



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

COCCIDIOIDOMICOSIS. ACTUALIZACION  
DEL TEMA Y REALIZACION DE UNA  
ENCUESTA DE CONOCIMIENTOS EN EL  
ESTADO DE SONORA.

TRABAJO MONOGRAFICO DE  
ACTUALIZACION  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO  
P R E S E N T A :  
FIDEL CIENFUEGOS VALENCIA



TESIS QUIMICO, D. F.  
FALLA DE ORIGEN



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE.

	Página.
1. Introducción_ _ _ _ _	5
2. Objetivos_ _ _ _ _	7
3. Generalidades_ _ _ _ _	8
3.1. Definición de la enfermedad_ _ _ _ _	8
3.2. Sinonimia_ _ _ _ _	8
3.3. Breve historia_ _ _ _ _	8
3.4. Epidemiología_ _ _ _ _	11
3.4.1. Geografía y puntos de incidencia_ _ _ _ _	11
3.4.2. Con relación al sexo y a la edad_ _ _ _ _	13
3.4.3. Con respecto a la ocupación_ _ _ _ _	15
3.4.4. La raza como factor de riesgo_ _ _ _ _	15
3.4.5. El embarazo como factor predisponente_ _ _ _ _	16
3.4.6. Coccidioidomicosis relacionada al SIDA_ _ _ _ _	17
3.5. Aspectos clínicos de la coccidioidomicosis_ _ _ _ _	19
3.5.1. Coccidioidomicosis pulmonar primaria_ _ _ _ _	21
3.5.1.1. Asintomática_ _ _ _ _	21
3.5.1.2. Sintomática: leve, moderada y grave_ _ _ _ _	21
3.5.2. Coccidioidomicosis cutánea primaria_ _ _ _ _	28
3.6. Diagnóstico de laboratorio_ _ _ _ _	29
3.6.1. Examen directo_ _ _ _ _	29

3.6.2. Cultivo	30
3.6.3. Pruebas inmunológicas	33
3.6.3.1. Intradermorreacción	33
3.6.3.2. Precipitinas en tubo	33
3.6.3.3. Aglutinación con partículas de látex	34
3.6.3.4. Inmunodifusión cuantitativa	34
3.6.3.5. Radioinmunoanálisis	35
3.6.3.6. Ensayo inmunoenzimático	35
3.6.3.7. Fijación de complemento	38
3.7. Tratamiento	38
4. Metodología	47
5. Resultados	56
6. Discusión	83
7. Conclusiones	87
8. Apéndices	88
9. Bibliografía	92

## 1. INTRODUCCION.

La coccidioidomicosis como la mayoría de las micosis sistémicas, tienen una zona endémica limitada, en nuestro país se presenta en las regiones semiáridas, por lo que abarca toda la franja fronteriza, teniendo particular relevancia en los estados de Sonora, Baja California Norte, Nuevo León, etc. . La presencia del agente etiológico (*Coccidioides immitis*) en estas áreas, se debe a sus características biológicas, ya que tiene bajo poder bioquímico, por lo tanto se desarrolla mejor con menos competencia microbiana a su alrededor.

En general este padecimiento se presenta con una alta morbilidad y muchos casos se complican, pudiendo inclusive llegar hasta la muerte; por lo que es de gran importancia que se realice el diagnóstico rápido para dar el tratamiento adecuado. La coccidioidomicosis por lo general se inicia por la vía pulmonar, y se puede confundir con problemas neumónicos, en particular con la tuberculosis, que es tan frecuente en nuestro País. El conocimiento de las características clínicas, así como de los aspectos microbiológicos, son indispensables para el diagnóstico de la enfermedad tanto a nivel médico como de laboratorio.

El presente trabajo tiene como objetivo principal, detectar los conocimientos específicos acerca de la coccidioidomicosis en el estado de Sonora, que es una de las zonas de mayor endemia en

nuestro País; ésto se hará mediante la aplicación de una encuesta de resolución rápida, que nos permita evaluar estadísticamente el nivel de dichos conocimientos. Se practicará a dos niveles : a médicos generales y especialistas que laboren en la entidad y al personal de laboratorio que lleve acabo el trabajo de diagnóstico clínico rutinario. Este último grupo estará compuesto por profesionistas de diversas carreras, tales como las de : químico farmacéutico biólogo, químico bacteriólogo parasitólogo, químico biólogo y biólogo. Es importante mencionar que se realizará un estudio estadístico adecuado, para determinar las posibles deficiencias de conocimientos acerca de la enfermedad.

De acuerdo con los datos que se obtengan, si se llegase a encontrar un bajo nivel de conocimientos entre las poblaciones encuestadas, sería de particular interés el realizar un folleto o monografía, que contenga la información básica sobre la coccidioidomicosis, para que posteriormente sea distribuido en los centros de salud del estado.

## 2.OBJETIVOS

- Llevar a cabo una revisión sobre la coccidioidomicosis basándose en la bibliografía de los últimos cinco años en las diferentes revistas científicas.

- Realizar una encuesta de conocimientos acerca de la coccidioidomicosis en tres ciudades del estado de Sonora y determinar mediante un estudio estadístico, el grado de información que tienen médicos y químicos, (personal de laboratorio).

