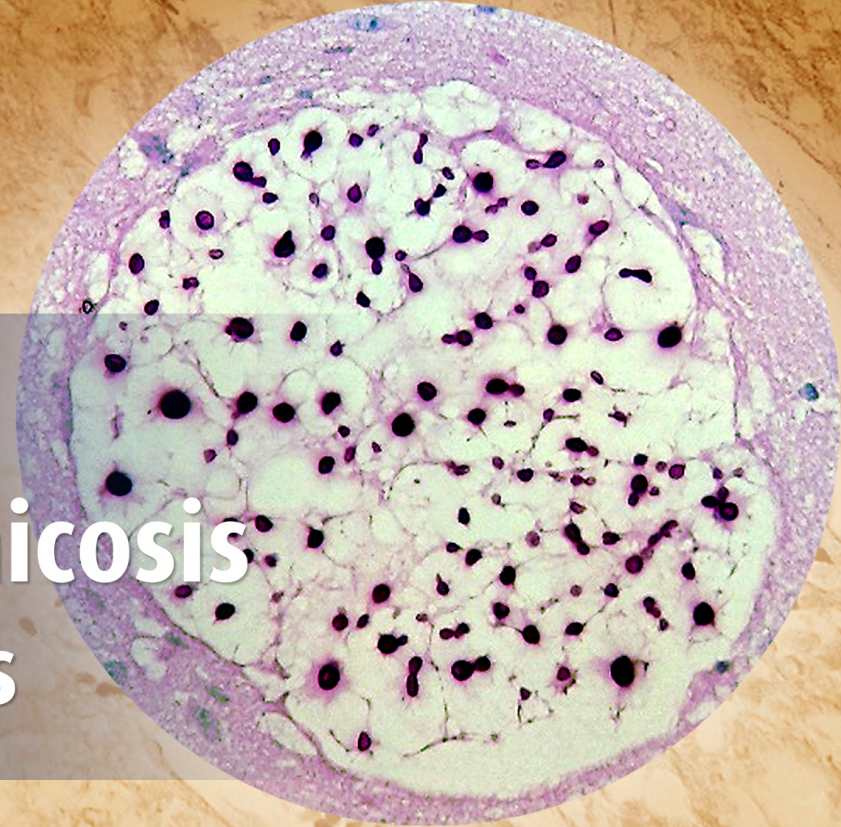




Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en Producción Animal en Altiplano

Diagnóstico histopatológico de micosis en animales domésticos



Autora:

Irma Eugenia Candanosa Aranda

Coordinadora:

Carolina Segundo Zaragoza



Directorio

Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Enrique Graue Wiechers
Rector

Dr. Leonardo Lomelí Vanegas
Secretario General

Dr. Alfredo Sánchez Castañeda
Abogado General

Dr. Luis Agustín Álvarez-Icaza Longoria
Secretario Administrativo

Dra. Patricia Dolores Dávila Aranda
Secretaria de Desarrollo Institucional

Lic. Raúl Arcenio Aguilar Tamayo
Secretario de Prevención, Atención y Seguridad Universitaria

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Dr. Francisco Suárez Güemes
Director

Dr. Jorge Hernández Espinosa
Secretario General

LAE José Luis Espino Hernández
Secretario Administrativo

Dr. José Ángel G. Gutiérrez Pabello
Secretario de Vinculación y Proyectos Especiales

MPA Héctor Basurto Camberos
Director Técnico del CEIEPAA

Dr. Enrique Jesús Delgado Suárez
Jefe del Departamento de Publicaciones

MVZ Enrique Basurto Argueta
Jefe del Departamento de Diseño Gráfico y Editorial



Primera edición, 21 de septiembre 2021.

DR © 2021 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Ciudad Universitaria, Coyoacán, 04510, Ciudad de México.

ISBN: 978-607-30-1361-1 (Temas Selectos de Micología Veterinaria)
ISBN Volumen 7: 978-607-30-5055-5

Hecho en México

Esta edición y sus características son propiedad de la UNAM.



Esta obra está bajo licencia internacional [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObrasDerivadas 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Cómo citar

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio, sin la autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales.

El Comité Editorial de la FMVZ de la UNAM reconoce el trabajo que realizó la **PhD, MPVM, DVM. MELISSA MACIAS RIOSECO**, Assistant Professor, University of California, Davis-Veterinary Medicine California Animal Health and Food Safety Lab Pathology, Microbiology & Immunology, por la revisión técnica de esta obra.

Se agradece a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) - UNAM, el apoyo recibido para la publicación de la presente obra a través del Programa de Apoyo a Proyectos para la Innovación y Mejoramiento de la Enseñanza (PAPIME) **PE206819: “Desarrollo de estrategias multimedia para la adecuación y mejora de los recursos didácticos en Micología Veterinaria”**.

Diseño editorial y formación electrónica: LDCV Rosalinda Meza Contreras.

Diseño de portada: LSCA Edgar Emmanuel Herrera López.

Fotografías: Dr. Roberto A. Cervantes Olivares, Dra. Irma Eugenia Candanosa Aranda, Dr. Rene Castro Arellano.

Gestión editorial - Revisión de forma: MVZ Laura E. Martínez Alvarez.

Ortotipografía - Derechos de Autor: MVZ Laura E. Martínez Alvarez.

Webmaster: LCG Marco Antonio Domínguez Guadarrama

Contenido

1.	Importancia	5
2.	Consideraciones	5
3.	Importancia y descripción de la morfología de hongos en cortes histopatológicos	6
3.1	<i>Cryptococcus</i> sp.	6
	Diagnóstico histopatológico.....	8
	Diagnósticos diferenciales en la histopatología	8
3.2	<i>Histoplasma capsulatum</i>	10
	Diagnóstico histopatológico	12
	Diagnósticos diferenciales en la histopatología	12
3.3	<i>Coccidioides</i> spp.	13
	Diagnóstico histopatológico	16
	Diagnósticos diferenciales en la histopatología	18
3.4	<i>Candida</i> spp.....	18
	Diagnóstico histopatológico.....	20
	Diagnósticos diferenciales en la histopatología	20
3.5	<i>Aspergillus</i> spp.	22
	Diagnóstico histopatológico.....	23
	Diagnósticos diferenciales en la histopatología	23
3.6	Dermatofitos	25
	Diagnóstico histopatológico.....	26
	Diagnósticos diferenciales en la histopatología	28
4.	Bibliografía	28



1. Importancia

La presencia de micosis en los animales depende de numerosos factores de riesgo como son: especie, fin zootécnico, la zona geográfica (clima, temperatura) y la eficiencia de su respuesta inmunológica, entre otros. Las micosis llegan a desarrollar enfermedades localizadas o sistémicas, de ligeras a graves. La mayoría de las veces, los tratamientos son prolongados y difíciles, por lo que el diagnóstico rápido y certero es lo más deseable. Como se ha referido en otros volúmenes de la presente colección, existen diferentes técnicas diagnósticas para la identificación de los agentes micóticos, algunas requieren más tiempo, como en el cultivo, y otras son de alto costo como las técnicas moleculares. Algunas de las herramientas diagnósticas que se pueden emplear a corto plazo y son relativamente económicas, se cuentan la citología e histopatología, que siendo un método complementario, en muchas ocasiones puede ser definitivo para la identificación de micosis en los animales domésticos y silvestres.

2. Consideraciones

Es necesario emplear la información que esté a nuestro alcance, anamnesis e historia clínica. En las especies productivas se estará

complementando con información sobre su fin zootécnico, alimentación, instalaciones y condiciones particulares de clima, entre otros. Se recomienda en particular poner atención al uso de soluciones desinfectantes, ya que en ocasiones, no se utilizan correctamente ocasionando la resistencia de algún microorganismo.

Las lesiones macroscópicas producidas por hongos, algas y levaduras no siempre son características o patognomónicas, de tal forma que se requiere la observación al microscopio óptico, para que el patólogo detecte y determine las estructuras compatibles con estos agentes, las cuales son tridimensionales. Durante el procesamiento histopatológico que generalmente consiste en la fijación con formalina, y luego deshidratadas las muestras en diferentes concentraciones de alcoholes, xilol, inclusión en parafina, con un microtomo son cortadas de 3-5 μM , se hace la tinción con Hematoxilina Eosina (HE), con lo cual se verá ligeramente afectada su estructura. Dependiendo del corte, la orientación de las estructuras será al azar (transversal, longitudinal, oblicuo), así como la porción craneal, media o caudal; y habrá que considerar en qué etapa de desarrollo se encuentran. Puesto que, la observación no será de la misma forma, cuando son obtenidas de un cultivo puro y luego puestas al microscopio.



Es menester que el patólogo reconozca a los hongos de acuerdo con su morfología, forma, tamaño y etapa de desarrollo, su presentación clínica y la respuesta del huésped; pues estos se encuentran involucrados con las lesiones en los órganos afectados de las diferentes especies de animales.

A continuación se presentan algunos métodos que pueden ser empleados para el diagnóstico de algunos hongos en muestras de órganos y tejidos fijados en formalina, incluidos en parafina y teñidos con diferentes técnicas de histoquímica.

