Por su amor incondicional y por ser nuestros amigos y compañeros. Elementos importantes para nuestro desarrollo y crecimiento.

A nuestros asesores, Lic. Osberth Morales y Licda. Heidi Logemann por orientarnos, no solo en nuestro trabajo de graduación, sino también a lo largo de nuestra formación profesional. Demostrándonos que se debe y puede equilibrar la calidad humana con la calidad profesional.

A la USAC, nuestra Alma Mater, por brindarnos los conocimientos y enseñanzas necesarias para nuestra formación académica. Por cada uno de sus educadores que compartieron sus conocimientos y consejos. Así como por la conciencia social adquirida, las amistades cosechadas, las experiencias vividas y porque nos hiciste sentir dignos y orgullosos de ser san carlistas.

A la Universidad Autónoma de México (UNAM), por brindarnos su apoyo a lo largo de esta investigación.

ÍNDICE

I. RESUMEN.....	1
II. ÁMBITO DE LA INVESTIGACION.....	2
III. ANTECEDENTES.....	3
A. Definición.....	3
B. Historia.....	3
C. Etiología.....	4
D. Ecología.....	5
E. Distribución.....	6
F. Epidemiología.....	7
G. Manifestaciones clínicas.....	8
1. Coccidioidomicosis primaria pulmonar	8
2. Coccidioidomicosis cutánea.....	9
3. Coccidioidomicosis residual.....	10
4. Coccidioidomicosis progresiva.....	10
5. Coccidioidomicosis diseminada	11
H. Diagnóstico.....	11
1. Examen directo.....	12
2. Cultivo.....	12
3. Hematología.....	13
4. Respuesta Inmune al hongo.....	13
5. Histopatología.....	14
6. Pruebas inmunológicas.....	15
6.1 Intradermorreacción (IDR).....	15
6.2 Inmunodifusión.....	17
I. Tratamiento.....	17
J. Estudios realizados con reacción intradérmica a la coccidioidina en Guatemala.....	18
K. Descripción del área de estudio.....	19
1. Nentón.....	19

IV. JUSTIFICACIÓN.....	21
V. OBJETIVOS.....	22
VI. MATERIALES Y METODOS.....	23
A. Universo.....	23
B. Muestra.....	23
C. Medios.....	23
1. Recursos Humanos.....	23
2. Recursos materiales.....	24
3. Recursos institucionales.....	24
4. Diseño de investigación.....	24
5. Procedimiento.....	25
VII. RESULTADOS.....	26
VIII. DISCUSIÓN.....	29
IX. CONCLUSIONES.....	33
X. RECOMENDACIONES.....	34
XI. REFERENCIAS.....	35
XII. ANEXOS.....	41

I. RESUMEN

La coccidioidomicosis es una micosis sistémica endémica de las zonas áridas y semi áridas del continente americano y es ocasionada por dos especies dimórficas: *C. immitis* y *C. posadasii*. En Guatemala se determinó que el área endémica de coccidiomicosis se encuentra en el Valle del Motagua, un área semidesértica, donde las elevaciones van desde los 450m y con vegetación xerofítica, que según el sistema de clasificación basado en zonas de vida, se encuentra ubicada en el Monte Espinoso Subtropical y el Bosque Seco Subtropical. Sin embargo, en el departamento de Huehuetenango, existe un área que presenta características similares al Valle del Motagua, (Bosque Seco Subtropical) y aún no ha sido estudiada para determinar si es un área endémica de coccidioidomicosis. Por tal razón, en este seminario se realizó una evaluación exploratoria con coccidioidina en 273 personas del municipio de Nentón (comunidades Canquintic, Subajasum, Chacaj, y La Trinidad), Huehuetenango, para determinar si en esta región también existe reacción positiva a dicha prueba. El porcentaje de retorno fue de 59.34, debido a que solamente fue posible obtener la lectura de la prueba en 162 personas, lo cual representó el 2.88% de la población total de las comunidades estudiadas.

El porcentaje de positividad a la prueba fue de 12.34% (n=162), por lo que se sugiere investigar a la población de Nentón para establecer la reactividad a la coccidioidina en un número mayor de personas en dicha área, así como evaluar muestras de suelo con el fin de aislar *C. posadasii* e investigar a pacientes a los que se les haya diagnosticado tuberculosis con pruebas de laboratorio negativas, para descartar coccidioidomicosis, con el fin de evidenciar la posibilidad de que dicha área pueda ser endémica a dicha enfermedad.

II. ÁMBITO DE LA INVESTIGACION

Con el propósito de estudiar un área del país que presenta características similares al Valle del Motagua y aún no ha sido explorada para evidenciar la presencia de coccidioidomicosis, esta investigación realizó un trabajo exploratorio en el que se evaluó la reacción intradérmica a la coccidioidina, en habitantes de las comunidades Canquinctic, Subajasum, Chacaj y La Trinidad del municipio de Nentón, Huehuetenango. La prueba consistió en la aplicación de 0.1 ml de antígeno de *C. immitis* vía intradérmica con lectura a las 48 horas y se considero como positiva si hay presencia de eritema e induración igual o mayor a 5 mm.

Lo anterior se realizó como parte de la actualización epidemiológica de la Coccidioididomicosis en zonas áridas o semiáridas del país y forma parte del proyecto Macro, Micosis endémicas de Guatemala, que se ejecuta en el Departamento de Microbiología, de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de san Carlos de Guatemala.

III. ANTECEDENTES

A. Definición

La coccidioidomicosis, conocida también como enfermedad de Posadas, enfermedad de Wernicke, enfermedad de Posadas-Wernicke, fiebre del desierto, enfermedad del Valle de San Joaquín, granuloma coccidioidal y reumatismo del desierto (Conant, Smith, Baker y Callaway, 1972).

Es una micosis sistémica endémica de las zonas áridas y semi áridas del continente americano, causada por dos especies dimórficas del género *Coccidioides*: *C. immitis* y *C. posadasii*. Estos hongos geófilos, desarrollan en la tierra la forma micelial, infectan al humano por vía inhalatoria y en los tejidos se muestra como esférulas con endosporas (Fisher, Koenig, White & Taylor, 2002; Negroni, 2008).

Se presenta una gran variedad de manifestaciones clínicas, las cuales se clasifican de la siguiente forma: coccidioidomicosis primaria pulmonar, coccidioidomicosis cutánea y coccidioidomicosis residual, coccidioidomicosis progresiva y coccidioidomicosis diseminada (Fisher, et al., 2002; Negroni, 2008).

B. Historia

La coccidioidomicosis fue descrita por primera vez en Argentina por Posadas y Wernicke en 1892 (Lewis, Hoper, Wilson & Pumkett, 1958). En 1894, Gilhrist y Rixford reportaron un nuevo caso en California, Estados Unidos de Norte América, procedente del Valle de San Joaquín (Bonifaz, Araiza, Simental y Ponce 2010).

En el mismo año, Stiles clasificó el agente etiológico como un protozoario de la clase sporozoa y lo denominó *Coccidioides immitis* (Lewis, et al., 1958). En 1900, Ophuls y Moffitt reportaron el tercer caso y propusieron que el agente etiológico era un hongo dimórfico y lograron desarrollar la enfermedad en animales (Franco, Barrueta, Mejía y

Zambrano, 1986). Ophuls, en 1905, propuso el ciclo de vida del hongo (Lewis, et al., 1958). En 1908, Lutz describió la coccidioidomicosis en el Brasil (Lutz, 1967). En 1915, Dickson identificó y describió la enfermedad respiratoria (Franco, et al., 1986).

En 1932, Stewart y Meyer aislaron el hongo de la naturaleza (Bonifaz, et al., 2010). Cicero en 1932 y Madrid en 1948, detectaron los primeros casos en México. En Centroamérica, el primer caso en humanos fue descrito por Castro y Trejos en 1950, en una paciente proveniente de Honduras (Mayorga & Espinoza, 1970).

En Guatemala, el primer caso humano fue descrito por Pérez y Rosal en 1960, en un habitante de Gualán, Zacapa. El segundo caso fue diagnosticado el mismo año, en un soldado que había radicado en Zacapa y en El Progreso (Mayorga, 1967; Mayorga & Espinoza, 1970).

C. Etiología

La coccidioidomicosis es causada por hongos dimórficos *Coccidioides immitis* y *C. posadasii* (anteriormente conocidos como poblaciones "California" y "no California" de *C. immitis*, respectivamente) (Fisher, et al., 2002). Estas dos especies difieren en algunas características fisiológicas como la tolerancia al calor y a la sal, sin embargo, no se han observado diferencias en la patogenicidad (Ampel, 2005).

En la fase micelial o saprofítica, *Coccidioides* presenta hifas septadas que con el tiempo se transforman en artroconidios de paredes gruesas, alternando con células vacías de paredes delgadas y se liberan por un proceso reolítico. Presentan forma de barril y miden de 2.5 a 4.0 x 3.0 a 6.0 μm . Esas características les permiten ser arrastrados fácilmente por el viento y cuando son inhalados por el hombre o inoculados en un animal, se hinchan y se transforman en esférulas multinucleadas en el pulmón. Cuando esas esférulas maduran, el protoplasma se segmenta formando masas multinucleadas. Esta fase se completa con la formación de endosporas. Finalmente, la pared de la esférula se rompe y las esporas se liberan en el tejido. Las endosporas liberadas se transforman nuevamente en esférulas

repetiendo así el ciclo reproductivo de la fase parasitaria (Anexo 1) (Rippon, 1988; De Hoog & Guarro, 1995).

En condiciones de laboratorio, el hongo se desarrolla rápidamente a temperatura ambiente, o bien a 27⁰C en el medio Micosel y produce micelio blanco algodonoso. A medida que este envejece el micelio segmentado se rompe en artroconidios de 2.0 x 4.0 µm de pared gruesa. Estos artroconidios pueden sobrevivir en cultivos almacenados y son sumamente infectivos (Benedek, 1956).