- Conforme los resultados obtenidos en la encuesta, realizar una evaluación para proponer la elaboración de un folleto de información acerca de la enfermedad; el cual podría ser distribuido en las zonas endémicas del País.

### 3. GENERALIDADES

#### 3.1. DEFINICION.

La coccidioidomicosis es una micosis sistémica causada por un hongo bifásico o dimórfico, denominado *Coccidioides immitis*, que se puede presentar de forma subclínica o ligeramente severa a nivel pulmonar, siendo la vía respiratoria la entrada más frecuente del agente etiológico al organismo, la cual en la mayoría de los casos tiene una resolución rápida. En general sólo en raras ocasiones se desarrolla la forma diseminada llegando a un cuadro fatal. En un menor porcentaje de casos puede llegar a penetrar por vía cutánea inoculándose directamente en traumatismos expuestos a las esporas del hongo, [2,23,4].

#### 3.2. SINONIMIA.

Esta micosis también es identificada con diversos nombres como: Enfermedad de Posadas, granuloma coccidioidal, reumatismo del desierto, fiebre del valle de San Joaquín.

#### 3.3. BREVE HISTORIA.

La coccidioidomicosis fue descrita por primera vez por Alejandro Posadas en un soldado con una enfermedad diseminada (en Buenos Aires, Argentina), siendo descrito el agente etiológico, como un protozoario por Wernicke en el año de 1892.

Cuatro años después se publicó un caso observado en San Francisco, California, por Rixford y Gilchrist, ellos al igual que Posadas, lograron reproducir la enfermedad en animales de laboratorio y dieron el nombre de *Coccidioides immitis* al microorganismo aislado, según sugerencias de Stiles, teniendo su significado en la raíz etimológica *Dideos* = Parecido o semejante a, y de *Coccidia* género en la clase *PROTOZOA*, *im* = no, *mitis* = suave. En 1900 Ophüls y Moffitt describieron al agente etiológico como un hongo y citan en su trabajo, [1], el ciclo de vida del *C. immitis*, ésto después de relizar varios trabajos experimentales, ya que en un principio se le consideró como un hongo contaminante, debido a que macroscópicamente simula un hongo de aspecto algodonoso. También reconocieron que el pulmón era el órgano donde se iniciaba la enfermedad, identificando la vía respiratoria como la forma más frecuente de entrada del microorganismo, [2,23].

El primer caso visto en México fue presentado en 1932 por Cicero y Perrin en la Academia Nacional de Medicina, se trataba de un mexicano radicado en Okland, Estados Unidos, paciente que presentaba múltiples lesiones cutáneas. A finales de los años treinta y a principios de los cuarenta, se pensó que la enfermedad debía existir en México, por las condiciones ecológicas iguales en ambos lados de la frontera con los

Estados Unidos. Se detectaron casos diagnosticados como tuberculosis, aunque no se encontró al bacilo de Koch como agente causal, por lo que se empezó a utilizar la coccidioidina en forma escasa e irregular, encontrándose una alta positividad entre los individuos originarios del norte del país, [2,12,23]. En 1944 González Ochoa y cols. realizaron encuestas serológicas en Sonora y Baja California, detectándose un 17.21 % de positividad, insistiendo entonces en la similitud de condiciones ecológicas entre México y Estados Unidos. Madrid también realizó encuestas serológicas en el estado de Sonora y determinó una positividad del 52.55 %, [2,9,12,23]; en 1945 presentó un caso en la Asociación Médica de Hermosillo, identificado como coccidioidomicosis. En el año siguiente, 1946, Latapi y González Chávez diagnosticaron un nuevo caso de localización pulmonar. En 1947 se realizó una encuesta entre pacientes internados en El Hospital General de México, resultando positivos el 5.1 % de ellos y otra realizada en 1948 a conscriptos en la Cd. de México se obtuvo un resultado semejante, éstos al igual que en la encuesta anterior procedían de diferentes lugares del país, [2,9,12,23].

En Nuevo León, De La Garza publicó en 1952 cuatro casos diagnosticados por biopsia y cultivo. En 1960 Sotomayor, Madrid y Torres aislaron el hongo de la tierra, [2,3,9,23].

De 1978 a 1988 se llevó a cabo un estudio donde se presentaron 150 casos en el estado de Nuevo León, este trabajo fue desarrollado por González Benavides, [12].

En 1989 Fredrich presentó el trabajo "Un estudio de pruebas cutáneas de la fiebre del valle en Tijuana, Baja California", de la Universidad de San Diego, California, Estados Unidos, [5]. En 1991 Laniado y cols. publicaron, "Tijuana zona endémica de infección por *C. immitis*", [9].

En esta breve historia se presentan en forma general desde los primeros casos identificados y reportados en el extranjero, así como los casos y trabajos realizados en nuestro país hasta las últimas fechas. Estos trabajos revisten un interés especial, debido a que en los últimos 10 a 15 años la zona del valle de Tijuana es una de las de mayor afluencia migratoria, debido a que se concentran núcleos de gente que proviene de prácticamente toda la república y centroamérica por el problema del "bracerismo".

### 3.4.EPIDEMIOLOGIA.

#### 3.4.1.Geografía y puntos de incidencia.

Las características de las zonas endémicas de la enfermedad, coinciden en ser lugares clasificados como

semidesérticos a desérticos, con promedio de lluvias de 254mm. al año y sólo en una temporada, con temperaturas que van desde los -15°C hasta los 50°C o más, en invierno y verano respectivamente, [2,3,4,12].