3. Importancia y descripción de la morfología de hongos en cortes histopatológicos

3.1 *Cryptococcus sp.*

La criptococosis en los animales es causada principalmente por *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii*. Su distribución está localizada principalmente en ambientes húmedos. La enfermedad se presenta con mayor frecuencia en gatos, pero se ha observado

en ganado bovino, perros, hurones, cobayos, ovejas, cabras, cerdos, llamas y otros animales, sobre todo cuando los animales están inmunodeprimidos por enfermedades subyacentes (pulmonares, hepática o renales), tumores malignos, enfermedades autoinmunes o debido al empleo de inmunosupresores. Este agente puede encontrarse en las heces de los pájaros, especialmente de las palomas, pollos y otras aves de compañía. Aunque las aves pueden transportar el hongo, por lo general, no desarrollan la enfermedad. La transmisión es principalmente por inhalación de aerosoles contaminados con blastoconidios, basidiosporas o células de levadura mal encapsuladas ($\approx 1,8$ a $3,0 \mu\text{M}$ de diámetro), ya que el *Cryptococcus* se encuentra en el suelo, excrementos de las aves o nidos. Alcanzan el tracto respiratorio inferior y los alvéolos, en la superficie de las mucosas de la cavidad nasofaríngea y del componente conductor del sistema respiratorio. Son fagocitados y eliminados fácilmente por neutrófilos y macrófagos alveolares. Para sobrevivir, las basidiosporas germinan rápidamente en levadura en las mucosas o dentro de los fagosomas de los macrófagos alveolares. La glucosilceramida sintasa derivada de la levadura es esencial para la supervivencia de la levadura en las mucosas,



también utiliza otros medios para evadir la muerte. Las levaduras producen fosfolipasas que dañan las células epiteliales alveolares de tipo II y dificultan la producción y función del surfactante, incrementando así su adhesión a neumocitos y facilita el ser fagocitado por macrófagos alveolares. La cápsula de polisacárido de levadura tiene propiedades antifagocíticas, pudiendo ser inmunosupresora. El grado de encapsulación proporciona resistencia a la fagocitosis y muerte por macrófagos. En las mucosas, las levaduras no encapsuladas o mal encapsuladas se fagocitan y matan fácilmente, mientras que la levadura encapsulada es más resistente a la fagocitosis y la muerte. La cápsula también puede inhibir el reconocimiento de levadura por macrófagos y neutrófilos e inhibir la quimiotaxis de leucocitos del torrente sanguíneo en áreas de inflamación. Esta última respuesta puede explicar la falta de inflamación en los quistes. Después de la fagocitosis y la fusión fagosoma-lisosoma, la levadura sintetiza una cápsula de polisacáridos (glucuronoxilomanano y galactoxilomanano), adicional dentro del fagolisosoma del macrófago. Este proceso continúa hasta que los macrófagos se distienden mucho con la cápsula (> 30 μ M de diámetro), siendo el mecanismo subyacente de la formación de quistes expansibles

llenos de una matriz gelatinosa observable a simple vista en el cerebro. Las células de levadura parecen diseminarse desde la cavidad nasofaríngea al Sistema Nervioso Central (SNC) por extensión directa hacia las meninges y el neurópilo, después de la remodelación compresiva y la osteólisis de la placa cribiforme por una infección local de los senos nasales pudiendo distribuirse a otros tejidos, como la piel y huesos. El mecanismo de lesión es la lisis celular, probablemente causada por atrofia secundaria a la distorsión del tejido y la compresión por la expansión de quistes criptocócicos en el neurópilo cerebral. Hay poca o ninguna inflamación en esta enfermedad. Las lesiones macroscópicas incluyen la formación de espacios quísticos expansibles llenos de una matriz gelatinosa (la cápsula) dentro del cerebro y la médula espinal, lo que lleva a la compresión y distorsión del tejido.

La cápsula de polisacárido enmascara los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y es antifagocítica, además es más delgada en las hifas en comparación con la de las células de levadura. La cápsula de polisacárido ayuda a *Cryptococcus* a evitar y sobrevivir al ataque de los fagocíticos de células como macrófagos, células dendríticas y neutrófilos. La capacidad que tienen las



células de levadura encapsuladas para proliferar tanto intracelular como extracelularmente en las células huésped facilita la diseminación criptocócica a otros órganos, incluido el sistema nervioso central. Por lo tanto, la forma de levadura de *Cryptococcus* es ventajosa para establecer una infección, evadir la respuesta inmune del huésped, diseminarse y causar una enfermedad fatal.

Diagnóstico histopatológico

Los criptococos son levaduras encapsuladas, esféricas a ovaladas que miden de 5 a 10 μM de diámetro y tienen una yema de base estrecha. Están recubiertos de una cápsula gruesa de polisacárido, que da la apariencia característica de tener un espacio despejado a su alrededor, que se puede ver en secciones de tejido con tinciones HE. Al analizar el líquido cefalorraquídeo, se puede utilizar tinta china como tinción negativa para resaltar la cápsula. Debido a la cápsula, los brotes parecen separados de las células madre. El polisacárido capsular se tiñe con azul alciano (AA) y mucicarmina de Mayer. Como ocurre con todas las demás levaduras, la pared del organismo se tiñe con tinciones metenammina de

plata de Grocott o Gomori (GMS) y ácido periódico de Schiff (PAS) (Figura 1). Los criptococos se tiñen con tinción de Fontana-Masson porque contienen melanina. La reacción inflamatoria contra los criptococos observada en la histopatología, varía desde granulomas bien formados donde los organismos se encuentran dentro de macrófagos y células gigantes hasta una inflamación mínima con abundantes organismos extracelulares que borran la arquitectura del tejido. Las reacciones inflamatorias granulomatosas también muestran un espectro que va desde necrosis abundante hasta granulomas fibrosos.

Diagnósticos diferenciales en la histopatología

En ocasiones, la levadura puede producir una cantidad menor de la cápsula de polisacárido característica; por tanto, estos organismos pueden parecerse a otras levaduras de tamaño similar, como *Candida* spp. o *Histoplasma* sp. La tinción de estas muestras con tinción de Fontana-Masson puede probar que la levadura produce melanina, que es característica de los criptococos.

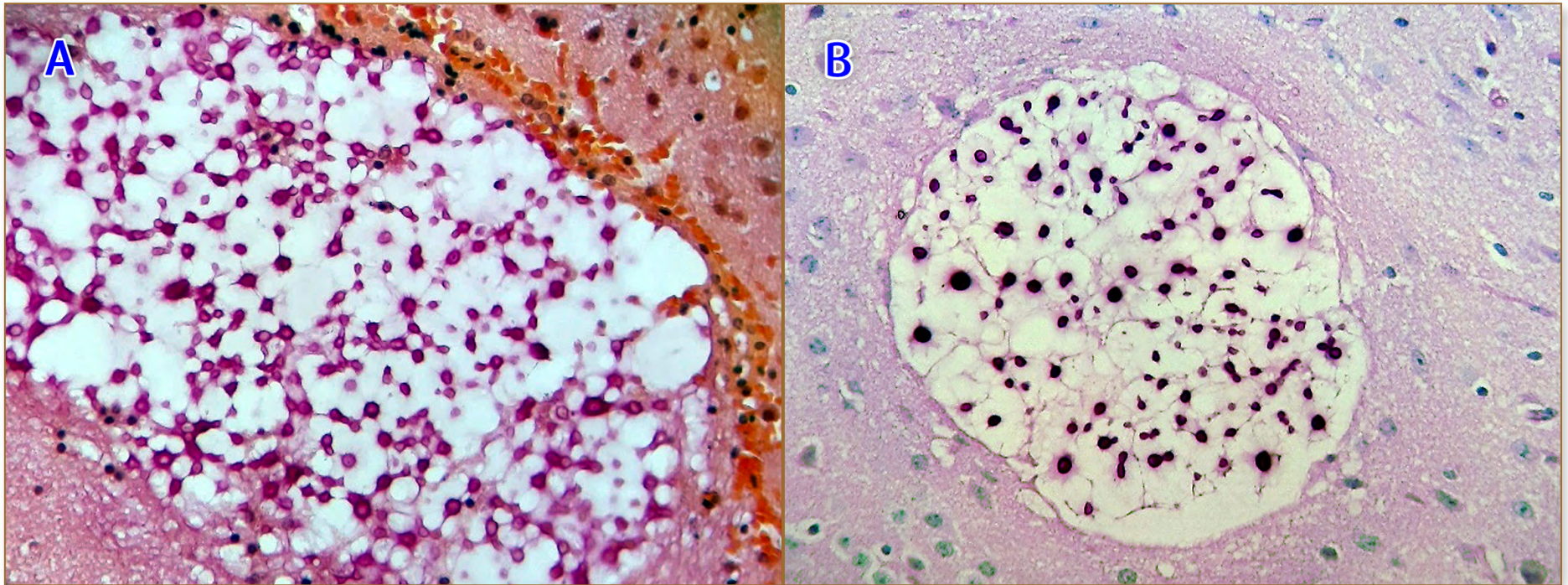


Figura 1. Microfotografía de cerebro, ratón. Levaduras encapsuladas, esféricas a ovaladas que miden de 5 a 10 μM de diámetro y tienen una yema de base estrecha con una cápsula gruesa de polisacárido, que da la apariencia característica de tener un espacio despejado a su alrededor que corresponden a *Cryptococcus neoformans*. **A.** Tinción de Mucicarmín; **B.** Tinción de PAS. 40X. (Cortesía del Dr. Roberto A. Cervantes Olivares†, FMVZ-UNAM).