Estudios *in vitro* han demostrado el dimorfismo de *C. immitis*, en medios sintéticos que contienen preparado de leucocitos humanos (polimorfonucleares y mononucleares). En dicho medio los artroconidios se convierten en esférulas, bajo condiciones de temperatura alta (37⁰C) y un alto contenido de CO₂ (Galgiani, Hayden & Payne, 1982).

D. Ecología

El hábitat natural lo constituyen los suelos alcalinos con textura arenosa, ricos en sales minerales como sodio, cloruro, magnesio, potasio y otros. En estos suelos también se ha encontrado una alta cantidad de amonio, lo cual tiene una relación con la producción de ureasa por parte de *Coccidioides*, ya que esta enzima hidroliza la urea, produciendo dióxido de carbono e ión amonio. Esta enzima la expresa el hongo tanto en su fase saprobia como en su fase parasítica (Mirbod-Donovan, Schaller, Hung, Xue, Reichard & Cole, 2006).

Coccidioides spp. Se encuentra en el suelo de regiones con altas temperaturas (26 - 32⁰C en verano) y precipitaciones anuales de 25cm en promedio. Con respecto a la temperatura de crecimiento, se ha observado que ambas especies crecen más rápidamente a 30⁰C, comparado con el crecimiento a 20⁰C, *in vitro*. En estas condiciones, se ha observado que existe una diferencia entre las especies, ya que *C. posadasii* crece más rápidamente a 37⁰C que *C. immitis* (Mirbod-Donovan, et al., 2006).

Este hongo ha demostrado estar mejor equipado para sobrevivir en este ambiente, comparándolo con otros organismos que compiten por el mismo nicho ecológico, debido a que la humedad que requiere es muy baja. *Coccidioides* spp sobrevive a profundidades de 20cm y en general se ausenta de la superficie durante los períodos de tiempo cálido y seco. El micelio puede tolerar sequedad, pero crece después de llover y el hongo puede ser aislado más fácilmente del suelo inmediatamente después de la estación lluviosa. Sin embargo, después de períodos prolongados de sequía, *Coccidioides* spp persiste mientras los organismos competidores mueren en el mismo nicho ecológico (Mirbod-Donovan, et al., 2006).

E. Distribución

La distribución de estos organismos es irregular. Son endémicos en el suroeste de los Estados Unidos de Norte América, que incluye Arizona (donde la incidencia en humanos es particularmente alta), California (Valle de San Joaquín), Nevada, partes de Nuevo México, Texas (oeste de El Paso) y Utah. El área endémica se extiende a México, donde se han encontrado zonas endémicas en los estados de Baja California, Chihuahua, Colima, Nuevo León, San Luis Potosí, Sinaloa, Tamaulipas y Zacatecas. *C. immitis* parece estar restringido a California, pero podría existir en ciertas áreas adyacentes de Baja California (México) y Arizona. *C. posadasii* se encuentra en las regiones de Arizona, Texas en Estados Unidos y en los estados de Sonora, Nuevo León, Coahuila y Baja California en México y en regiones de Centroamérica y Sudamérica. Se desconoce si los hábitats de estos dos organismos se solapan (Bonifaz, et al., 2010).

Los focos de infección se han detectado en los países de América Central y del Sur, entre los que se encuentran Argentina, Colombia (estado de Magdalena), Guatemala (Valle del Motagua, que incluye Zacapa, Teculután, Rio Hondo, Gualán, Puerto Barrios y Bananera), Honduras (Valle de Comayagua), Venezuela (estado de Falco, Lara y Zulia), Paraguay y Brasil (León, 1961; Mayorga, 1967; Gómez, 1991).

F. Epidemiología

Coccidioides se disemina principalmente por el polvo suspendido en el aire que predomina al principio del verano y continúa hasta las primeras lluvias de invierno (Calderone & Cihlar, 2001).

La incidencia de la coccidioidomicosis se limita a las áreas endémicas y varía con la estación del año, agudizándose en los meses de verano y otoño (Bonifaz, et al., 2010).

La región endémica de coccidioidomicosis se encuentra exclusivamente en el continente americano, distribuida de norte a sur. Esta zona corresponde a las regiones cálidas-áridas del sureste de Estados Unidos, noreste de México y diversos focos endémicos en Centro y Suramérica (Laniado-Laborin, 2007).

Se presenta a cualquier edad, en niños y ancianos el pronóstico es más desfavorable, los varones son más susceptibles a la enfermedad que las mujeres en proporción 4:1. La infección depende de la exposición al hongo, por lo que el riesgo de adquirir la enfermedad es más frecuente en actividades y profesiones relacionadas con la excavación del suelo. La raza y el sexo no inciden en la predisposición a la enfermedad, sin embargo, las mujeres embarazadas de cualquier raza, están también predispuestas a la diseminación, con mayor riesgo durante el segundo y tercer trimestre (Castañón, 2008). Al igual que personas de raza negra, asiáticos y filipinos la inmunosupresión es el factor principal que contribuye a la diseminación de la enfermedad (Calderone & Cihlar, 2001).

La mayoría de estudios para describir las áreas endémicas se basan en pruebas de intradermorreacción (IDR), con un antígeno purificado, conocido también como coccidioidina. Una reacción positiva a esta prueba indica contacto previo con el hongo (Gómez, 1991).

G. Manifestaciones clínicas

El espectro clínico de la coccidioidomicosis es amplio y depende del sistema inmunitario del huésped, del tamaño del inóculo, de la virulencia o resistencia del agente etiológico. Alrededor del 60%, transcurren como infecciones asintomáticas (Moroyoqui y Figueroa, 2008).

La presentación clínica típica se caracteriza por la presencia de síntomas generales, tales como fiebre, diaforesis, anorexia, artralgias y respiratorios como tos, expectoración y dolor pleurítico (Laniado-Laborin, 2006).

Las formas clínicas de la coccidioidomicosis son: Coccidioidomicosis primaria pulmonar, Coccidioidomicosis cutánea, Coccidioidomicosis residual, Coccidioidomicosis progresiva y Coccidioidomicosis diseminada (Fisher, et al., 2002).

1. Coccidioidomicosis primaria pulmonar

Se presenta luego de la inhalación de artroconidios, lo que provoca infección en los pulmones. Esta puede ser asintomática o con síntomas tan leves que son irreconocibles. Estos últimos casos son los que se convierten en reactivos a la coccidioidina, ya que no existe enfermedad demostrable (Stevens, 1995). En los casos de infección sintomática, después de la exposición y de un período de incubación de 10 a 16 días, se presentan síntomas similares al resfrío o se presenta enfermedad respiratoria grave. Los pacientes presentan en grado variable, uno o más de los siguientes síntomas y signos: fiebre, dificultad respiratoria, tos y anorexia. En muchos casos se demuestra la presencia de infiltrados y derrames pulmonares presentando eritema nodoso en el 20 % de los casos y es más frecuente en las mujeres. Con frecuencia los cultivos de esputo son positivos y el tejido pulmonar contiene esférulas al observarlo con la tinción de Grocott (Gómez, 1991).

Los casos más leves de coccidioidomicosis pulmonar primaria son autolimitantes y, normalmente, se resuelven en pocas semanas, a pesar de que la fatiga puede persistir por

semanas o meses. Los casos graves pueden poner en riesgo la vida. También se ha registrado una afección que simula el choque septicémico y tiene un alto índice de mortalidad. Para su diagnóstico se dispone ampliamente de pruebas de aglutinación de látex para anticuerpos IgM y son de utilidad cuando resultan positivos (Arenas, 2008).

2. Coccidioidomicosis cutánea

Aunque es muy poco frecuente, la infección se inicia por la penetración del hongo a través de traumatismos cutáneos y se presenta habitualmente en los brazos y piernas. Se inicia entre 15 a 20 días después de la inoculación, con la aparición de un chancro con adenitis que posteriormente desarrolla una lesión nodular gomosa que progresa a una úlcera y luego a una placa verrucosa de costra sanguinolenta. La infección se disemina a lo largo de los vasos linfáticos y puede estar acompañada de linfadenopatía regional. Las lesiones usualmente sanan espontáneamente en pocas semanas si la persona es inmunocompetente (Castañón, 2008; Bonifaz, et al., 2010; Elewski, Hughe, Sobera, 2012).

Se han establecido reglas estrictas para poder describir adecuadamente casos bien documentados de forma cutánea (Wilson, Smith & Plunkett, 1953):

- Ausencia de historia pulmonar antes del apareamiento de la enfermedad.
- Traumatismo previo al apareamiento de la lesión (sitio de inoculación).
- Periodo corto de incubación, entre una y tres semanas luego de la inoculación.
- Lesión relativamente indolora, firmemente indurada con ulceración central, similar a un chancro sifilítico.
- Curación espontánea en un lapso de pocas semanas (a excepción de pacientes inmunológicamente comprometidos).
- Linfangitis y linfadenopatía en la región de drenaje (similar a la encontrada en esporotricosis).
- Resultado positivo a prueba cutánea de coccidioidina, con sensibilidad aumentada.

3. Coccidioidomicosis residual

Se caracteriza por preceder a la Coccidioidomicosis primaria pulmonar. En ésta etapa el paciente no presenta síntomas o son muy leves. El diagnóstico se realiza a través de las placas radiográficas, donde se observan lesiones cavitarias o tumorales encapsuladas y el cultivo de esputo con frecuencia es positivo en sujetos con cavitaciones, pero es negativo en aquellos con nódulos. La presencia de coccidioidomicosis, en un nódulo pulmonar solo puede detectarse mediante biopsia y tinción de Gomori. La prueba de anticuerpos de fijación del complemento (FC) puede ser positiva, pero no en todos los casos, ya que los anticuerpos fijadores de complemento son los últimos en aparecer, pero son los de más importancia en el pronóstico. Es útil también para el diagnóstico, estudios en serie del título de fijación de complemento ya que se emplean para la evaluación del pronóstico. En la infección diseminada los anticuerpos fijadores de complemento se elevan a títulos muy altos y persisten durante toda la fase terminal, hasta la muerte, en caso de enfermedad generalizada (Rytel & Mogab, 1986; Bonifaz, et al., 2010; Brooks, Carroll, Morse, y Mietzner, 2013).