El desarrollo del *C. immitis* se favorece en suelos con altas concentraciones de sales, particularmente de sulfato de calcio, (Ca SO<sub>4</sub>), y boratos, a un pH que puede variar entre 2 y 12, con una vegetación característica del medio como lo son las plantas gobernadora, (*Larrea tridentata*), mezquites, cactus, yucas y agaves. Los animales que prevalecen en estos lugares son los ratones, ratas, cobayos, ardillas, tejones y reptiles entre otros, [2,12].

Los puntos de mayor incidencia se presentan en algunos países de América, los cuales tienen zonas con las características antes mencionadas. La zona contemplada abarca desde Estados Unidos principalmente en los estados de California, Arizona y Texas, en general a lo largo de la frontera con México, incluyendo aquí los estados de Baja California, Sonora, Chihuahua y Nuevo León, y con menor prevalencia Coahuila y Tamaulipas, [2,3,12].

En lo que respecta a centro y sudamérica se tienen dos áreas, en el valle de Montaña y en el valle de Comayagua en Guatemala y Honduras respectivamente. En Sudamérica las zonas

endémicas se dividen en dos: entre el límite de Colombia y Venezuela, este último con una área más extensa que incluye los estados de Zulia, Lara y Falcón; la segunda abarca lo que se denomina la región del Chaco, formada por el sureste de Bolivia, Norte de Argentina y prácticamente todo el Paraguay. En el caso de Argentina se reconoce otra zona, en la parte central, hacia el sur, [1,2,4,12,23].

Estos son los puntos de endemia que se tienen localizados en el continente Americano, se han identificado por la prevalencia de la enfermedad y por haber aislado el hongo en dichas zonas. Estos lugares mantienen las características ecológicas adecuadas para el desarrollo de *C. immitis*, la presencia de esta micosis no está bien establecida para otros continentes, aunque se tienen algunos reportes de casos fuera del continente sin quedar claro el origen de la enfermedad, como algunos casos provenientes de Filipinas.

#### 3.4.2. Con relación al sexo y a la edad.

Se tienen diferentes teorías acerca de como influye el sexo en el desarrollo de la infección por *C. immitis*, por ejemplo Drutz (citado por Martin), [22] demuestra la estimulación *in vitro* de *C. immitis*, por efecto de andrógenos dando como resultado un incremento en la maduración y crecimiento

proporcional del microorganismo.

Los pacientes del sexo masculino son infectados con mayor frecuencia que el femenino, aunque no se alcanza una significancia estadística, tal y como lo demuestran los trabajos realizados por Laniado y cols., [9], y los de Frederick [5].

Otro aspecto tomado en cuenta es que el hombre permanece más tiempo fuera de casa y por lo tanto está más expuesto a *C. immitis*, [22,23], ya que se ha demostrado su presencia en zonas rurales y urbanas, como se demuestra en los trabajos de Laniado, [9] y los de Sotomayor y cols., [2,5,12].

Con relación a la edad los autores Laniado y Fredrich, [5,9], reportan que sólo las diferencias entre los grupos de edades de 9-12, de 23-27 y los de 28 años en adelante alcanzan valores estadísticos significativos, y analizando la enfermedad en los sujetos de 18 años en adelante la incidencia es de 14.23 %, infiriendo que la infección aumenta de forma directamente proporcional a la edad. Lo anterior coincide con los trabajos realizados en Nuevo León por González Benavides, [12], en donde se analizan 150 casos, de los cuales 109 pertenecían al sexo masculino y 41 al femenino, predominando entre ellos las edades de 31 a 40 años. Se piensa que el motivo ocupacional es una causa de peso por lo cual se presenta la enfermedad con mayor frecuencia en cierto grupo de edades.

#### 3.4.3. Con respecto a la ocupación.

Se supone que el factor ocupacional es de gran importancia con respecto a las posibilidades de contraer la enfermedad, ya que dependiendo de la zona de trabajo será la posibilidad de estar en contacto con el agente etiológico, así, desempeñando labores en zonas donde abunda el polvo o la tierra, aumentan los factores de riesgo, esto se debe tomar con ciertas reservas, ya que el hongo también se ha logrado aislar de zonas totalmente urbanizadas, con lo cual se tiene la posibilidad de entrar en contacto con él en la ciudad, [9].

#### 3.4.4. La raza como factor de riesgo.

Existen trabajos de recopilación [5] donde se muestra como los individuos de raza caucásica, presentan menor porcentaje de coccidioidomycosis diseminada o infección pulmonar aguda, en realidad no existen datos claros sobre el papel de la raza en el desarrollo de la enfermedad diseminada y tal vez no se tengan conocimientos acerca de esto en un futuro cercano, [1]. Sin embargo como se comentó, los datos recopilados por Pappagianis, [20], sugieren claramente que hay alguna relación con la raza.

En general los individuos más afectados son los de raza negra, los filipinos, los mexicanos, (los hispanos), y nativos de los Estados Unidos tales como los apaches y otros que habitan

en las zonas de endemia, [1,5,7,9,12,20].