3.2 *Histoplasma capsulatum*

Histoplasma capsulatum tiene una distribución mundial, se le encuentra en edificios antiguos, cuevas y suelos ricos en excrementos de pájaros y murciélagos; sin embargo, existen áreas endémicas como en Ohio y Mississippi en los Estados Unidos, América Central y América del Sur, también en el sur de Europa, algunas partes de África y en el sureste de Asia.

Histoplasma capsulatum tiene un ciclo de vida dimórfico; la fase micelial (microconidios) ocurre en ambientes extracelulares (25°C), mientras que la fase de levadura ocurre intracelularmente dentro de las células del sistema monocito-macrófago (37°C). Están presentes en aerosoles derivados del suelo de ambientes húmedos. La histoplasmosis se adquiere mediante la inhalación de microconidios y, según la cantidad de hongos inhalados y el estado inmunológico, el huésped puede o no desarrollar la enfermedad pulmonar aguda o crónica o una infección diseminada. Una vez inhalados, los conidios son ingeridos por los macrófagos alveolares del pulmón, donde los organismos se convierten en la fase de levadura. Los organismos fagocitados sobreviven dentro de los macrófagos durante semanas y pueden diseminarse a medi-

da que los macrófagos viajan por el sistema linfático. *Histoplasma capsulatum* es un patógeno intracelular que puede permanecer viable dentro de los macrófagos hasta que la inmunidad mediada por células específicas elimine a los organismos. La enfermedad diseminada se produce tras la infección inicial o como reactivación de una enfermedad latente en animales con inmunodeficiencias de células T, neoplasias hematológicas o empleo de corticosteroides.

El mecanismo de daño es la lisis celular por vía granulomatosa crónica a inflamación piogranulomatosa. Las lesiones macroscópicas incluyen engrosamiento de las paredes del intestino delgado y agrandamiento del hígado, pulmón, bazo y ganglios linfáticos mesentéricos; así como la formación de uno o más nódulos sólidos de color blanco-amarillo distribuidos al azar en el tejido afectado. Los linfonodos, la médula ósea y los ojos también pueden infectarse con hongos a través del tráfico de leucocitos y adquirir una respuesta inflamatoria granulomatosa. Aunque es poco común, puede ocurrir una infección del sistema nervioso central. La histoplasmosis cavitaria crónica puede ser clínicamente indistinguible de la tuberculosis. Los perros y gatos lo adquieren a través de la inhalación de microconidios (esporas de 2 a 5 μm de diámetro),



que pueden alcanzar el tracto respiratorio inferior (bronquios y bronquiolos). Los microconidios se depositan en las mucosas de la cavidad nasofaríngea y los componentes conductores del sistema respiratorio a través de turbulencias centrífugas e inerciales. Los neutrófilos y los macrófagos alveolares fagocitan microconidios atrapados en la capa mucosa de las mucosas. Y debido a que los macrófagos y los neutrófilos pueden destruir los microconidios, hay una transición rápida a la forma de levadura porque brinda protección contra las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas. Después de la fagocitosis, si no mueren, los microconidios germinan en fagosomas en forma de levadura. La transición de microconidios a levadura es indispensable para ocasionar patogenicidad fúngica. La forma de levadura está protegida contra las defensas del huésped siempre que esté oculta en fagosomas de macrófagos viables.

Se ha identificado una serie de factores de virulencia, que incluyen adhesinas e invasinas, moléculas implicadas en la homeostasis del hierro y moléculas que pueden interrumpir la fusión del

fagosomelisosoma. Debido a que los macrófagos tienen una vida útil corta (6 a 16 días), los antígenos de polisacáridos de superficie de levadura y derivados de levadura se liberan de los macrófagos muertos a la lámina propia del intestino delgado. Estos polisacáridos, las quimiocinas y citocinas secretadas por macrófagos infectados conducen al reclutamiento de macrófagos adicionales y células inflamatorias piogranulomatosas en la lámina propia. Este proceso es repetitivo; las lesiones características de la histoplasmosis se producen debido a los ciclos recurrentes de la replicación en los macrófagos, la muerte de los macrófagos y la liberación de levadura, y la fagocitosis de la levadura por macrófagos recién reclutados e ingenuos. Por tanto, el volumen de exudado inflamatorio crece con el tiempo, lo que da como resultado un engrosamiento de la pared intestinal, interrupción del drenaje vascular linfático y alteraciones de los complejos de unión de las células epiteliales de las vellosidades, todo lo cual resultará en una enteropatía con pérdida de proteínas característica de la histoplasmosis.



Diagnóstico histopatológico

Histoplasma capsulatum en tejido, es una levadura ovalada de 2 a 4 μm que puede mostrar yemas de base estrecha. Con la tinción HE, el citoplasma de la levadura basófila se separa del tejido circundante por una zona clara correspondiente a la pared celular. La pared celular se resalta con tinciones GMS y PAS. Debido a que las levaduras son ingeridas inicialmente por los macrófagos, bajo microscopia de luz parecen agruparse. Este agrupamiento dentro de los histiocitos, y ocasionalmente dentro de los neutrófilos, también se puede observar en líquidos teñidos con tinción de Papanicolaou o frotis de sangre teñidos con tinción de Giemsa (Figura 2). Las infecciones pulmonares crónicas que aparecen radiográficamente como lesiones en moneda muestran una inflamación granulomatosa típica con necrosis central y material calcificado. Las levaduras se encuentran generalmente en este material calcificado necrótico, que se puede perder durante el procesamiento y el corte del tejido.

Diagnósticos diferenciales en la histopatología

Varios hongos pueden confundirse con *Histoplasma capsulatum* cuando se estudian secciones de tejido. La presencia de brotes de base amplia y la búsqueda de formas más grandes puede ser útil para hacer el diagnóstico de blastomicosis. Los criptococos son deficientes de cápsulas por lo que la variación de tamaño y la búsqueda de levaduras teñidas con mucicarmín débilmente positivas pueden sugerir el diagnóstico de criptococosis. En la coccidioidomicosis, las endosporas se deben buscar en restos de una esférula rota o una esférula intacta, esto es primordial para su diagnóstico. *Candida glabrata* puede mostrar una mayor variabilidad de tamaño que en la histoplasmosis y la inflamación es principalmente neutrofílica.

Algunos protozoarios también pueden mostrar organismos intracelulares de tamaño similar, incluidos los agentes como *Leishmania* sp., *Toxoplasma* spp. y *Trypanosoma cruzi*, por lo que deben diferenciarse de la histoplasmosis. La diferencia histopato-



lógica entre estos microorganismos y la histoplasmosis es que HE tiñe todo el protozoo y ninguno muestra el halo producido por la pared celular del hongo. Se deben observar los cinetoplastos; ya que, una barra distinta teñida con hematoxilina al costado del núcleo, es observable si el paciente tiene leishmaniasis o enfermedad de Chagas. Las células infectadas en la toxoplasmosis y la enfermedad de Chagas son somáticas (cardiomiocitos o neuronas) en lugar de histiocitos. El diagnóstico definitivo de histoplasmosis puede resultar difícil utilizando cortes de tejido, y si una parte de la muestra de tejido no se envió para cultivo, se harán pruebas alternativas con muestras de sangre, que pueden ayudar en el diagnóstico de enfermedades diseminadas empleando métodos de lisis-centrifugación para liberar las levaduras de los histiocitos. Otras pruebas que pueden emplearse son la fijación del complemento o la inmunodifusión, aunque hay que considerar que la producción de anticuerpos puede no ocurrir en pacientes inmunodeficientes. Los resultados falsos positivos en serología pueden ocurrir en pacientes con linfoma, tuberculosis y otras infecciones fúngicas, en particular blastomicosis. La reactividad cruzada con blastomicosis es particularmente problemática porque la histoplasmosis y la

blastomicosis tienen una endemicidad superpuesta e histopatológicamente tales levaduras a veces pueden confundirse.

3.3 *Coccidioides* spp.

Coccidioides immitis es endémica en las áreas desérticas de California, en particular el valle de San Joaquín. *Coccidioides posadasii* está presente en regiones desérticas del noroeste de México, Arizona, Utah, Nuevo México y el oeste de Texas, y en áreas desérticas en Argentina, Paraguay y partes de América Central. Sin embargo, se ha encontrado muy poca diferencia en la morfología o presentación clínica entre las dos especies. Existe una clara correlación entre la incidencia de enfermedades y los factores ambientales. El hongo está presente en el suelo y aumenta su crecimiento cuando hay veranos lluviosos seguidos de inviernos secos, en construcciones, en actividades de agricultura, también aparece después de terremotos. Producen artroconidios (≈ 3 a $6 \mu\text{M}$ de diámetro) que se transportan al aire por la alteración del suelo. En cualquiera de estos casos, los artroconidios de *Coccidioides* spp. se liberan en mayor cantidad.