4. Coccidioidomicosis progresiva

Esta variedad clínica siempre es secundaria a un foco primario pulmonar. Es poco frecuente ya que representa el 1% a 2%, sin embargo, es altamente mortal en corto plazo. Depende de la exposición repetida al agente etiológico, al estado inmunológico del huésped, así como a la rapidez con que se administra el tratamiento (Bonifaz, et al., 2010).

En la coccidioidomicosis pulmonar progresiva, los signos clínicos no se resuelven, pero evolucionan a una enfermedad crónica. Pueden observarse lesiones nodulares o cavitarias, enfermedad pulmonar cavitaria con fibrosis o diseminación pulmonar miliar. Aun cuando los pulmones están afectados extensamente, la enfermedad permanece limitada a las vías respiratorias (Bonifaz, et al., 2010). Los factores que predisponen la progresión de la coccidioidomicosis son: debilitamiento moderado, desnutrición, edad avanzada y enfermedad pulmonar crónica. Esta activación y progresión se acompaña de aumento de los

síntomas y enfermedad torácica grave. Suele presentarse diseminación extrapulmonar en un curso pulmonar lento que termina en la muerte. Más o menos en el 84 % de los casos de coccidioidomicosis pulmonar progresiva son mortales y generalmente presentan inmunodepresión. En el 50 % de estos pacientes pueden tener un desenlace fatal por enfermedad pulmonar sin manifestaciones de diseminación a otros órganos (Barker, Jewell, Kroken, & Orbach, 2007).

5. Coccidioidomicosis diseminada

La coccidioidomicosis diseminada se produce en un pequeño porcentaje de casos, y puede desarrollarse en semanas, meses o años después de la infección primaria. Esta forma se debe a diseminación hematógena desde los pulmones hacia los huesos, articulaciones, piel y meninges, exceptuando corazón y aparato digestivo. Normalmente es aguda y puede ser rápidamente letal sin tratamiento, pero también puede progresar más lentamente con períodos de remisión y recurrencia (Rytel & Mogab, 1986).

Un título fijación del complemento (FC) mayor de 1:32 se considera diagnóstico de coccidioidomicosis diseminada. Los pacientes deben someterse a punción lumbar para análisis citoquímico, cultivo y títulos de FC (Conant, et al., 1972).

H. Diagnóstico

La coccidioidomicosis puede diagnosticarse mediante la observación del hongo en secreciones respiratorias, fluido pleural, tejidos o exudados. Rara vez se encuentran en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en casos de meningitis. Las esférulas que contienen endosporas permiten confirmar el diagnóstico, mientras que las esférulas que no las contienen permiten realizar un diagnóstico presuntivo de coccidioidomicosis (Moroyoqui & Figueroa, 2008).

Las características macroscópicas de *Coccidioides* son: colonias blancas, vellosas, secas, ilimitadas. Al envejecer algunas toman tonos pardos (oscuros). Crecen entre 3 a 8

días a temperatura ambiente. Las características microscópicas corresponden a grandes cantidades de artroconidios, separados por una membrana delgada y clara (Moroyoqui & Figueroa, 2008).

Los exámenes de laboratorio incluyen:

1. Examen directo

Las muestras a obtener pueden ser esputo, aspirado bronquial, biopsias, exudados, secreciones, escamas, líquido cefalorraquídeo o pus. Se realizan preparaciones con hidróxido de potasio (KOH) al 20% si es biopsia de un fragmento de tejido, en caso contrario no, y coloraciones histológicas como Gomori, hematoxilina-eosina (HE), ácido periódico de Schiff (PAS), las cuales permiten la tinción de componentes celulares. En el examen microscópico se observan esférulas en diferentes estadios de desarrollo en cuyo interior se desarrollan las endosporas. Las esférulas maduras miden de 10 a 80 μm , con pared refringente y gruesa de hasta 2 μm . Las endosporas miden de 2 a 5 μm (Castañón, 2008; Bonifaz, et al., 2010).

2. Cultivo

Coccidioides crece fácilmente en cualquier medio de cultivo, sin embargo, los habituales son agar Sabouraud y Mycosel. Deben sembrarse en tubos y nunca en cajas de Petri, debido a lo infectante del hongo. Debe realizarse solo en laboratorios especializados, con un nivel de bioseguridad 3, ya que todos los materiales deben ser manipulados utilizando vestimenta y equipo de protección ya que el hongo tiene potencial de ser transmitido por vía respiratoria y que pueden causar infecciones serias y potencialmente letales. El personal debe tener formación específica en el manejo de patógenos y agentes potencialmente letales (Arenas, 2008).

Dado que estos microorganismos no compiten bien con otros hongos o bacterias, las muestras con microbiota mixta deben colocarse tanto en medios selectivos como no selectivos. En general, las colonias se pueden detectar en 4 a 5 días, pero pueden aparecer

incluso a los 16 días, la incubación debe ser a 28 °C. Puede ser difícil reconocer las colonias la primera vez que aparecen, con frecuencia son grises, húmedas y no vellosas, pero rápidamente se recubren con micelio aéreo que pronto ocupa toda la superficie del tubo con agar. Posteriormente se tornan de color blanco o beige, pero pueden desarrollar otros colores a medida que envejecen. Las hifas son hialinas y septadas. Los artroconidios no se encuentran en colonias jóvenes, pero se desarrollan a medida que la colonia envejece y pueden usarse para identificación presuntiva. Tienden a presentar forma de barril, de 2 a 4 µm, con paredes gruesas y con frecuencia poseen múltiples núcleos (Strutton, 2002).

3. Hematología

Las alteraciones hematológicas son poco específicas, pero pueden dar un indicio de una reacción inflamatoria. Se observa elevada velocidad de eritrosedimentación y eosinofilia en etapas tempranas de la infección (Saubolle, 2007).

4. Respuesta Inmune al hongo

La principal diferencia entre la inmunidad celular y la inmunidad humoral son los efectores que en ella intervienen. En la inmunidad celular los mediadores son células, principalmente linfocitos T, en cambio, en la inmunidad humoral son los anticuerpos. Sin embargo cabe destacar que no es posible hablar de estos dos tipos de respuesta inmunitaria de forma totalmente independiente. Las células participan en la iniciación de las respuestas con anticuerpos y los anticuerpos constituyen un nexo imprescindible en algunas reacciones mediadas por células. Células que intervienen:

Linfocitos: células sanguíneas que actúan específicamente contra cada bacteria, virus o agente extraño que detecta.

Linfocitos B: actúan fabricando unas proteínas llamadas anticuerpos.

Linfocitos T: actúan directamente

Macrófagos: son células sanguíneas y tisulares fagocíticas, que actúan destruyendo las bacterias o virus inactivando por los anticuerpos.

La infección con *Coccidioides* se acompaña por la producción de IgM la cual se detecta por análisis de precipitación, por medio de la prueba de precipitación en tubo (TP). Los anticuerpos aparecen en la primera semana de síntomas y permanecen por un par de semanas más, aunque pueden tardar hasta seis meses en negativizarse. Esta prueba comúnmente se conoce como precipitina, debido a la habilidad del anticuerpo de formar un precipitado. La presencia de anticuerpos tipo IgM o IgG en un huésped infectado no indica protección hacia el hongo, sino que manifiesta el nivel de actividad patógena del hongo. Por tal razón, la detección cualitativa de anticuerpos sirve no solo para diagnóstico sino para pronóstico de la infección (Pappagianis & Zimmer, 1990).

5. Histopatología

Debido a la reacción inflamatoria que causa, los cambios tisulares se pueden dividir en iniciales y tardíos. En la fase inicial, se observa una reacción con aumento de polimorfonucleares, mientras que en la fase tardía se notan células granulomatosas. Conforme las endosporas maduran a esférulas, ocurre una reacción granulomatosa predominantemente compuesta por linfocitos, células plasmáticas y células gigantes multinucleadas (Wieden & Saubolle, 1996; Saubolle, 2007).

Es útil en casos que presentan lesiones cutáneas y en ganglios linfáticos. La histopatología muestra epidermis con hiperplasia pseudocarcinomatosa con microabscesos de polimorfonucleares. En la dermis hay formación de granulomas tuberculoides con abundantes células gigantes multinucleadas de tipo Langerhans, células de cuerpo extraño, linfocitos, células plasmáticas y áreas de necrosis acompañadas de polimorfonucleares. La presencia de las estructuras fúngicas se encuentra distribuidas en los granulomas. Las coloraciones de histología utilizadas son Gomori, HE, PAS. (Hood, Kwan, Mihn, Horn, & Smoller, 2002; Bonifaz, et al., 2010).

6. Pruebas inmunológicas

6.1 Intradermorreacción (IDR)

La intradermorreacción se realiza con coccidioidina (de la fase micelial o fase filamentosa del hongo) o esferulina (de la forma esférula/endospora o fase parasitaria). El primero es un antígeno miceliar y el segundo un polisacárido presente en el citoplasma de las esférulas (Arenas, 2008).

Se aplica 0.1ml vía intradérmica y la lectura se realiza a las 48 a 72 horas, la presencia de eritema e induración igual o mayor a 5 mm se considera positivo. Entre el 15% a 20% de los pacientes con enfermedad diseminada, la intradermorreacción es negativa (Castañón, 2008; Bonifaz, et al., 2010).

Esta prueba se ha empleado extensamente en estudios epidemiológicos para determinar la prevalencia de exposición y la presencia de brotes. El uso de la coccidioidina para diagnosticar enfermedad activa ha sido limitado porque ha habido prueba cutánea positiva en pacientes que se han recuperado a partir de enfermedad subclínica y una ausencia de reactividad en muchos pacientes con enfermedad clínica. La prueba es de valor diagnóstico sólo en pacientes con antecedentes de reacción negativa. Una prueba cutánea negativa en un paciente que antes la había tenido positiva, indica anergia acompañada de enfermedad diseminada avanzada (Saubolle, 2007).