#### 3.4.5.El embarazo como factor predisponente.

En las mujeres embarazadas, la coccidioidomicosis pulmonar crónica sólo se presenta en un 5 %, la diseminada extrapulmonar en 0.2 %, sin embargo, si la infección sucede durante el embarazo el riesgo de diseminación aumenta del 10 al 20% y éste se incrementa conforme progresa el embarazo, [22].

Se han propuesto dos diferentes mecanismos para explicar esto. El primer mecanismo propuesto se relaciona con una supresión relativa de las células mediadoras de la respuesta inmune, los linfocitos T cooperadores, durante el tercer trimestre del periodo gestacional, [1,21]. El segundo es el cambio que se da en el nivel de hormonas, lo cual estimula al hongo a desarrollarse, específicamente se mencionan los cambios en las concentraciones de progesterona y 17-beta- estradiol, [21,22]. Sin embargo, en trabajos hechos por Catanzaro y cols.[1], determinaron que la probabilidad de adquirir la enfermedad es más baja que 1 en 1000 pacientes, ellos reportan que en 47,120 casos revisados en un periodo de tiempo largo,sólo 10 resultaron con coccidioidomicosis sintomática; de estos diez casos positivos, tres desarrollaron la enfermedad diseminada, y dos de ellas la adquirieron durante el tercer trimestre del

embarazo, período que probablemente esté relacionado con el desarrollo de la enfermedad en su forma severa, [1,21,22].

#### 3.4.6. Coccidioidomicosis relacionada al SIDA.

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida es considerado un problema de salud muy grave, debido a que el número de individuos infectados aumentó considerablemente a partir de la década de los ochenta, y principalmente a que el daño ocasionado al sistema inmune deja al paciente susceptible a las complicaciones de las enfermedades infecciosas primarias y por oportunistas [15,16,34].

La posibilidad de adquirir coccidioidomicosis en un individuo con SIDA es alta, si éste se encuentra en una zona endémica, ya que *C. immitis* es por si solo muy infectante.

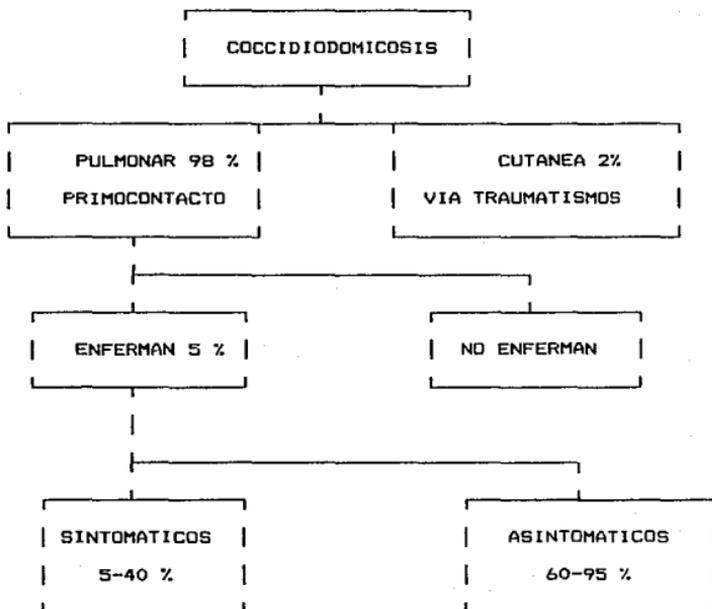
En México no se tienen reportes de coccidioidomicosis en pacientes con SIDA, durante los últimos cinco años. Sin embargo, Galgiani [15] en Arizona, Estados Unidos, publica un estudio en el cual determina que aproximadamente un tercio de los individuos con el síndrome de inmunodeficiencia contraen una coccidioidomicosis severa. Estos datos coinciden con los publicados por Bronnimann [34], quien refiere que de 27 pacientes con SIDA atendidos en la ciudad de Pima, Arizona, 7 desarrollaron coccidioidomicosis activa. Todos los pacientes fueron del sexo masculino con edades que fluctuaban entre los 26 y los 58 años de