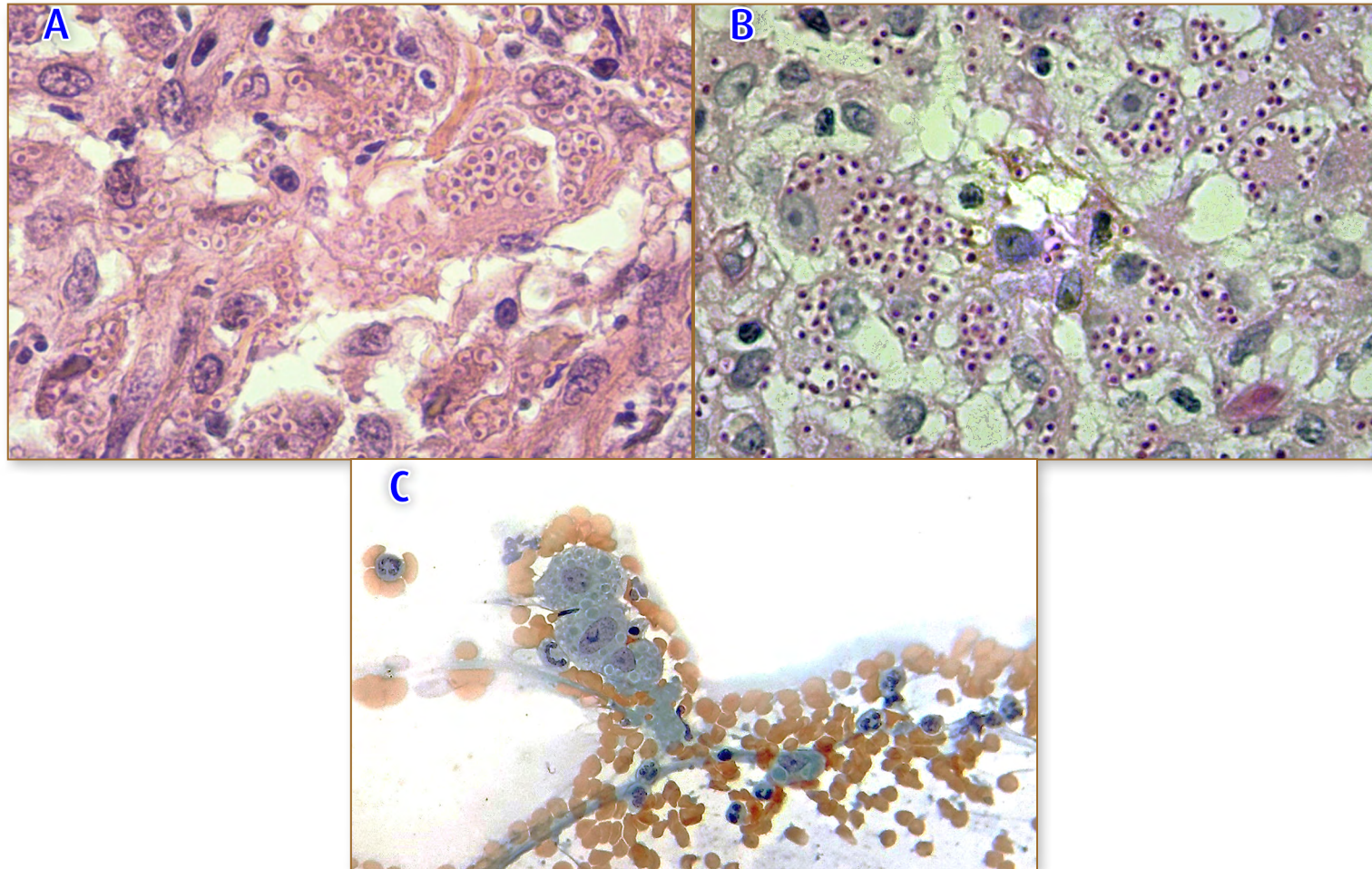


Figura 2. Microfotografía de pulmón, perro. Levadura ovalada de 2 a 4 μm con yemas de base estrecha que corresponden a *Histoplasma capsulatum*. **A.** Las levaduras se encuentran en el citoplasma de macrófagos y parecen agruparse. Tinción HE. 40X. **B.** La pared celular se resalta. Tinción PAS. 40X. **C.** Lavado bronquioalveolar, perro. Las levaduras se encuentran dentro de los macrófagos con un fondo de neutrófilos y eritrocitos. Tinción de Papanicolaou. 40X.



La patogenia de la coccidioidomicosis es similar a la de la histoplasmosis. Los animales inhalan los artroconidios, se depositan y quedan atrapados en el moco de las mucosas de las vías respiratorias, donde los neutrófilos y los macrófagos alveolares pueden fagocitar y destruir los artroconidios. Sin embargo, hay una rápida transición de artroconidios a esférulas, siendo estas últimas más resistente a la fagocitosis y la expresión de factores de virulencia adicionales que causan una inflamación aguda dan como resultado una lesión y colonización de la mucosa. Algunos de estos factores de virulencia son la producción de una glicoproteína de la pared externa de la esférula que modula la respuesta inmune y compromete la inmunidad mediada por células. El agotamiento de la glicoproteína de la pared externa de la esférula en la superficie de las endosporas, previene su fagocitosis, la producción de arginasa I del tejido del huésped y ureasa coccidioidal, responsables del daño tisular en los sitios de infección. La laminina y el colágeno expuestos sirven como receptores para ligandos fúngicos que mejoran la adhesión y la colonización e invasión de las mucosas y la membrana basal lesionadas. Las esférulas atrapadas en la capa de moco, crecen entre 20 a 60 μM de diámetro o más y forman una pequeña

cantidad de endosporas intraesferulares (≈ 1 a 5 μM de diámetro), mediante de un proceso llamado endosporulación; de modo que, pueden ser fagocitadas por macrófagos alveolares, macrófagos de las mucosas y células dendríticas. Las endosporas crecen en esférulas de segunda generación, protegidas dentro del citoplasma de estas células, siendo capaces de producir un promedio de 200 a 300 endosporas que se liberan sobre y dentro de la mucosa cuando se lisan las células infectadas. Este proceso amplifica rápidamente el número de endosporas y con ello esférulas en las mucosas respiratorias y la oportunidad de una colonización exitosa de las vías respiratorias y los pulmones. Las esférulas parecen escapar de la fagocitosis porque son demasiado grandes para ser fagocitadas por neutrófilos, macrófagos y células dendríticas. Cuando las esférulas maduran o son dañadas por células inflamatorias, mediadores químicos y/o enzimas degradantes, liberan nuevas endosporas en la mucosa intacta o lesionada. Debido a que la endosporulación y la lisis celular son procesos repetitivos, las citocinas proinflamatorias liberadas por los macrófagos "activados" ayudarán a reclutar macrófagos y neutrófilos adicionales en el pulmón (inflamación granulomatosa). Los macrófagos infectados con endosporas se

diseminan a través del tráfico de leucocitos en los vasos linfáticos y el sistema circulatorio localmente a los tejidos linfoides, regionalmente a los linfonodos y otros órganos o tejidos (piel, huesos, músculos, glándulas suprarrenales, SNC, médula ósea y ojos). Ocasionalmente, la infección cutánea primaria puede ocurrir por infección directa de la piel dañada.

Las lesiones macroscópicas incluyen neumonía intersticial piogranulomatosa con granulomas amarillo-blanco de tamaños variados distribuidos al azar en los pulmones y granulomas expansibles de apariencia similar en los linfonodos. La mayoría de las infecciones pulmonares agudas conocidas como "Fiebre del Valle" se consiguen resolver; sin embargo, en una minoría de pacientes la infección puede volverse crónica progresiva, mostrando una cavidad o un nódulo. La enfermedad extrapulmonar ocurre principalmente en animales con enfermedades degenerativas o inmunodeprimidos.

Diagnóstico histopatológico

Son características de la coccidioidomicosis, las esférulas de varios tamaños (10 a 100 μm) con múltiples endosporas (2 a 5 μm) y se pueden ver con la tinción de rutina HE. Las paredes de algunas de las esférulas pueden parecer rotas y las endosporas se derraman en los tejidos circundantes. Las lesiones activas contienen múltiples organismos, mientras que las lesiones residuales o en resolución suelen mostrar un menor número de organismos. La tinción GMS destaca las paredes de las esférulas y las endosporas (**Figura 3**). Por el contrario, las reacciones, con la tinción de PAS, varían con la edad de las estructuras del microorganismo: las endosporas y esférulas jóvenes se tiñen fuertemente, mientras que la tinción se desvanece a medida que los organismos maduran. Ocasionalmente, se pueden observar micelios en lesiones pulmonares o cutáneas cavitarias. La reacción inflamatoria a las endosporas es predominantemente neutrofílica, mientras que la reacción a las esférulas es granulomatosa.