Coccidioidina es una prueba sencilla, sensible, y de bajo costo para la evaluación de la respuesta inmune celular en la coccidioidomicosis. La forma de extracto del micelio de este hongo dimórfico, se ha utilizado para detectar infección previa con *Coccidioides* spp. Como un antígeno en pruebas serológicas, es una importante herramienta epidemiológica para los estudios de prevalencia de la enfermedad (Ampel, 2005).

Infortunadamente, las herramientas clínicas más comunes para medir la inmunidad celular al hongo (coccidioidina y esferulina), no están disponibles actualmente para las pruebas cutáneas en los Estados Unidos. La coccidioidina se ha producido comercialmente

en México por un laboratorio de vacunas y reactivos del Gobierno Federal Mexicano (BIRMEX, Laboratorios Biológicos y Reactivos de México, SA de CV). También se ha producido en el Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), pero en este caso, exclusivamente como un antígeno para proyectos de investigación coccidioidomycosis no comerciales. Desde que BIRMEX anunció en 2008 que no producirían más coccidioidina, se decidió llevar un estudio para comparar la coccidioidina de la UNAM con la coccidioidina comercial en su reactividad y seguridad cuando se aplica en los seres humanos (Castañón, et al., 2010).

Los antígenos utilizados en este estudio fueron lotes cocc032 y cocc033 de BIRMEX (cocciBIRMEX) y lote MI-200 de la UNAM (cocciUNAM). La coccidioidina de la UNAM se preparó de acuerdo con las directrices de la Farmacopea de México de la Secretaría de Salud, a partir filtrados de cultivo de medio sintético de Smith después de 3 meses de incubación a temperatura ambiente. Antes de la filtración, se comprobó la morfología de hongos mediante microscopía óptica. Posteriormente, se añadió timerosal a una concentración final de 0,02% a 4°C. La viabilidad fúngica se evaluó después de 1 semana. El filtrado se obtuvo por Millipore (Bedford, MA) de filtración de membrana (Castañón, et al., 2010). Los datos obtenidos apoyaron la conclusión de que la coccidioidina UNAM es un antígeno seguro y fiable que se puede utilizar para la detección de coccidioidomycosis infección pasada o presente en los mamíferos (Castañón, et al., 2010).

Los casos falsos positivos obtenidos con el uso de coccidioidina ocurren cuando se presenta inicialmente una respuesta de hipersensibilidad inmediata a los 30 minutos de la inyección, que generalmente se manifiesta con eritema, no induración y cede a las 18 horas, aunque en ocasiones puede extenderse hasta 24 horas. Lo anterior, en ocasiones se confunde con la respuesta retardada, ocurren reacciones positivas en pacientes que no han estado en contacto con el agente causal (falsos positivos) sin embargo, puede deberse a contaminación del producto, reacción cruzada con tricofitina o quienes hayan padecido esporotricosis o histoplasmosis. También pueden haber casos falsos negativos en pacientes con enfermedad diseminada o grave (Ahmed, 1983).

6.2 Inmunodifusión

Es una técnica que se utiliza para la identificación y cuantificación de cualquiera de las inmunoglobulinas. Se basa en la presencia de un precipitado visible, resultado de la combinación antígeno-anticuerpo en determinadas circunstancias. La difusión doble en gel es una técnica que permite identificar anticuerpos en muestras mezcladas. Consiste en colocar una placa de agar, al cual luego de solidificar se le realizan perforaciones en forma de pocillos a distancia conveniente y en dichas perforaciones se colocan pequeñas cantidades de antígeno-anticuerpo. La difusión en gel es una técnica que implica la evaluación de la reacción de precipitinas en un gel transparente. La inmunoelectrodifusión es una difusión en gel a la que se aplica un campo eléctrico, que acelera la reacción (Saubolle, 2007).

I. Tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento es necesario conocer el sitio de infección, el grado de compromiso y estimar el pronóstico. La presentación clínica tiene un amplio espectro, que va desde casos leves asintomáticos a formas diseminadas graves. La mayoría de los casos de coccidioidomicosis se resuelven en forma espontánea y no requieren tratamiento. En casos leves, benignos y autolimitados, solamente se recomienda reposo y medicamentos para tratar los síntomas, tales como analgésicos, antipiréticos y antitusivos. En casos severos como Coccidioidomicosis progresiva o diseminada se pueden utilizar azoles como voriconazol, fluconazol, itraconazol y ketoconazol, así como anfotericina B. Ocasionalmente, se puede emplear la escisión quirúrgica en casos diseminados o en lesiones cavitarias pulmonares (Arenas, 2008).

La anfotericina B es el antimicótico de elección, sobre todo en los casos diseminados y graves. La dosis empleada es de 0.25 a 0.75 mg/Kg/día, administrada en forma intravenosa en suero. La administración debe realizarse con el paciente hospitalizado, por goteo lento en 5 a 6 horas, en forma diaria, cada dos días o con una frecuencia de cada tres días, dependiendo de la gravedad de la enfermedad. El tratamiento

debe durar de 2 a 3 semanas, aunque se requiere utilizar varias sesiones con periodos de descanso Bonifaz, et al., 2010).

El primer azol oral eficaz en el tratamiento de la coccidioidomicosis fue el ketoconazol. Es útil en los casos de coccidioidomicosis primaria sintomática. La dosis de cómo administrar varía entre 200 – 400 mg/ día, vía oral Bonifaz, et al., 2010). Sin embargo el itraconazol y fluconazol son mucho más efectivos. Aunque el primero ha dado los mejores resultados. La dosis de administración es de 200 a 400 mg/día vía oral y puede reducirse a 100 mg/día, dependiendo de la evolución clínica de cada caso. El fluconazol es particularmente útil en pacientes sintomáticos. La dosis eficaz diaria es de 800 mg/día. Este antifúngico atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que es de utilidad en casos meníngeos. Actualmente se han empezado a utilizar dos triazoles de segunda generación, como el voriconazol y el posaconazol, los cuales han dado buenos resultados en el tratamiento de la coccidioidomicosis. El voriconazol es una droga que se tolera bien sin embargo puede presentar efectos adversos como trastorno reversible de la visión, exantema, fotosensibilidad y elevación reversible de las enzimas hepáticas (Moroyoqui, 2008; Bonifaz, et al., 2010).

J. Estudios realizados con reacción intradérmica a la coccidioidina en Guatemala

En 1967, Mayorga describió el área endémica de coccidioidomicosis en Guatemala, localizada en el Valle del Río Motagua (Zacapa, Teculután, Río Hondo, San Agustín Acasaguastlán y El Progreso) dieron como resultado un 42.4 % de positividad a la prueba. Con este estudio se delimitó el área endémica en el país (Mayorga, & Espinoza, 1970). En 1945, Andrade realizó un estudio en la ciudad capital, en el cual evaluó la reactividad intradérmica con coccidioidina, encontrando que la mitad de los casos positivos provenían de los departamentos de Zacapa y Chiquimula (Andrade, 1945).

Posteriormente, Gómez, en 1991, comunicaron que el porcentaje de positividad en los municipios de Usumatlán, Estanzuela, Teculután, Río Hondo y Zacapa varió entre el 21.6 y 32.41 % (Gómez, 1991). Con estos estudios se determinó que el área endémica de coccidiomycosis en el país, la cual se limita al Valle del Motagua, un área semidesértica,

donde las elevaciones van desde los 450m y con vegetación xerofítica. Según el sistema de clasificación basado en zonas de vida Según Holdridge, esta área se encuentra ubicada en el Monte Espinoso Subtropical y el Bosque Seco Subtropical (Mayorga, 1967).

Se han realizado otros estudios en áreas con suelos, clima, vegetación y topografía similares al Valle del Motagua, entre ellos Sacapulas, Río Blanco, Salamá, San Jerónimo, San Miguel Chicaj y Rabinal (Baja Verapaz), Ciudad de Guatemala y Asunción Mita, encontrándose un porcentaje de positividad entre el 1.7 al 2.3 %. Incluso en Tiquisate, Escuintla, un área no endémica, se encontró un porcentaje de positividad del 6.07% (Mayorga, 1967).

El último estudio que se llevó a cabo sobre la reacción intradérmica a la coccidioidina en Guatemala fue el de Gómez en 1991, desde entonces no se han actualizado datos y tampoco se han reportado casos nuevos.

K. Descripción del área de estudio

1. Nentón

Es un municipio del departamento de Huehuetenango de la región nor-occidente de la República de Guatemala. El municipio de Nentón es el segundo municipio más grande que tiene el departamento de Huehuetenango con una extensión territorial de 787 km². El municipio se localiza a 780 metros sobre el nivel del mar, con una latitud de 15°48'05" del meridiano de Greenwich, cuyas colindancias limítrofes son: al norte con la República de México; al este con San Mateo Ixtatán y San Sebastián Coatán; al sur con San Sebastián Coatán, San Miguel Acatán y Jacaltenango. Los diferentes poblados de Nentón donde se llevó a cabo el estudio fueron: Chacaj (1177 habitantes), La Trinidad (1181), Canquintic (1580) y Subajasum (1689), para un total de 5,627 personas (Municipalidad de Nentón, 2004).

a. Clima

Pertenece a las tierras altas sedimentarias, en los valles de los ríos Nentón y Lagartero y en parte de su territorio la topografía es ondulada, de manera que entre los 500 a los 1,000 metros sobre el nivel del mar, tiene una temperatura media anual de 24 a 30⁰C, cuya precipitación pluvial anual oscila entre los 800 a 1,000 milímetros. A esto hay que agregar que existe un período relativo de sequía durante los meses de diciembre, enero, febrero y marzo (Municipalidad de Nentón, 2004).

b. Bosques

El sistema usado para la clasificación de las zonas de vida es el de Holdridge. De acuerdo a este sistema, Nentón se encuentra comprendido dentro de la zona de bosque seco subtropical cálido y templado. Es por ello que en la parte norte y este del Municipio se encuentra una discreta cantidad de bosques latifoliados (Municipalidad de Nentón, 2004).

c. Suelos

De acuerdo a Simmons, los suelos en Nentón son poco profundos, bien drenados, desarrollados sobre caliza en un clima húmedo seco, el suelo de la superficie tiene una profundidad alrededor de los 20 centímetros, de una arcilla café muy oscura, que es plástica cuando está húmeda y dura cuando está seca, la estructura es granular fina, la reacción es de neutra a ligeramente alcalina, y cuyo pH es de 7.0 a 7.5 (Simmons, 1959).