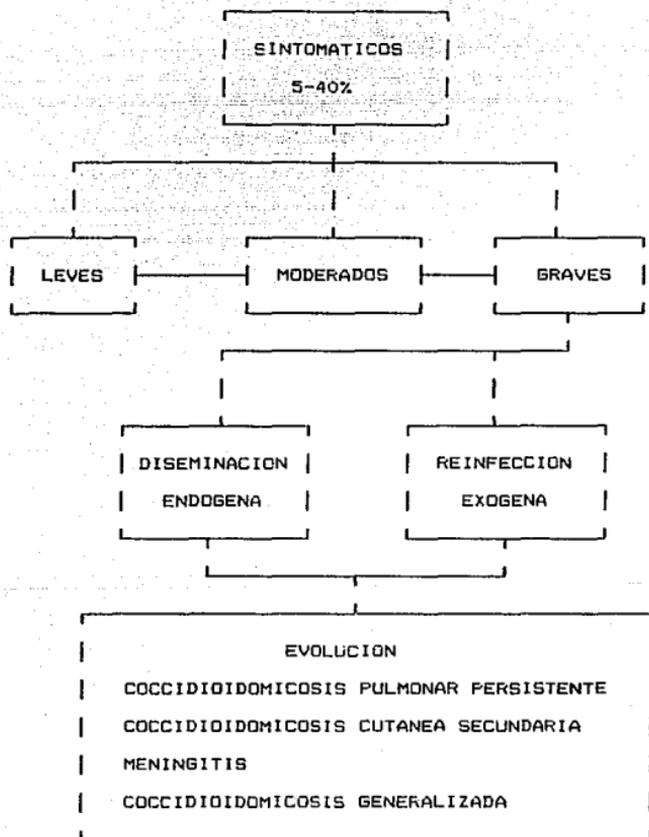
edad; de los cuales uno era de raza negra y seis blancos. La coccidiomicosis fue diagnosticada antes de que se detectara el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La frecuencia con que se observaron los infiltrados nodulares o reticulonodulares en imágenes radiológicas, proporciona una posible referencia para realizar un diagnóstico presuntivo de coccidiomicosis en pacientes con SIDA [34]. Galgiani [15] y Bronnimann [34], refieren que en general la coccidiomicosis se presenta en individuos infectados por el VIH en forma severa y rápida. Primero afecta a pulmones y posteriormente llega a cerebro, provocando abscesos y a peritoneo involucrando hígado, riñones, bazo e intestinos. La diseminación a tejido óseo y otros órganos es menos frecuente. [15,16,33,42]. La coccidiomicosis en pacientes con SIDA se da en forma atípica, en relación a como se presenta en individuos no inmunocomprometidos, la diferencia se observa específicamente en imágenes radiológicas y pruebas inmunológicas, [16,19,33,34]. Esto dificulta aún más el diagnóstico inmunológico de la enfermedad, sin embargo, Weldon [16] y Sobonya [19], refieren que el diagnóstico micológico en este tipo de pacientes se facilita realizando el examen directo y cultivo del lavado bronquioalveolar, debido a que el número de esférulas es mayor, lo cual coincide con los resultados obtenidos por Bronnimann [34].

### 3.5. Aspectos clínicos de la coccidioidomicosis.

La coccidioidomicosis es una enfermedad sumamente polimórfica, por lo tanto, existen diversas maneras de clasificarla clínicamente. A continuación se presenta un diagrama y la descripción de las variantes; esta clasificación es una fusión de la de diversos autores [1,2,3,4,], cuadro No. 1.





Las formas clínicas de la coccidioidomicosis se pueden clasificar por su patogenia en dos tipos: Pulmonar primaria, que corresponde aproximadamente al 98 % de los casos y cutánea primaria con una incidencia aproximada al 2 % .

#### 3.5.1.Coccidioidomicosis pulmonar primaria.

El primocontacto del hongo por vía respiratoria (98 %) puede dar origen a la coccidioidomicosis pulmonar primaria y puede seguir dos formas de acuerdo a una serie de variantes (tamaño del inóculo, estado inmune del huésped, etc.).

##### 3.5.1.1.Asintomática.

En esta etapa se establecen la mayoría de los casos, aproximadamente de un 60 % al 95 % . Los pacientes no presentan, ni desarrollan aparentemente sintomatología clínica alguna, y sólo son detectables con la prueba de la coccidioidina intradérmica, que solamente tiene valor para determinar el primocontacto, [2,3].

##### 3.5.1.2.Sintomática: Leve, moderado y grave.

En estas fases se encuentran aproximadamente del 5-40 % de pacientes que presentan sintomatología y que puede variar en función de la cantidad del inóculo. Este cuadro se manifiesta dentro de la segunda o tercera semana posteriores a la aspiración del hongo.

a) Leve o incipiente.

La enfermedad inicia en forma banal, ocasionando un cuadro clínico semejante y confundible con una gripe común, con ligero aumento de la temperatura (febrícula), cefalea, escasa tos seca sin expectoración. Los síntomas desaparecen prácticamente sin tratamiento alguno, por lo que se dice que el padecimiento se autolimita, siempre y cuando el paciente tenga un sistema inmune adecuado [1,2,3,4,12].

b) Moderado.

Presenta síntomas más notorios y evidentes que una simple gripe, lo cual da ventajas para realizar un diagnóstico adecuado. Las características clínicas se ven aumentadas con relación a la etapa leve, sin llegar a ser de gravedad, se tiene un incremento de la tos y se inicia la producción de expectoración, con fiebre y cefaleas. En las imágenes radiológicas se observan cambios como: infiltrado de tipo neumónico y derrame pleural, [2,3,12].

c) Grave.

Corresponde aproximadamente del 1-2 % de todos los casos, su sintomatología clínica es más severa, manifestándose como una bronconeumonía, está constituido por fiebre constante, tos con abundante expectoración y hemoptisis, en algunos casos con intenso dolor pleural. Concomitante con esta fase se pueden

observar pacientes que refieren artralgias e inflamación de las articulaciones, de aquí que a la enfermedad se le denomine "reumatismo del desierto " ; estas manifestaciones se consideran mas bien un estado de hipersensibilidad a distancia y no existe una parasitación a nivel articular, [2,3,4,12,50].