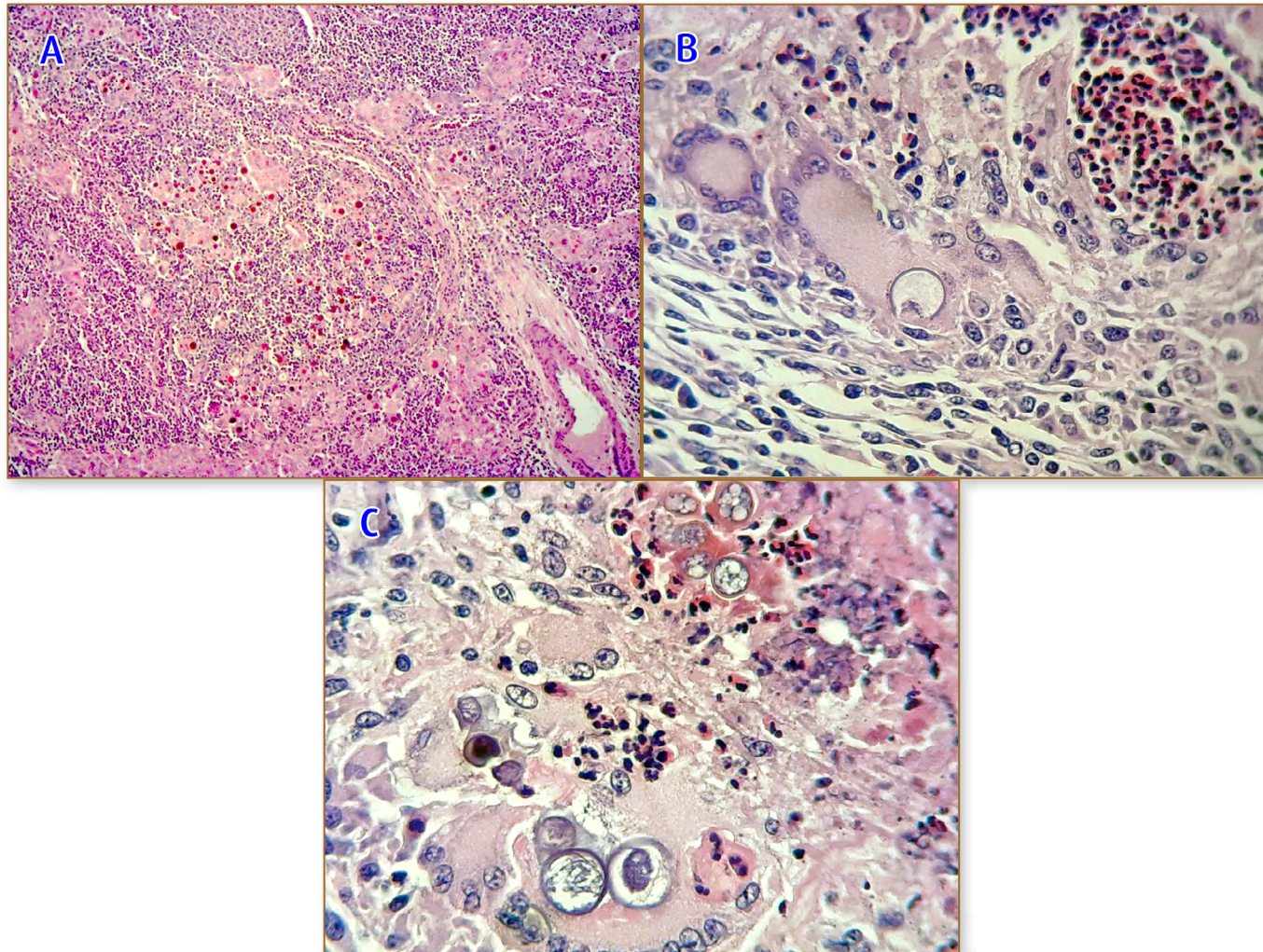


Figura 3. *Coccidioides immitis*. Microfotografía de pulmón, bovino. **A.** Neumonía linfocítica e histiocítica grave con presencia de abundantes esférulas de varios tamaños que se tiñen fuertemente. Tinción PAS. 4X. **B.** y **C.** Reacción granulomatosa y cúmulo de neutrófilos con presencia de esférulas de diferentes tamaños (10 a 100 μ m). Tinción HE. 40X. B. (Cortesía del Dr. René Alejandro Castro Arellano, CEDISACH).



En medicina humana, la sensibilidad para la detección histopatológica de *Coccidioides* spp. es de 84% y para la de citología es de 75%; sin embargo, no ha sido descrito en animales.

Al inicio de la infección las lesiones tienden a mostrar piogranulomas porque la concentración de esférulas y endosporas es alta. Se han descrito grupos linfocíticos de células B y T alrededor de los granulomas con necrosis y parecen ser una respuesta importante a la coccidioidomicosis. Los eosinófilos pueden ser abundantes, liberando la principal proteína básica eosinofílica y pueden crear el fenómeno Splendore-Hoeppli (se observa un borde intenso de material eosinofílico alrededor de los elementos fúngicos).

Diagnósticos diferenciales en la histopatología

Rhinosporidium seeberi, un parásito mesomicetozoario que causa pólipos en la mucosa nasal de perros y équidos, produce grandes esporangios, con múltiples endosporas internas. *Rhinosporidium seeberi* tiene una morfología muy similar, pero sus esporangios y endosporas son más grandes que las esférulas de *Coccidioides* spp, y su pared interna de los esporangios se tiñe con mucicarmín. Cuando se sospecha coccidioidomicosis, es importante buscar

esférulas; las endosporas fuera de las esférulas o las esférulas jóvenes sin endosporas pueden confundirse con *Blastomyces*, *Histoplasma*, *Candida*, *Pneumocystis* y otras levaduras. En pacientes inmunosuprimidos puede coexistir más de una infección.

Debido a las limitaciones del cultivo, en los laboratorios han estudiado ensayos genómicos dirigidos al espaciador transcrito interno 2 (ITS2) o al antígeno rico en prolina (Ag2 / PRA) con una sensibilidad de hasta el 98%. La detección de anticuerpos contra *Coccidioides* puede ser una importante herramienta de diagnóstico. En la actualidad, la IgM y la IgG se miden generalmente mediante EIA y/o inmunodifusión.

3.4 *Candida* spp.

Candida albicans coloniza las membranas mucosas intactas de la lengua, orofaringe y el esófago. Ocurre principalmente en ungulados, pero también se ha visto en carnívoros. No se considera una enfermedad primaria, no obstante, a menudo indica una enfermedad subyacente, particularmente en animales jóvenes. El uso de antibióticos, terapia de glucosa intravenosa, una dieta alta en azúcar, alteraciones metabólicas como diabetes mellitus, daño



tisular secundario a quimioterapia o radiación, e inmunosupresión, pueden alterar la microbiota de la cavidad bucal permitiendo la colonización de estos organismos que generalmente no están presentes. La disponibilidad de hierro es un factor limitante para las bacterias autóctonas, que compiten con la levadura por la colonización de la mucosa. En raras ocasiones, puede producirse una infección sistémica.

Los animales ingieren o inhalan la levadura donde persiste como un microbio comensal que coloniza la mucosa sin causar lesiones o enfermedades y se convierte en parte de la microbiota asociada con las superficies mucosas. El equilibrio entre comensalismo y enfermedad es tenue, y las perturbaciones de las mucosas y/o los cambios en el estado fisiológico del animal pueden cambiar este equilibrio a favor de la enfermedad (es decir, las formas filamentosas pseudohifales y/o hifas).

El mecanismo de lesión en la glositis por *Candida* spp. se debe a la proliferación e invasión de pseudohifas e hifas filamentosas en la mucosa y/o la ruptura y lisis de la mucosa causada por la inflamación y sus mediadores químicos y enzimas degradantes. En condiciones normales, la temperatura de la mucosa en la ca-

vidad bucal es cercana a la temperatura ambiente (25 °C). Esta temperatura favorece el crecimiento de la levadura, mientras que las pseudohifas y/o hifas prefieren crecer a 37 °C. La forma de levadura es capaz de cambiar esta dependencia por la temperatura para el crecimiento a través de reordenamientos cromosómicos, el cambio es atribuible a factores de virulencia expresados selectivamente en condiciones predisponentes adecuadas en la levadura. Estas persisten al adherirse y colonizar la mucosa mediante interacciones ligando-receptor y/o hidrófobas. Las levaduras y las formas pseudohifales e hifas tienen ligandos en sus paredes celulares (aglutinina, Hwp), permitiendo que estas formas se adhieran a las células epiteliales e invadan la mucosa. Aunque no se caracteriza, el daño epitelial, además del producido por la inflamación, también puede ser causado por apoptosis iniciada por factores de virulencia en formas pseudohifales y/o hifas.

El crecimiento superficial de *Candida* spp. se manifiesta con la formación de aftas cubiertas por una pseudomembrana gris verdosa que se desprende fácilmente de la superficie mucosa, que consta de células epiteliales descamadas, fibrina e hifas fúngicas.