IV. JUSTIFICACIÓN

La coccidioidomicosis es una micosis sistémica endémica de las zonas áridas del continente americano, ocasionada por dos hongos dimórficos, *C. immitis* y *C. posadasii*, (Fisher, et al., 2002; Negroni, 2008).

En Guatemala, los primeros casos de coccidioidomicosis en humanos fueron informados por Pérez y Rosal en el año 1960, y los estudios epidemiológicos iniciaron en 1945, determinaron que el área endémica de coccidiomicosis en el país se limita a las zonas semiáridas del Valle del Motagua, así como también en Tiquisate, Escuintla, un área no endémica, se encontró un porcentaje de positividad del 6.07%. Sin embargo, desde hace 27 años no se han actualizado los datos epidemiológicos, debido a que ya no se han realizado estudios sobre la reactividad a la coccidioidina.

Los trabajos mencionados anteriormente, han estudiado prácticamente todas las posibles áreas endémicas de coccidioidomicosis en el oriente del país y han transcurrido 22 años desde que fueron realizados. Sin embargo, en el departamento de Huehuetenango, existe un área que presenta características similares al Valle del Motagua, (Bosque Seco Subtropical) y aún no ha sido estudiada para evaluar la posibilidad de que exista coccidioidomicosis en dicho lugar.

Por tal razón, en este seminario se propone realizar una evaluación de la reactividad a la coccidioidina en personas del municipio de Nentón (comunidades Canquintic, Subajasum, Chacaj, y La Trinidad), Huehuetenango, como un estudio exploratorio para determinar si en esta región existe positividad a dicha prueba.

V. OBJETIVOS

A. General

Evaluar la reactividad a la coccidioidina en personas del municipio de Nentón, Huehuetenango, en un área no endémica de coccidioidomicosis.

B. Específico

Establecer el porcentaje de positividad a la prueba intradérmica con coccidioidina en personas del municipio de Nentón, como un estudio exploratorio.

VI. MATERIALES Y METODOS

A. Universo

Todas las personas a partir de cinco años de ambos sexos, que residan en el municipio de Nentón (comunidades Canquintic, Subajasum, Chacaj y La Trinidad) del departamento de Huehuetenango.

B. Muestra

Se calculó una muestra a conveniencia del estudio, tomando como base los datos de la población de Nentón proporcionados por la dirección general de salud de Huehuetenango, se propuso un 4 a 6 % de la población* equivalente a 300 - 400 personas aproximadamente (Daniel, 1985). Finalmente se muestrearon 273 personas lo correspondió a un 4.85 % de la población del municipio de Nentón, aunque al final solo fue posible obtener la lectura de la prueba en 162 casos (2.88%).

C. Medios

1. Recursos Humanos

Estudiantes de la carrera de Química Biológica, quienes son los autores del presente trabajo.

- Br. Gloria del Carmen Barneond Flores
- Br. Randy Fernando Gómez Moller

Asesores

- Licenciado Osberth Morales Esquivel del Servicio de Micología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Licenciada Heidi Logemann, Laboratorio Candelaria, zona 1. Guatemala.

2. Recursos materiales

a) Instrumento de recolección de datos

- consentimiento informado

b) Materiales y reactivos

- Jeringas de 1cc y agujas desechables de 25G
- Alcohol
- algodón
- Coccidioidina proporcionada por el departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional autónoma de México –UNAM-

3. Recursos institucionales

- Departamento de Microbiología de la Universidad Autónoma de México (UNAM).
- Servicio de Micología, Departamento de Microbiología, Escuela de Química Biológica. Edificio T-12, 2º nivel, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

4. Diseño de investigación

Se procedió a enviar las cartas correspondientes a los diferentes centros de salud de Nentón, así como a la Dirección General de salud de Huehuetenango, para poder obtener los respectivos permisos para llevar a cabo el estudio.

Luego se realizó un reconocimiento del área a estudiar en compañía de los representantes de los centros de salud, quienes dieron el acompañamiento para la parte de campo del municipio de Nentón.

Se tomó un 4.85 % de la población y se obtuvo una muestra de 273 personas. (Daniel, 1985; Delgado, 1993; Municipalidad de Nentón, 2004).

5. Procedimiento

a. Prueba intradérmica

- Se inyectó 0.1 ml de coccidioidina (obtenida del departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional autónoma de México –UNAM-) en un tercio superior de la cara anterior del antebrazo usando una aguja de 25 G y una jeringa de 1 ml.
- Se midió con una regla el diámetro de induración a las 48 horas, registrando como positiva toda induración mayor o igual que 5.0 mm (Zaid, 1988).

6. Análisis de los datos

Por ser un estudio descriptivo, los resultados se presentan en tablas que describen la localización geográfica, los datos demográficos y los datos obtenidos con relación a la prueba de coccidioidina.

VII. RESULTADOS

Los datos geográficos de las comunidades trabajadas fueron Canquintic, Chacaj, La Trinidad y Subajasum (Tabla 1). Se aplicaron 273 pruebas de reacción intradérmica con coccidioidina en igual número de personas, sin embargo, solo fue posible obtener la lectura de la prueba en 162 casos, por lo que el porcentaje de retorno fue de 59.34.

Tabla 1. Datos geográficos de las comunidades muestreadas

Comunidad	Latitud	Longitud	Altitud
Chacaj	15°54'35.178"N	91°48'39.498"W	672.70 m
La Trinidad	16°1'14.1"N	91°41'4.218"W	1325.30 m
Canquintic	15°54'2.466"N	91°39'21.618"W	1691.70 m
Subajasum	15°52'55.254"N	91°39'51.778"W	1712.00 m

Dentro de la descripción general de los datos demográficos de la población estudiada resalta que la mayoría de personas evaluadas fueron del sexo femenino 76.54% y masculino 23.46%. En cuanto a la etnia, las personas pertenecientes a la comunidad etnolingüística Chuj representaron el 80.69%. El rango de edades osciló entre los 5 y 70 años, las cuales se clasificaron en 7 grupos, de los cuales, los comprendidos entre 5 a 17 años obtuvo el mayor porcentaje (Tabla 2).

Con respecto a 162 pruebas analizadas para evaluar la reactividad a la coccidioidina, 142 resultaron negativas y 20 fueron positivas, con mayor predominio en el grupo etario de 18 a 29 años. Las personas que reaccionaron positivamente, 50 % pertenecieron al sexo femenino y 50% al masculino (Tabla 3).

Tabla 2. Datos demográficos de la población estudiada (n= 162)

	Femenino (n=124)	%	Masculino (n=38)	%
Comunidad				
Subajasum	56	90.32	6	9.68
Canquintic	37	71.15	15	28.85
Chacaj	17	58.62	12	41.38
La Trinidad	14	73.68	5	26.32
Etnia				
Chuj	117	80.69	28	19.31
Mam	6	66.67	3	33.33
Akateko	1	16.67	5	83.33
Otro	0	0	2	100.00
Edad				
5-17	43	76.79	13	23.21
18-29	27	90.00	3	10.00
30-40	23	88.46	3	11.54
41-50	18	75.00	6	25.00
51-60	8	53.33	7	46.67
61-70	5	55.56	4	44.44
>70	0	0	2	100.00

Tabla 3. Distribución de la reactividad a la coccidioidina por sexo

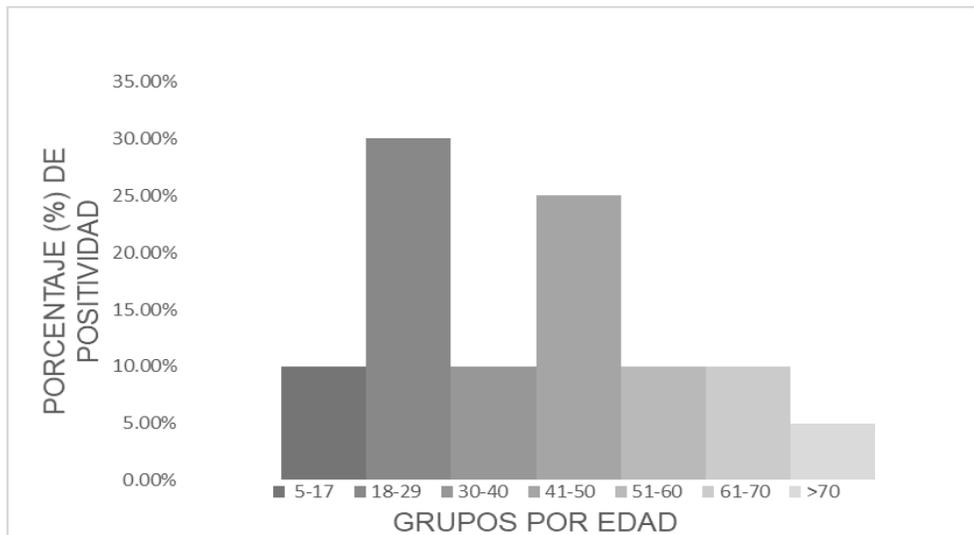
	Positivo	Negativo	Total
Femenino	10 (50%)	114 (80.28%)	20 (12.3%)
Masculino	10 (50%)	28 (19.72%)	142 (87.6%)
Total			162 (100%)

Se observó que el porcentaje de reactividad de mayor predominio por etnia fue Chuj con 65%. En la comunidad Chacaj se encontraron más casos positivos correspondientes a un 45%, seguido se Subajasum con 35%. Asimismo se pudo observar que en las pruebas positivas, el diámetro mínimo de induración fue de 5.0 mm y el máximo de 25 mm ($\bar{x}=1.03 \pm 0.71$) (Tabla 4). Cabe destacar que las personas que dieron positivo a la prueba con coccidioidina no viajaron a lugares endémicos.