En los casos graves, los pacientes presentan una serie de anormalidades en las pruebas de laboratorio, que sugieren consistentemente el pensar en una coccidioidomicosis, siempre y cuando se cumplan con las condiciones necesarias para que el paciente pueda adquirir la enfermedad, las alteraciones son: eosinofilia en la sangre periférica y tisular, leucocitosis, VSG elevada, respuesta a la intradermorreacción débil o negativa, [1,4,12,17]. En observaciones radiológicas se han identificado diferentes imágenes como: adenopatía hiliar con infiltrado alveolar, éstas aparecen y desaparecen para luego presentarse en otra área, además, se ha detectado una delgada excavación tisular. Todos estos síntomas, hallazgos de laboratorio e imágenes radiológicas, son indicativos de coccidioidomicosis pulmonar grave, a la cual algunos autores también dan el nombre de Neumonía Coccidioidal.

En cuanto al progreso de la enfermedad, el paciente grave puede presentar dos procesos diferentes, uno es la

diseminación endógena, característica de pacientes que se encuentran inmunodeprimidos por varias causas (nutricionales, terapéuticos, SIDA, etc.). Y otro es la posible reinfección, de carácter exógena, por la constante inhalación de los artroconidios. Ambos procesos hacen que la enfermedad continúe llegando a cuadros más graves, e incluso la muerte.

c.1) Evolución al cuadro clínico grave.

Una vez establecido el cuadro clínico grave, *C. immitis* puede permanecer en los pulmones y cavidad torácica o migrar llegando a invadir otros órganos y sistemas. Los más afectados son: la piel, el sistema músculo esquelético y las meninges, raramente se involucran vísceras.

c.2) Coccidioidomicosis pulmonar persistente.

Esta variedad se mantiene básicamente en cavidad torácica y pulmones, el cuadro clínico es muy similar al observado en el estado grave ( anteriormente descrito ); se puede presentar tres o cuatro meses después del cuadro primario, y en general se observa en pacientes con enfermedades desgastantes como tuberculosis, linfomas y procesos debilitantes, como inmunodepresión moderada, y embarazo. En esta etapa las manifestaciones clínicas pueden ser:

**Neumonía coccidióidea.**

-Aguda.

-Persistente.

-Progresiva.

-Fibronodular.

**Cavidades coccidióideas.**

**Nódulos coccidióideos.**

**Adenopatías hiliares y mediastinales.**

**Coccidioidomicosis miliar.**

En la coccidioidomicosis pulmonar primaria las pruebas de laboratorio demuestran leucocitosis, eosinofilia moderada, VSG elevada, IDR a coccidioidina positiva débil, Y la fijación del complemento y precipitinas con títulos altos, [1,12,17,23].

**c.3) Coccidioidomicosis cutánea diseminada.**

Esta etapa es consecuente a la diseminación del hongo, ubicado en cavidad torácica, presenta una topografía cutánea muy variada, en donde la zona afectada principalmente es la ganglionar de cuello, axilas e ingles. Las formas observadas se manifiestan como granuloma, verrucoso con crecimiento vegetativo irregular, placas eritematosas, nódulos, lesiones gomosas (no dolorosas), que pueden ulcerarse, fistularse y drenar un exudado seropurulento, en el que frecuentemente se observan esférulas parasitarias, [1,2,4].

Estas formas se han observado en pacientes tal y como lo publica González Benavides [12] en su trabajo, en 150 pacientes con coccidioidomicosis, de los cuales 33 presentaron formas cutáneas como las descritas anteriormente. Además de estas localizaciones se puede generar en cualquier otra parte del cuerpo, como en tórax, glúteos, piernas y brazos. La diseminación raramente se presenta en la cara, los casos reportados refieren lesiones gomosas recubiertas con escamas, dando aspecto vegetante verrucoso, semejante a la tuberculosis verrucosa, la esporotricosis fija y el carcinoma espinocelular, de los cuales debe diferenciarse, [4,12,23,49,50].

El hongo en algunas ocasiones penetra los sitios de infección, ocasionando abscesos subcutáneos, dañando tejido óseo en articulaciones (rodilla, codo, etc.) o grandes huesos (esternón, fémur, etc.). Esto produce un aumento de volumen en la parte afectada, con algunas lesiones fistulosas; el daño causado al hueso puede ser parcial o total destrucción, por lo que al realizar el diagnóstico debe diferenciarse de la osteomielitis bacteriana y del micetoma, [1,4,7,8,12,32,49].

#### c.4) Meningitis.

Este cuadro es el más agresivo en la coccidioidomicosis diseminada, debido a que involucra al sistema nervioso central. Se

manifiesta de forma muy ligera, lo cual no orienta al diagnóstico de coccidioidomicosis meníngea, y si no es tratada a tiempo y adecuadamente, invariablemente ocasionará la muerte. Los síntomas presentados son: dolor de cabeza, cambios en el estado mental (confusión y letargo), ligera fiebre y pérdida de peso. Las características físicas y químicas del LCR no son de gran utilidad para establecer un diagnóstico, los cambios presentados son: turbidez, aumento de la densidad, incremento de la celularidad, hiperproteorraquia e hipogluorraquia, alteraciones que pueden ser encontradas en otras patologías, [1,4,7].

Bonifaz clasifica a la coccidioidomicosis meníngea en aguda y crónica, refiriendo a esta última como la más común. Se presenta, por lo general, después de la fase progresiva pulmonar. La sintomatología observada es: fiebre moderada, cefaleas intensas, trastorno de memoria y letargo. El LCR presenta las alteraciones antes mencionadas. Esta fase es de curso fatal, y se presenta frecuentemente en algunos grupos raciales como: filipinos, negros y mexicanos; su diagnóstico correcto se hace al realizar la necropsia del paciente.