Diagnóstico histopatológico

En los tejidos, las formas de *Candida* spp. aparecen como capas de levaduras que miden de 3 a 5 μM de diámetro entremezcladas con pseudohifas o filamentos. Los organismos pueden observarse con tinciones HE, GMS y PAS (Figura 4). *Candida glabrata* no produce filamentos. Es muy importante revisar la invasión de tejidos y vasos, ya que el crecimiento en la piel, los pulmones y el tracto gastrointestinal o genitourinario es indicativo de colonización. La reacción habitual del huésped consiste principalmente en inflamación neutrofílica con algunos linfocitos y macrófagos, fibrina y necrosis coagulativa, y en ocasiones células gigantes y granulomas. Cuando *Candida* spp. invade los vasos sanguíneos puede causar aneurismas micóticos o tromboflebitis, así como vasculitis necrotizante, pero no se observan organismos en los vasos necróticos, lo que respalda el concepto de que las fracciones solubles de *Candida* causan las lesiones necrotizantes. En mujeres con infecciones vaginales por *Candida*, los frotis ginecológicos teñidos con Papanicolaou presentan núcleos hipercromáticos agrandados

con halos perinucleares; estos cambios pueden confundirse con lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado.

Diagnósticos diferenciales en la histopatología

Las levaduras de *Candida* spp. que producen pseudohifas, requieren diferenciarse de otras levaduras y mohos que producen verdaderas hifas en los tejidos. El diagnóstico diferencial más frecuente es con *Aspergillus* spp. y *Trichosporon* spp. Las pseudohifas alargadas de *Candida* spp. pueden parecer ramificadas, se diferencian porque son delgadas y no tienen tabiques. Los blastoconidios de *Candida* spp. en germinación también pueden parecer ramificadas, pero pueden distinguirse por la ausencia de una constricción entre la base de la blastoconidia y el tubo germinativo.

En humanos se emplea el hemocultivo, el ensayo de hibridación *in situ* fluorescente de ácido nucleico peptídico en frotis hechos con frascos de hemocultivo positivos, y la detección por PCR multiplex-tándem en sangre completa, suero o plasma.

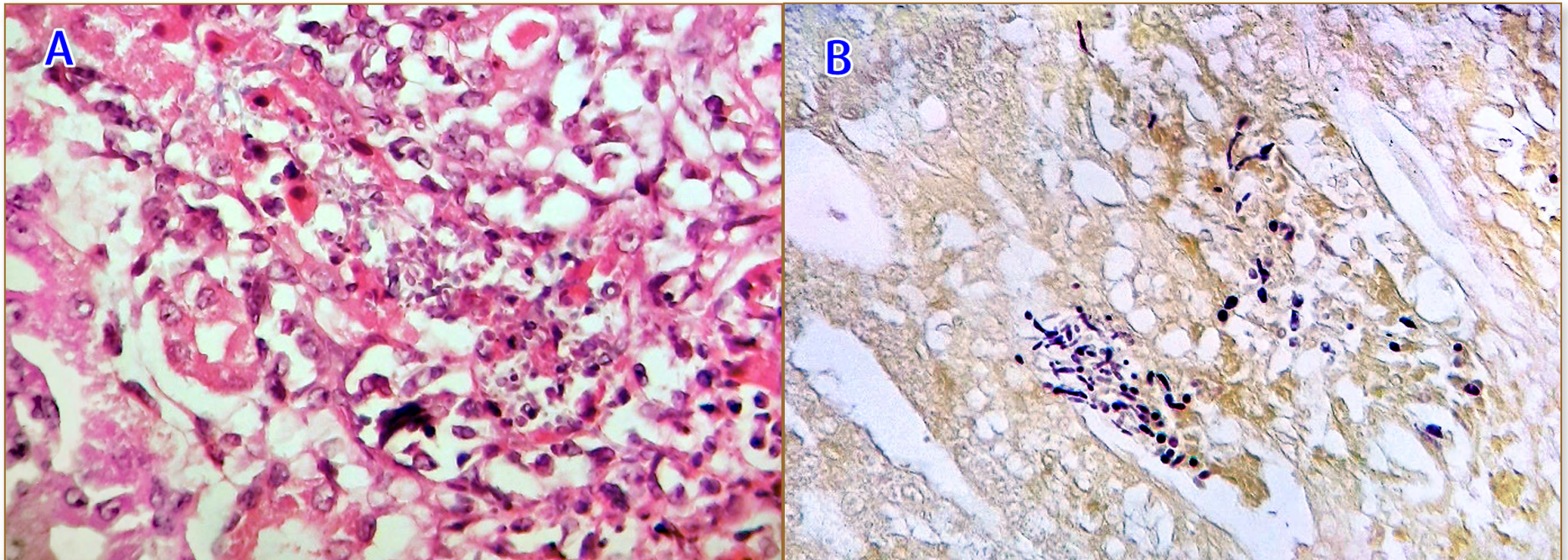


Figura 4. *Candida albicans*. Microfotografías de riñón, conejo. **A.** Necrosis tubular con fragmentos de levaduras. Tinción de HE. 40X. **B.** Levaduras entremezcladas con pseudohifas o filamentos que miden de 3 a 5 μM de diámetro. Tinción de Gram. 40X.



3.5 *Aspergillus* spp.

Afecta principalmente animales con inmunosupresión, quimioterapia o terapia prolongada con corticosteroides. En los animales, especialmente en los perros, los hongos penetran al organismo por inhalación de los conidios (≈ 2 a $3 \mu\text{M}$ de diámetro) que se depositan en las mucosas de la nasofaringe y se distribuye por turbulencia centrífuga e inercial producida por la respiración. El hongo es un saprófito de materia muerta o en descomposición. El género *Aspergillus* comprende una gran cantidad de mohos que se reproducen asexualmente produciendo cadenas no ramificadas de conidios a partir de una estructura bulbosa llamada vesícula. *Aspergillus* spp. son omnipresentes en el medio ambiente y se han utilizado durante siglos para fermentar arroz en la producción de sake y salsa de soja. En la industria, *Aspergillus niger* se utiliza para producir ácido cítrico y numerosas enzimas comerciales. También interactúa con el aparato mucociliar y moléculas defensivas liberadas de células epiteliales de la mucosa, y finalmente son fagocitados por neutrófilos y macrófagos alveolares. El mecanismo de la lesión consiste en la interrupción y lisis de las mucosas en la

cavidad nasal y el sistema respiratorio, causada por la inflamación, sus mediadores y enzimas degradativas, y por la proliferación e invasión concurrentes de hifas fúngicas. Las lesiones son principalmente inflamatorias y necróticas con formación de pseudo membranas, fibrina e hifas fúngicas que pueden cubrir las superficies mucosas de cornetes, senos nasales y vías respiratorias, posteriormente son capaces de invadir el hueso y el cartílago. En los pulmones pueden formarse granulomas de diversos tamaños con distribución al azar. En otras especies animales, la aspergilosis comienza como una infección del sistema respiratorio, a menudo asintomática, y luego los conidios se diseminan a otros sitios en los macrófagos a través del tráfico de leucocitos infectados. Estos sitios incluyen el pulmón, riñón, glándula mamaria y la placenta en el ganado; bolsas gutrales en caballos; y pulmones en gatos. Las hifas también pueden diseminarse a través del sistema circulatorio a otros órganos a través de un proceso llamado angioinvasión. En humanos, la aspergilosis engloba tres entidades: aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), aspergilosis/aspergiloma pulmonar crónica y aspergilosis invasiva o sistémica.



Diagnóstico histopatológico

Aspergillus spp. se describen como hifas delgadas (3 a 12 μ M), septadas, de ángulo agudo (45°) o ramificadas dicotómicas (**Figura 5**). Se pueden observar vesículas con conidios cuando los hongos están presentes en lesiones cavitarias o senos nasales. Se debe tomar en consideración las características particulares que existen en las diferentes especies de *Aspergillus* o los cambios que pueden ocurrir después del tratamiento antifúngico. El foco de hongos en la aspergilosis pulmonar crónica consiste en hifas enredadas dentro de material necrótico. En aspergilomas de paredes delgadas la reacción que rodea el foco de hongos consiste en fibrosis, mientras que en la aspergilosis pulmonar crónica cavitaria/necrotizante hay una capa de tejido necrótico con abundantes hifas rodeadas de tejido de granulación y una capa externa de fibrosis. Las reacciones adicionales en la pared de la cavidad pueden incluir granulomas, eosinófilos con formación del fenómeno de Splendore-Höeppli alrededor de las hifas, cristaloides de oxalato de calcio y macrófagos cargados de hemorragia o hemosiderina. La diferenciación de los casos con aspergilosis pulmonar crónica cavitaria/necrotizante de

aquellos con aspergilosis invasiva puede ser difícil, ya que los vasos en la pared de la cavidad pueden mostrar invasión hifal y varios grados de trombosis. Los aspergilomas suelen ser lesiones parenquimatosas, pero si el aspergiloma surge en una bronquiectasia será broncocéntrico.