Asimismo, el grupo etáreo con mayor diámetro de induración fue el comprendido entre 17 y 29 años, seguido de 41 a 53 años (Gráfica 1).

Tabla 4. Porcentaje de reactividad cutánea a la coccidioidina por etnia, comunidad y tamaño del diámetro de induración

		Frecuencia	%
Etnia	Chuj	13	65.0
	Mam	3	15.0
	Akateka	2	10.0
	Español	2	10.0
	Total	20	100.0
Comunidad	Chacaj	9	45.0
	Subajasum	7	35.0
	Canquintic	3	15.0
	La Trinidad	1	5.0
	Total	20	100.0
Diámetro de induración (mm)	5.0 – 6.0	10	50.0
	7.0 – 9.0	2	10.0
	10.0 – 11.0	4	20.0
	21.0 – 25.0	4	20.0



Gráfica 1. Porcentaje de reactividad a la coccidioidina con respecto a los grupos de edad.

Las barras representan los porcentajes.

VIII. DISCUSIÓN

La coccidioidomicosis es una micosis sistémica endémica de las zonas áridas y semi áridas del continente americano y es ocasionada por dos especies dimórficas del género *Coccidioides*: *C. immitis* y *C. posadasii*. Estos hongos se desarrollan en el suelo en la forma micelial, e infectan al humano principalmente por vía inhalatoria y, en los tejidos, como patógenos dimórficos se transforman en esférulas con endosporas (Fisher, et al., 2002; Negroni, 2008).

Se destaca que la herramienta más utilizada históricamente para investigar la situación epidemiológica de esta micosis ha sido la aplicación intradérmica de esferulina y coccidioidina. Ambos antígenos se obtienen a partir del lisado de las estructuras de la pared celular fúngica y, al ser inoculados por vía intradérmica en individuos previamente infectados por *Coccidioides*, ocasionan una reacción de hipersensibilidad tipo IV mediada por linfocitos T, lo cual refleja la memoria inmunológica en dichos individuos (Baptista-Rosas y Riquelme, 2007). En este trabajo se utilizó coccidioidina donada por el departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional autónoma de México –UNAM–, la cual cuenta con estudios de validación (Castañón-Olivares, et al., 2010).

En Guatemala, los últimos estudios llevados a cabo sobre la evaluación epidemiológica de la Coccidioidomicosis a través de la reacción intradérmica a la coccidioidina fueron llevados a cabo en el año 1991 y, desde entonces no se han actualizado datos sobre la enfermedad (Gómez, 1991).

Como resultados preliminares del estudio se demostró que, efectivamente, el área boscosa seca (bs-S) de Nentón existe positividad a la coccidioidina, por lo que se abre la posibilidad de que pueda ser área endémica más de coccidioidomicosis en el país (Mayorga & Espinza, 1970), debido a la frecuencia de reactividad a la coccidioidina en la población estudiada. La reactividad cutánea a la coccidioidina empieza a ser positiva en Chacaj (45%), seguido de Subajasum (35%), luego decrece hacia Canquintic (15%) y La Trinidad (5%) (rango 5-45%), en tanto el porcentaje de reactividad general fue de 12.34%.

Sin embargo, es necesario realizar más estudios que incluyan un área mayor, así como una cantidad más grande de población del municipio de Nentón, para tener la certeza de la endemidad de Coccidioidomicosis en dicho lugar.

Al respecto, es importante indicar que se hace necesario realizar conjuntamente con la evaluación de la reactividad a la coccidioidina, un estudio retrospectivo que permita conocer datos sobre los viajes realizados por las personas, historia clínica, entre otros, para determinar si existe la posibilidad de que hubieran tenido contacto con el hongo *Coccidioides* sp (Desai et al., 2001; Fernández et al., 2017).

El porcentaje anteriormente indicado (12.34%), es bajo con respecto al último estudio realizado en el año 1991 por Gómez. En dicho estudio, se reportó el porcentaje de una prevalencia de casos en los diferentes municipios de Zacapa que varió entre el 21.6% y 32.41%. Asimismo, es inferior al 42.4% encontrado en Zacapa, Teculután, Río Hondo y Gualán (Zacapa) (Mayorga & Espinoza, 1970) y menor también al 25.5% encontrado en Zacapa y Gualán (Mayorga, 1967).

Es importante mencionar que el área endémica típica en Guatemala se encuentra principalmente en la zona de vida denominada “monte espinoso subtropical” (me-S) según el sistema de clasificación de Holdridge, así como en el “bosque seco subtropical (bs-S), y, esta última rodea a la zona me-S (Mayorga, 1967; Mayorga & Espinoza, 1970). Se indica que tanto Teculután, como Río Hondo y Usumatlán se ubican en la zona de vida me-S, mientras que Gualán (Zacapa), posee zonas de vida tanto de me-S como bs-S (Holdridge, et al., 1971).

Respecto a lo observado en este trabajo es interesante destacar que la comunidad de Chacaj que mostró nueve personas con reactividad positiva a la coccidioidina (45% del total), se ubica precisamente en la zona de vida bs-S y, aunque las otras localidades no están dentro de dicha zona, ejercen actividades agrícolas o comerciales en la zona (bs-S), debido a que la carretera principal la atraviesa de sur a norte.

Por otra parte, también se pudo observar de manera preliminar que el porcentaje de positividad a la coccidioidina mostró valores máximos en el grupo etéreo comprendido entre los 18-29 años. Lo anterior probablemente se debe a las personas con este rango de edad pudieran tener más contacto con el ambiente al realizar trabajos de campo. Lo anterior también fue observado en Zacapa y Gualán (Mayorga, 1967), así como en Teculután y Río Hondo, Zacapa (Mayorga & Espinza, 1970).

En otros países como México, en un estudio realizado en Matamoros, Coahuila, en el año 2001 se encontró 93.0% de casos positivos a la coccidioidina, lo cual es explicable a la luz de que todos los sujetos de estudio fueron residentes del área endémica (Mondragon, et al., 2005). Actualmente, varios investigadores de diversas instituciones de educación superior y del Sistema Nacional de Salud de México han realizado esfuerzos para consolidar un grupo de estudio de esta enfermedad y realizar estudios epidemiológicos a nivel nacional, con especial atención a las principales áreas afectadas en el noroeste de ese país, ya que se considera que la Coccidioidomicosis es la micosis sistémica más importante y representativa del hemisferio norte y en México tiene un papel protagonista (Baptista-Rosas y Riquelme, 2007; Castañón-Olivares, et al., 2010).

Finalmente, es importante mencionar que Mayorga (1967) sugirió que probablemente existían más áreas endémicas de Coccidioidomicosis en Centroamérica por lo que se necesitaban más estudios que confirmaran lo indicado. Asimismo, Mayorga & Espinoza (1970), mencionaron también que existen áreas como Gualán, Zacapa donde el clima y el suelo no es típico del área endémica, sin embargo es posible encontrar reactividad a la coccidioidina cercana al 50%.

Lo anterior puede aplicarse a la recién descubierta zona de reactividad a la coccidioidina descrita en este trabajo, la cual tiene gran posibilidad de ser considerada endémica a la coccidioidomicosis, ya que la reactividad fue superior al 5%. Sin embargo, aún falta aislar al agente causal del medio ambiente y detectar casos clínicos de la enfermedad en dicha área para confirmar que en efecto pueda tratarse de un área endémica (Mayorga & Espinoza, 1970, Gómez , 1991; Baptista-Rosas y Riquelme, 2007).

Asimismo, debido a que han transcurrido 27 años desde el último estudio epidemiológico de la coccidioidomicosis en Guatemala, se deben realizar esfuerzos para obtener un panorama actual de la distribución biogeográfica de *C. posadasii* en el país, debido a que el número de personas infectadas se ha incrementado drásticamente en las últimas décadas, principalmente en pacientes con VIH/SIDA (Nguyen, et al., 2013).

IX. CONCLUSIONES

El porcentaje de positividad a la prueba intradérmica con coccidioidina en personas del municipio de Nentón, fue de 12.34%.

La mayor reactividad cutánea a la coccidioidina se encontró en la aldea Chacaj (45%) y es la que se encuentra más cercana al área bs-S.

X. RECOMENDACIONES

1. Se sugiere investigar más comunidades y un número mayor de personas del municipio de Nentón, para establecer la reactividad a la coccidioidina en un número mayor de personas en dicha área.
2. Evaluar muestras de suelo de dicha área con el fin de aislar *C. posadasii*.
3. Investigar a los pacientes del área a los que se les haya diagnosticado tuberculosis con pruebas de laboratorio negativas, para descartar coccidioidomicosis y otras micosis sistémicas.

XI. REFERENCIAS

- Ahmed, A. & Blose, D. (1983). Delayed-type hypersensitivity skin testing. A review. *American Medical Association*, 119(11), 934-45.
- Ampel, N. (2005). Coccidioidomycosis in persons infected with HIV- 1 type 1. *Clinical Infectious Diseases*, 41(8), 1174-1178.
- Andrade, C. (1945). *Investigación de la coccidioidomicosis en la capital d Guatemala por medio de la intradermorreacción a la coccidioidina*. (Tesis de licenciatura). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Arenas, R. (2008). *Micología Médica ilustrada*. (3ª Ed). México, D.F.: McGraw-Hill.
- Baptista-Rosas, R., y Riquelme, M. (2007). Epidemiología de la coccidioidomicosis en México. *Revista Iberoamericana de Micología*, 24, 100-105.
- Barker, B., Jewell, K., Kroken, S., & Orbach, M. (2007). The population biology of the population biology of coccidioides: epidemiologic implications for disease outbreaks. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1111, 147-163.
- Benedek, T. (1956). Budding and mycelium formation in the life cycle of *Coccidioides immitis* Rixford and Gilchrist *in vivo*. (With a review of the literature). *Mycopathologia et Mycologia Applicata*, 7(3-4), 251-256.
- Bonifaz, A., Araiza, J., Simental, F., y Ponce, R. (2010). *Coccidioidomycosis*. (pp. 223-239). En A. Bonifaz. (Ed.). *Micología Médica Básica*. (3ª Ed.). México, D.F.: McGraw-Hill.