Bozua y cols., citado por Ampel [1], hacen una revisión de 31 pacientes con coccidioidomicosis meníngea y encontraron que esta fue la primera manifestación de la enfermedad, en 2/3 del total de casos, de lo cual infieren que es una entidad de alta prevalencia.

En México la meningitis coccidiodéica se presenta con mayor frecuencia en niños que en adultos, particularmente en lactantes y preescolares [23].

#### c.5) Coccidioidomicosis generalizada.

Dentro del cuadro grave esta entidad alcanza aproximadamente el 1% de los casos, por lo general se desarrolla en pacientes inmunosuprimidos, diseminándose por vía hematógena y linfática, llegando al nivel del tejido subcutáneo y ganglios pudiendo ocasionar lesiones cutáneas en diferentes partes del cuerpo. Además se puede diseminar a cualquier órgano o sistema como el óseo, o el nervioso central, (meningitis). [2,4].

#### 3.5.2. Coccidioidomicosis cutánea primaria.

La coccidioidomicosis cutánea primaria se presenta raramente, ya que es necesaria la presencia de un traumatismo, para que el hongo penetre através de una solución de continuidad. Las zonas donde generalmente se presenta son: la cara, brazos y piernas. Una vez que el hongo penetra, se establece a nivel subcutáneo y se manifiesta inicialmente por una lesión con adenitis y linfagitis, semejando un chancro. Una vez que aparece, se forma una lesión nodular de aspecto gomoso que crece y se hace verrugoso, dando una apariencia similar a la esporotricosis fija. La lesión se limita y por lo regular no se disemina, [1,2,4,48].

Esta entidad clínica se desarrolla generalmente en personas que trabajan en estrecho contacto con el suelo, de áreas endémicas. Tal es el caso reportado por Bonifaz y cols. [48], en un paciente originario del estado de Oaxaca, que refiere haber vivido 2 años en Fresno California, Estados Unidos. La lesión se presentaba en el quinto dedo del pie, constituida por una zona macerada con exudado amarillento, con prurito y ligero dolor. El diagnóstico se basó en el examen directo y en el estudio histiopatológico, en ambos casos se observaron las esférulas.

### 3.6. DIAGNOSTICO DE LABORATORIO.

El diagnóstico de la coccidioidomicosis puede ser de lo más fácil, rápido y económico como lo es el examen directo y el cultivo, pero también existen otras técnicas inmunológicas más sofisticadas que ayudan a establecer el pronóstico de la misma.

#### 3.6.1. Examen directo.

La muestra a analizar puede ser lavado bronquial, exudado de las lesiones del paciente, expectoraciones, escama, etc. Esta muestra se coloca entre porta y cubreobjetos con una gota de KOH al 20%, al microscopio se observa la forma parasitaria del hongo, las esférulas, que están constituidas por una doble contorno, y

contiene endosporas; el observar las esférulas son el signo patognomónico de la enfermedad.

### 3.6.2. Cultivo.

El cultivo puede ser de gran utilidad, siempre y cuando se cuente con el equipo adecuado para realizarse, (campana de flujo laminar, etc.), ya que en esta fase el hongo es muy infectante. El hongo desarrolla de cuatro a ocho días después incubado a temperatura ambiente, los medios de cultivo son los tradicionales Sabouraud y micosel; debe ser sembrado en tubos para evitar que los artroconidios sean transportados por el aire. Para la observación y tipificación de las cepas, se recomienda inyectar solución salina o solución formolada al 5% , para evitar la diseminación de las esporas.

Las características macroscópicas de las colonias son: color blanco, vellosas, ilimitadas. Microscópicamente se observan abundantes hifas septadas con gran cantidad de artroconidios, separadas entre sí por una membrana delgada y clara, llamada artículo [1,2,4].

Leathers y Fried [52] recomiendan el uso del medio de Leathers-Awasthi (LAM) para identificación de *C. immitis* aislado de muestras clínicas. De acuerdo con ellos, el cambio de color en el medio es considerado como identificación positiva inequívoca

del hongo. Standard y Kaufman [52] rechazan lo anterior, en un estudio en el que comprobaron la capacidad que tienen otros hongos de desarrollar y producir cambios de color en el, esto se demuestra en el cuadro No. 2. La identificación del hongo se confirmó por la detección de exoantígeno, los hongos heterólogos a *C. immitis* fueron negativos. De los trece cultivos de *C immitis* aislados, 11 fueron positivos, 1 creció y no produjo vire del medio, y otro no desarrolló. Además observaron que de los 24 hongos morfológicamente semejantes a el, 20 (80 %) crecieron y viraron el color del medio. Basados en sus resultados concluyen que el medio LAM sólo debe ser empleado como medio de respaldo en la identificación del hongo, confirmando su presencia por otro tipo de prueba.