Diagnósticos diferenciales en la histopatología

La histología y la presencia de *Aspergillus* spp. en cultivo tienen amplia correlación, el diagnóstico diferencial se realiza con *Fusarium* spp., *Pseudoallescheria* spp., *Phialophora verrucosa* y *Trichophyton* spp. Las tinciones de Fontana-Masson pueden ser útiles para demostrar pigmentos en organismos como *Bipolaris* y *Curvularia*.

Los casos con doble infección por *Aspergillus* spp. y *Candida* spp. u otros géneros, plantean dilemas acerca del diagnóstico y se sugiere la inmunohistoquímica, la hibridación *in situ* o la PCR, pero en la actualidad solo están disponibles para su uso en investigación.

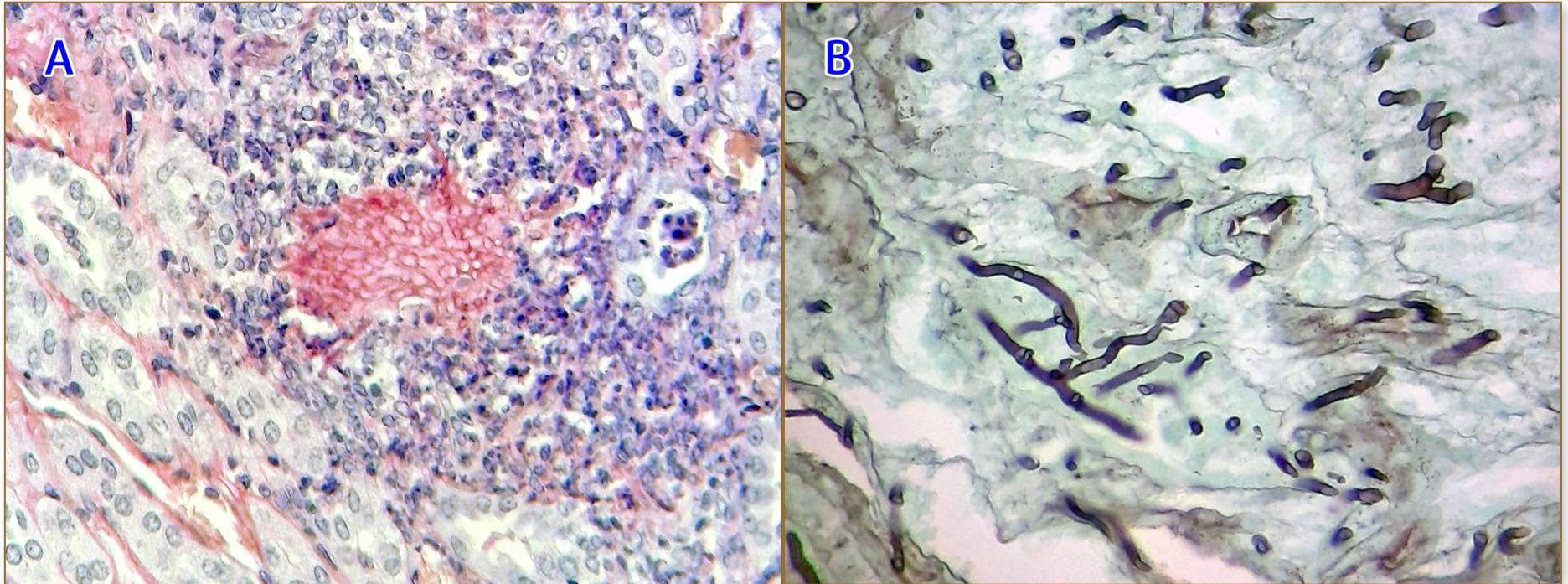


Figura 5. *Aspergillus* spp. Microfotografía de riñón, conejo. **A.** Necrosis tubular con infiltrado de neutrófilos y macrófagos alrededor de fragmentos de hifas delgadas. Tinción de PAS. 40X. **B.** Hifas septadas con ángulo agudo (45°) y ramificadas dicotómicas (3 a 12 μ M). Tinción Grocott. 40X.



3.6 Dermatofitos

Las dermatofitosis son infecciones fúngicas que están presentes en la piel, el pelo y las garras de los animales causada por hongos anamórficos (asexuales o imperfectos) patógenos que incluyen a *Epidermophyton*, *Microsporum* y *Trichophyton*, generalmente asociados con la queratina de los huéspedes. *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis* y *Epidermophyton floccosum* se distribuyen en todo el mundo. La migración de poblaciones ha provocado cambios en la distribución de los diferentes dermatofitos. Las micosis superficiales y cutáneas se adquieren por contacto con animales infectados con conidios presentes en el suelo, por contacto con material infeccioso como escamas o pelo en el medio ambiente o en fómites (peines, cepillos, rasadoras, tachuelas equinas). Los dermatofitos pueden colonizar las estructuras cornificadas (pelo, garras) y el estrato córneo, en virtud de sus proteasas queratinolíticas, además de causar lesiones sin que necesariamente ingresen en el tejido vivo. La micosis cutánea es la más común en seres humanos y animales, especialmente en gatos. Los animales jóvenes son más susceptibles que los adultos; la sobrepoblación, instalaciones sucias y/o húmedas, nutrición in-

adecuada, inmunosupresión, también los hace susceptibles. Los dermatofitos son más contagiosos que otras infecciones por hongos, el contacto prolongado entre los conidios y la piel (espacios entre las uñas), y con la humedad y temperatura adecuadas (áreas interdigitales o cabello) son más propensas a albergar estas infecciones. Estas infecciones se denominan tiña, seguidas del sitio del cuerpo afectado, por ejemplo, está la *tinea unguium* u onicomicosis (en las uñas), *tinea cruris* (en la ingle), entre otras. Todas las tiñas evidencian un patrón clínico similar, mostrando un anillo de piel inflamatoria descamada que se acompaña de ardor y prurito. Estos hongos expresan carbohidratos adhesinas específicas que permiten la unión a las células epiteliales y producen múltiples serinas y metaloendoproteasas que permiten la digestión de la red de queratina. Los dermatofitos causan enfermedades crónicas de la piel, ya que se adaptan y no se eliminan por la respuesta inmune del huésped. Los mananos de la pared celular de *Trichophyton* son capaces de inhibir las respuestas linfoproliferativas *in vitro* y también pueden ser responsables de inhibir la renovación del estrato córneo. La respuesta del huésped es principalmente hipersensibilidad de tipo retardado y varía en grado según el estado

inmunológico del huésped y el dermatofito infectante. Además, existe una asociación entre las infecciones por dermatofitos y la alergia, en particular el asma. Otros dos grupos también importantes son *Malassezia* spp. y *Candida* spp. Las infecciones por *Malassezia* causan tiña versicolor y están particularmente relacionados con la aplicación de aceites y lociones, uso de corticosteroides, exposición a la luz solar, hidrosis y posiblemente dermatitis seborreica. Los dermatofitos zoofílicos (*Microsporum canis* y *Trichophyton mentagrophytes*) son patógenos primarios de animales, pero pueden infectar a los humanos. *Microsporum canis* está tan bien adaptado, especialmente en gatos de raza pura de pelo largo, que se producen infecciones inaparentes. Los Yorkshire terriers, los gatos persas y gatos del Himalaya parecen estar predispuestos a la dermatofitosis por *M. canis*. La fuente de las infecciones por *M. canis* suele ser un gato infectado. En *Trichophyton* spp. las infecciones suelen adquirirse por contacto con huéspedes reservorios, que en el caso de *T. mentagrophytes* son roedores o su entorno inmediato. Los dermatofitos geofílicos (por ejemplo, *Microsporum gypseum*) se encuentran en el suelo como saprófitos, pero en condiciones favorables pueden infectar a los humanos y animales si la integridad de la piel se rompe, o si el sistema inmunológico del huésped está comprometido.

Diagnóstico histopatológico

Para detectar dermatofitos en la capa de queratina es necesario utilizar tinción GMS o PAS (Figura 6), ya que se trata de hongos hialinos que son difíciles de observar en la capa de queratina con HE. Se pueden visualizar hifas y aleurioconidios y son particularmente prominentes en los folículos pilosos. La reacción del huésped al hongo es muy variable. En la capa de queratina puede haber hiperqueratosis leve con paraqueratosis focal. En las lesiones agudas de la epidermis, muestran espongirosis y microabscesos neutrofílicos. Por último, la dermis muestra varios grados de linfocitos perivasculares y células plasmáticas, y en algunos casos puede haber un edema dérmico papilar prominente. Cuando un dermatofito causa una inflamación grave de los folículos pilosos con infiltrado es principalmente neutrofílico o el granuloma crónico con inflamación mononuclear prominente. En ambos casos, pueden estar presentes células gigantes y frecuentemente contienen fragmentos de elementos hifales. En raras ocasiones los dermatofitos pueden invadir la epidermis y la dermis, produciendo lesiones nodulares que se asemejan a los micetomas.