- Brooks, G., Carroll, K., Morse, S. y Mietzner, T. (2013). *Jawetz, Melnick y Adelberg Microbiología Médica*. (25^a Ed). México: McGraw-Hill Interamericana.
- Calderone, R. & Cihlar, R. (2001). *Fungal pathogenesis: principles and clinical applications*. New York, NY: CRC Press.
- Castañón, R. (2008). El género *Coccidioides*. Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM, México. Recuperado de <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/micologia/coccidomicosis.html>.
- Castañón-Olivares, R., Laniado-Laborin, R., Toriello, C., Muñoz-Hernández, B., Aroch-Calderón, A., Aranda-Uribe, S., Flores-Sánchez, A.,...Pérez-Mejía, A. (2010). Clinical comparison of two mexican coccidioidins. *Mycopathologia*, 169(6), 427-430.
- Conant, N., Smith, D., Baker, R., y Callaway, J. (1972). *Manual de Micología clínica*. (3^a Ed.). México, D.F.: Interamericana.
- Daniel W. (1985). *Bioestadística; base para el análisis de las ciencias de la salud*. México, D. F.: Limusa.
- David E. (1977). *Encuesta epidemiológica sobre la reactividad a la coccidioidina en el oriente de Guatemala*. (Tesis de licenciatura). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Desai, A., Minai, A., Gordon, M., O'Neil, B., Wiedemann, H., (2001). Coccidioidomycosis in non-endemic areas: a case series. *Respiratory Medicine* 95, 305-309.
- Elewski, B., Hughey, L. & Sobera, J. (2012). Fungal diseases. (pp. 2974- 2990). In J. Bologna. J. Jorizzo. & J. Schaffer. (Eds.). *Dermatology*. (3^aEd). Elsevier Limited. Experiencia clínica y terapéutica. *Dermatología Venezolana*, 24, 45-50.

- Fernández, R., Arenas, R., Duarte-Escalante, E., Frías-De León, M., Vega, M. (2017). Diagnosis of coccidioidomycosis in a non-endemic área: Inference of the probable geographic área of an infection. *Revista Iberoamericana de Micología*, volume 34, Issue 4, 237-240.
- Fisher, M., Koenig, G., White, T., & Taylor, J. (2002). Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. nov., previously recognized as the non-californian population of *Coccidioides immitis*. *Mycologia*, 94(1), 73-84.
- Franco, M., Barrueta, S., Mejía, M., y Zambrano, N. (1986). Coccidioidomycosis: Experiencia clínica y terapéutica. *Dermatología Venezolana*, 24, 45-50.
- Galgiani, J., Hayden, R. & Payne, C. (1982). Leucocyte effects on the dimorphism.
- Gómez, O. (1991). *Actualización epidemiológica sobre la intradermorreacción con coccidioidina en algunos municipios del Departamento de Zacapa*. (Tesis de licenciatura). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Holdridge, L., Grenke, W., Hatheway, W., Liang, T., & Tosi, J. (1971). *Forest environments in tropical life zones: A pilot study*. Oxford: Pergamon Press.
- Hood, A., Kwan, T., Mihn, M., Horn, T. & Smoller, B. (2002). Granulomas and granulomatous inflammation en primer of Dermatopathology. (3th Ed). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Laniado-Laborin, R. (2006). Coccidioidomycosis. Más que una enfermedad regional. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México*, 19(4), 301-308.

- Laniado-Laborin, R. (2007). Expanding understanding of epidemiology of Coccidioidomycosis in the western hemisphere. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1111, 19-34.
- León, L. (1961). Coccidioidomycosis: nueva y grave enfermedad para la república del Ecuador. Quito: Editorial Universitaria.
- Lewis, M., Hopper, M., Wilson, J. & Pumkett, O. (1958). Coccidioidomycosis. In D. Ellis. *An introduction to Medical Mycology*. (4th Ed.). Chicago, IL: Year book publishers.
- Lutz, E. (1967). Coccidioidomycosis in Brasil. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. (2^aEd). Tucson, AZ: University of Arizona Press.
- Mayorga, R. & Espinoza, H. (1970). Coccidioidomycosis in Mexico and Central America. *Mycopathologia et Mycologia Applicata*, 41(1-2), 13-23.
- Mayorga, R. (1967). Coccidioidomycosis in Central America. In I. Ajello (Ed.). *Proceedings of 2nd Coccidioidomycosis Symposium*. (pp. 287-291). Tucson: The University of Arizona Press.
- Mirbod-Donovan, F., Shaller, R., Hung, C., Xue, J., Reichard, U. & Cole, G. (2006). Urease production by *Coccidioides posadasii* contributes to the virulence of this respiratory pathogen. *Infection and Immunity*, 74(1); 504-515.
- Mondragón, R., Mendez, J., Bernal, E., Hernandez, F., Lopez, R., Manzano, P., Rios, C., Contreras, C. y Anides, E. (2005). Detección de infección por *Coccidioides immitis* en zonas del estado de Coahuila, Mexico. *Revista Argentina de Microbiología*, 37, 135-138.

- Moroyoqui, L. y Figueroa, S. (2008). Coccidioidomicosis. *Medicina interna de México*, 24(2), 125-141.
- Municipalidad de Nentón, Huehuetenango. (2004). MUNICIPIO DE NENTÓN HUEHUETENANGO. Recuperado de <http://interhuehue.tripod.com.nenton.html>. Muñoz, R. Aislamiento de *Trichophyton schoenleinii* del ambiente de Totonicapán y algunos factores que favorecen o inhiben su crecimiento. (Tesis de licenciatura). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.
- Negrón, R. (2008). Evolución de los conocimientos sobre aspectos clínico-epidemiológicos de la coccidioidomicosis en las Américas. *Revista Argentina Microbiológica*. 40, 246-256.
- Nguyen, Ch., Barker, B., Hoover, S., Nix, D., Ampel, N., Frelinger, J., Orbach, M., & Galgiani, J. (2013). Recent advances in our understanding of the environmental, epidemiological, immunological, and clinical dimensions of Coccidioidomycosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 26(3), 505-525.
- Pappagianis, D. & Zimmer, B. (1990). Serology of Coccidioidomycosis. *Clinical Microbiological Magazine*, 3, 247-268.
- Rippon, J. (1988). *Medical Mycology: The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes*. (3^a ed). Philadelphia, PA: WB Saunders.
- Rytel, M. y Mogab, W. (1986). *Manual de enfermedades infecciosas*. México: Nueva Editorial Interamericana.
- Saubolle, M. (2007). Laboratory aspects in the diagnosis of Coccidioidomycosis. *Annals of the New York Academic Science*, 1111, 301-314.

- Simmons, C. (1959). Clasificación de Reconocimiento de los suelos de la República de Guatemala. Ciudad de Guatemala: Editorial José de Pineda Ibarra, Ministerio de Educación Pública.
- Stevens, D. (1995). Coccidioidomycosis. *The New England Journal of Medicine*, 332(16), 1077-1082.
- Strutton, G. (2002). Patrón de reacción granulomatosa. (pp. 161-184). En D. Weedon. *Piel patología*. Madrid: Marban Libros.
- Wieden, M. & Saubolle, M. (1996). The histopathology of coccidioidomycosis. In H. Einstein & A. Catanzaro (Eds.) *Coccidioidomycosis*. (5th Ed). (p. 12-17). Washington, WA: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
- Wilson, J., Smith, C. & Plunkett, O. (1953). Primary cutaneous coccidioidomycosis: The criteria for diagnosis and a report of a case. *California Clinical Medical*, 79(3); 233-239.
- Zaid P. (1988). *Prueba de coccidioidina e histoplasmina en la población de la villa de Tiquisate y sus alrededores*. (Tesis de licenciatura). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.

XII. ANEXOS

		Pagina
Formulario No.1	Formulario de datos personales de personas inoculadas con coccidioidina.	45
Formulario No.2	Consentimiento informado para participar en la evaluación de la reactividad a la coccidioidina en comunidades del municipio de Nentón, Huehuetenango.	46
Figura No.1	Representación gráfica del Ciclo de vida de <i>Coccidioides immitis</i> .	47
Figura No. 2	Mapa de zonas de vida de Holdridge República de Guatemala.	48
Cuadro No. 1	Prevalencia de reacciones a la coccidioidina en Guatemala (Mayorga, 1967).	49
Cuadro No. 2	Frecuencia de reactivos a la coccidioidina en niños no escolares (David, 1976).	50
Cuadro No. 3	Reactividad cutánea a la coccidioidina en 1002 niños escolares residentes en algunos municipios del departamento de Zacapa (Gómez, 1990).	51

FORMULARIO No. 1

Formulario de datos personales de personas inoculadas con coccidioidina

Municipio _____ No. _____

Nombre de la
persona _____ Edad _____ años

Lugar de residencia _____

Fecha y hora de inoculación _____

Fecha, hora y tamaño de la lectura a las 48
horas _____

Observaciones _____

FORMULARIO No. 2

Consentimiento informado para participar en la evaluación de la reactividad a la coccidioidina en comunidades del municipio de Nentón, Huehuetenango.

Yo _____ (Nombres y Apellidos del paciente)

De _____ años de edad, con domicilio en _____

En mi calidad de colaborador y en pleno uso de mis facultades mentales y de mis derechos de salud; en cumplimiento con la ley.

DECLARO

Que el estudiante en Química Biológica de la universidad de San Carlos De Guatemala me ha informado de manera clara y de forma respetuosa sobre la investigación que se está llevando a cabo, el examen que se realizara y los efectos que pueda tener sobre mi persona.

Por lo cual autorizo la prueba intradérmica.

Firma de aceptación

O

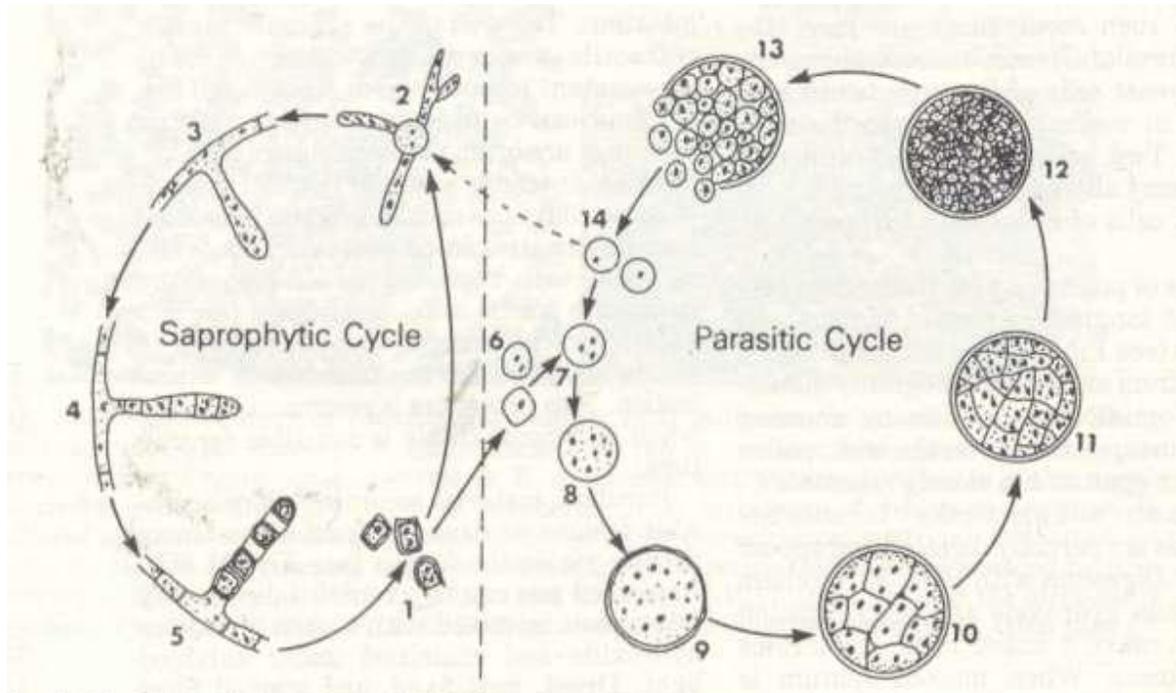
Huella digital

Usted también autoriza que los integrantes que viven en su casa participen en dicho estudio.

Nombre	Edad
1. _____	_____
2. _____	_____
3. _____	_____
4. _____	_____
5. _____	_____
6. _____	_____
7. _____	_____
8. _____	_____
9. _____	_____
10. _____	_____

FIGURA No.1

Representación gráfica del Ciclo de vida de *Coccidioides immitis*, fase parasitaria y fase saprofítica.



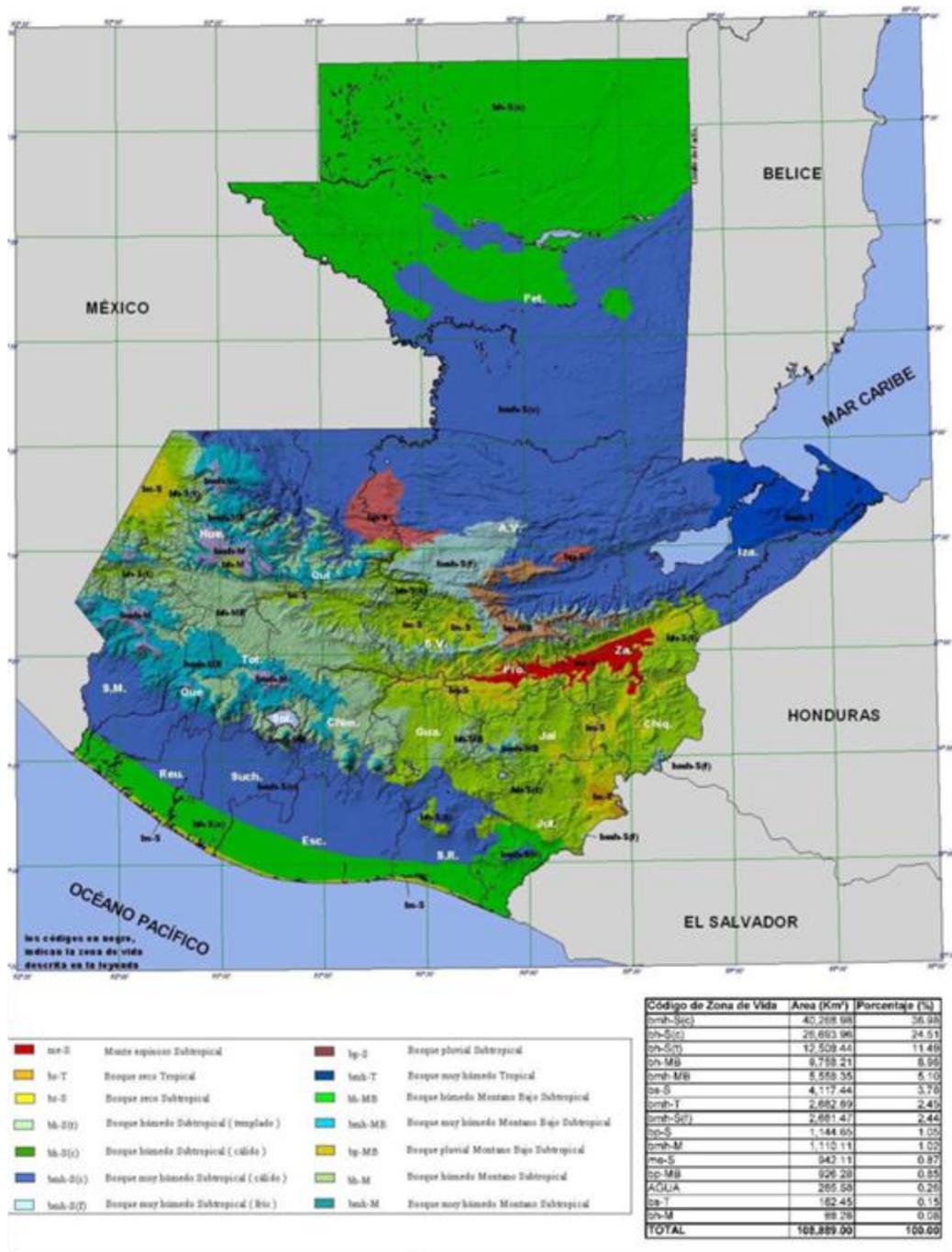
1-artroconidios liberados. 2-germinación de artroconidios o endosporas. 3-hifas. 4-septación de la hifa. 5-formación de artroconidios. 6- artroconidios hinchados. 7-esférula joven. 8- esférula multinucleada. 9- esférula con pared gruesa. 10 y 11- esférulas con múltiples planos de clivaje que dividen el protoplasma. 12- esférula madura con endosporas. 13-ruptura de esférula con liberación de endosporas. 14-endosporas libres.

Fuente: Kwon-Chung KJ. Medical Mycology. Philadelphia: Lea and Febiger, 1992.

*Extraído del manual de enfermedades infecciosas III, Facultad de Ciencias químicas y farmacia, Universidad de san Carlos de Guatemala.

FIGURA No. 2

Mapa de zonas de vida de Holdridge República de Guatemala.



CUADRO No.1

PREVALENCIA DE REACCIONES A LA COCCIDIOIDINA EN GUATEMALA (1967-1971)

Categoría	Lugar	No. de pruebas	No. de positivos	Porcentaje de positivos
A	Zacapa, Teculután, Río Hondo, Gualan, Sanarate, El Progreso San Agustín Acasaguastlán	4626	1564	33.82
B	Puerto Barrios, Bananera, Los Amates, Quirigua	1862	64	3.44
C	Sacapulas, Río Blanco, Salama, San Jerónimo, San Miguel, Chicas, Asunción Mita	2107	24	1.70
D	Guatemala, Villa Nueva, Escuintla, Rabinal	1942	47	2.42

Mayorga y colaboradores

CUADRO No. 2**Frecuencia de reactores a la coccidioidina en niños no escolares (1976)**

Lugar	No. De pruebas	No. De positiva	Porcentaje de positivos
El Progreso	81	14	17.3
Sanarate	56	3	5.4
Zacapa	73	5	10.9
Usumatlán	72	15	20.8
Teculután	141	23	16.3
Rio Hondo	92	10	10.9
Estanzuela	105	10	9.5
Gualán y San Jorge	128	4	3.1
Chiquimula	191	11	5.8
Quetzaltepeque	114	2	1.8
Esquipulas	26	0	0.0
Izabal			
Los Amates	93	1	1.1
Puerto Barrios	104	0	0.0
Guatemala			
Amatitlán	100	0	0.0
total	1376	101	100.00

David, 1976

CUADRO No. 3

Reactividad cutánea a la coccidioidina en 1002 niños escolares residentes en algunos municipios del departamento de Zacapa (1990)

COCCIDIOIDINA						
Municipio	POSITIVA		NEGATIVA		TOTAL	
	No.	Porcentaje	No.	Porcentaje	No.	Porcentaje
Usumatlan	70	32.41	146	67.59	216	100
Teculután	54	26.21	152	73.79	206	100
Río Hondo	27	21.26	100	78.74	127	100
Estanzuela	47	28.83	116	71.17	163	100
Zacapa	68	23.45	222	76.55	290	100

Gómez, 1990

Gloria del Carmen Barneond Flores

Autora

Randy Fernando Gomez Moller

Autora

MSc. Osberth Isaac Morales Esquivel

Asesor

M.A.. Heidi Logemann

Co-Asosora

M.A. Ana Margarita Paz Morales

Revisora

MSc. Alba Marina Valdés de García.

Directora

Escuela Química Biológica.

Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda

Decano

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.