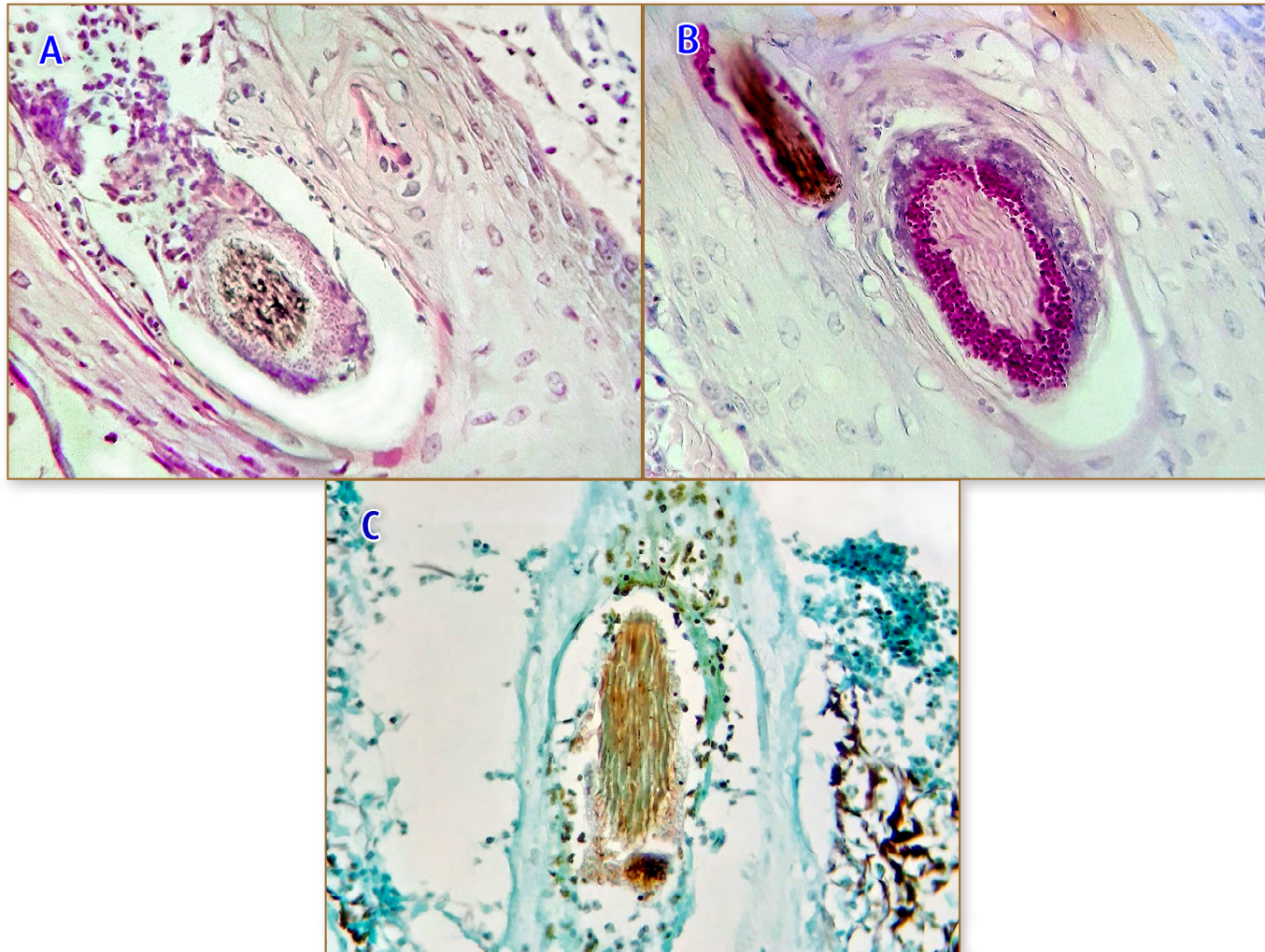


Figura 6. Dermatofitos. Microfotografía de piel, perro. **A.** Folliculitis con infiltrado de neutrófilos y macrófagos, presenta hongos hialinos difíciles de observar en la capa de queratina del pelo. Tinción HE. 40X. **B.** Se pueden visualizar aleurioconidias fuertemente positivas en la capa de queratina del pelo. Tinción de PAS. 40X. **C.** Hifas y conidias teñidas con Grocott. 40X.



Diagnósticos diferenciales en la histopatología

Las infecciones micóticas superficiales causadas por *Candida* spp. y *Malassezia* spp. deben considerarse en el diagnóstico diferencial de dermatofitos. En comparación con los dermatofitos, estos organismos tienden a teñir los basófilos con HE. En el caso de *Candida* spp. es indispensable asegurarse de que la infección sea superficial y no exista invasión vascular. Si se observa invasión dérmica o vascular, es importante descartar manifestaciones cutáneas de fungemias sistémicas. Los raspados de lesiones pueden aclararse con hidróxido de potasio al 20% (KOH) y luego observarse con un microscopio óptico; o bien, teñirse con blanco de calcofluor y hacer la observación con un microscopio de fluorescencia.

Esto identificará la presencia de elementos fúngicos, pero no determinará el tipo de hongo presente. Los cultivos son importantes para diferenciar entre enfermedad dermatofítica e infecciones cutáneas superficiales causadas por otros hongos o levaduras. El diagnóstico se establece antes de iniciar el tratamiento, por la duración, el costo y los posibles efectos secundarios de los medicamentos utilizados. Además, conocer las especies de dermatofitos puede ayudar a determinar las debidas medidas preventivas en las mascotas y ayudará a prevenir posibles fuentes de reinfección.

Las pruebas de PCR de raspados de piel y el uso de otras muestras para identificar dermatofitos y otros hongos que pueden causar onicomycosis e infecciones cutáneas superficiales; siguen en fase de investigación.

4. Bibliografía

1. Cantile C, Youssef S. Nervous System. Vol. 1. In: Maxie MG, editor. Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. 6th. ed. Missouri: Elsevier; 2016. 354-362.
2. Caswell JL, Williams KJ. Respiratory System. Vol. 2. In: Maxie MG, editor. Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. 6th. ed. Missouri: Elsevier; 2016. 573, 579-585.
3. Gonzalez A, Gonzalez-Mendoza A. Micosis en México. Salud Públ Méx; 5:103-115.
4. Guarner J, Brandt ME. Histopathologic Diagnosis of Fungal Infections in the 21st Century. Clin Microbiol Rev; 24:247–280, 2011.doi:10.1128/CMR.00053-10.



5. Luna L.G. Manual of Histological Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology. Mc Graw Hill Company. 3 ed. 1992.
6. Mauldin EA, Peters-Kennedy J. Integumentary System. Vol. 1. In: Maxie MG, editor. Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. 6th. ed. Missouri: Elsevier; 2016. 646-647.
7. Mayayo Artal E. Diagnóstico histopatológico de las micosis. Rev Iberoam Micol 2004; 21: 1-9 .
8. Méndez-Tovar LJ, Anides-Fonseca A, Vázquez-Hernández A, Galindo-González M, Díaz-Madrid M, Berdón-Castro A, Manzano-Gayosso P, Millán-Chiu B, Hernández-Hernández F, López-Martínez R. Micosis observadas en cinco comunidades mexicanas con alto grado de marginación. Gac Méd Méx. 2006; 142: 381-386.
9. Shinozi M, Tochigi N, Sadamoto S, Yamagata S, Wacayama M, Nemoto T. Histopathological diagnosis of invasive fungal infections in formalin-fixed and paraffin-embedded tissues in conjunction with molecular methods: comparison of reproducibility and reliability of histopathological evaluation, polymerase chain reaction, and in situ hibridization. Med Mycol J. 59E, E 7-E 18, 2018. ISSN 2186-6486.
10. The Center for Food Security and Public Health, Iowa State University, Institute for International Cooperation in Animal Biologist. Coccidiomycosis. Última actualización: junio de 2010. Consulta: 5 de enero 2021. In: <https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/es/coccidioidomycosis-es.pdf>
11. Zachary JF. Mechanisms of Microbial Infections. In: Zachary JF, editor. Pathologic basis of veterinary disease. 6th ed. St Louis: Elsevier. 2016: 232-236.
12. Zhao Y, Lin X. *Cryptococcus neoformans*: Sex, morphogenesis, and virulence. Infection, Genetics and Evolution 89 (2021) 104731. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.104731>

Candanosa Aranda, I. E., (2021). Diagnóstico histopatológico de micosis en los animales domésticos: Temas Selectos de Micología Veterinaria. <https://sitio.web.ProypapimeCarolinaSegundo...//>



De la colección Temas Selectos de Micología Veterinaria:

“Diagnóstico histopatológico de micosis en los animales domésticos”

Editada por la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.

Se terminó el 11 de octubre 2021.

Departamento de Diseño Gráfico y Editorial
de la Secretaría de Vinculación y Proyectos Especiales:
edificio 2, planta baja, FMVZ-UNAM.

Avenida Universidad 3000, Ciudad Universitaria,
Coyoacán, 04510, México, Ciudad de México.

Formación y composición tipográfica
en tipos Myriad Pro y Dax.

Medio electrónico: internet

Formato: PDF

Tamaño: 4.7 MB

Cuidado de la edición:

Carolina Segundo Zaragoza