Hongo aislado (No.)	Hongos aislados	Vire del medio
<i>Blastomyces dermatitides</i> (2)	5 (45%)	5 (45 %)
<i>C. immitis</i> (13)	12 (92%)	11 (85 %)
<i>Geotrichum penicillatum</i> (1)	1 (100%)	0
<i>Histoplasma capsulatum</i> (12)	4 (33%)	4 (33%)
<i>Malbranchea spp.</i> (7)	7 (100%)	7 (100%)
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> (2)	1 (50%)	1 (50%)
<i>Trichosporon beigelii</i> (1)	1 (100%)	0

Cuadro No. 2.

### 3.6.3. Pruebas inmunológicas.

Las pruebas inmunológicas no dan el diagnóstico de la enfermedad, sin embargo, son de gran utilidad porque proporcionan información para establecer un pronóstico; las pruebas que se han utilizado son:

#### 3.6.3.1. Intradermorreacción.

Es una prueba similar a la del PPD. Se usa antígeno diluido 1:100, aplicándolo en una cantidad de 0.1 ml. Esta prueba sólo nos indica el primocontacto y se lee a las 36-48 horas, considerándose positiva si se observa eritema e induración, con diámetro mayor a 5 mm. Los antígenos utilizados son: la esferulina y la coccidioidina, obtenidos de la fase parasitaria y saprofitica, respectivamente. Este último es el más utilizado, ya que se obtiene fácilmente y es más económico. El uso de los antígenos es el mismo, algunos autores reportan diferencias para captar reactores de sensibilidad hasta de un 33 % [2,4] entre ellos, información que difiere de la obtenida por Laniado y cols. [9], donde estadísticamente no se detectan diferencias significativas.

#### 3.6.3.2. Precipitinas.

Esta prueba detecta anticuerpos circulantes de la clase IgM dirigidos contra *C. immitis*. Esta técnica se puede realizar en

etapas tempranas de la enfermedad, y también se hace evidente en la reactivación o diseminación, por lo cual su valor diagnóstico es limitado. La prueba consiste en combinar suero del paciente con coccidioidina en un tubo y se incuba a 37°C, cuando menos durante cinco días. La prueba es positiva cuando se observa un botón o flóculo en el tubo.

#### 3.6.3.3. Aglutinación en partículas de látex (LPA).

Actualmente se dispone comercialmente de un equipo para detectar precipitinas en látex, aunque es rápido y sensible, carece de especificidad, por lo tanto, los resultados positivos deben ser confirmados por otro tipo de prueba. Por sus características no es la más recomendable ya que además, no nos proporciona títulos adecuados hasta dentro de la segunda o tercer semana de infección, desapareciendo estos alrededor de la cuarta o quinta [1,2,4,6].

#### 3.6.3.4. Inmunodifusión cuantitativa (QID).

Es una técnica que tiene el inconveniente de ser muy prolongada, se realiza en aproximadamente 72 horas, pero tiene la ventaja de ser más barata y fácil de montar, obteniendo con ella menor porcentaje de falsos positivos que con otra. Los resultados no se ven alterados por el uso de suero hemolizado o lipémico. Su sensibilidad es menor comparada con la prueba de

aglutinación en látex, la cual puede mejorar en función de la concentración de de precipitinas en el suero problema. Además en la inmunodifusión cuantitativa no se han reportado reacciones cruzadas con otros hongos dimórficos [1,2,6].

#### 3.6.3.5. Radioinmunoanálisis (RIA).

La técnica se ha utilizado para la detección de anticuerpos coccidioidales, aunque en laboratorio clínico no se realiza de rutina, además de ser más costosa y complicada, como lo demuestran los resultados obtenidos por Weiner y cols. [1,2], ellos aplicaron esta prueba para detectar anticuerpo usando un antígeno purificado derivado de la fase micelial del hongo. Los resultados obtenidos fueron buenos, pero esta prueba no está disponible.

#### 3.6.3.6. Ensayo inmunoenzimático (ELISA).

Esta prueba se usa para la detección de anticuerpos anti *C. immitis*, y antígenos fúngicos circulantes. El antígeno usado para detectar anticuerpos es la esferulina, por ser la que proviene de la forma parásita del hongo. El método desarrollado para la detección de antígeno circulante es el de ELISA por inhibición [1,6,13].

Es una prueba que por su metodología necesita de equipo adecuado para realizarse, además de que es tardada y su costo por

lo general es elevado. En años anteriores no se tienen trabajos reportados acerca de esta técnica, en 1988 Wacks y cols. [13], publican un trabajo en el cual aplican la técnica con ciertas modificaciones, consistentes en la extracción de antígeno por acidificación y calentamiento del suero problema, con el fin de eliminar proteínas que ocasionen interferencias en los resultados, teniendo aquí un inconveniente más. En 1991 Galgiani y cols. [6], publicaron un trabajo comparativo de los resultados obtenidos con pruebas convencionales, contra los de prueba de ELISA, identificando anticuerpo y antígeno circulante, para el último se aplicó la modificación de Wacks y cols. [13]. En el cuadro No.3 se presentan las pruebas y resultados obtenidos para cuatro clasificaciones diferentes, hechas por Galgiani y cols. [6].

Actividad serológica	I	II	III	IV
FCDI o PTDI	+	-	-	-
ELISA Ig M o Ig G	+/-	+	-	-
ELISA Ag.	-	-	+	-
VSG	19	23	12	15

Cuadro No. 3

**Nota :**

Grupo I. Anticuerpos detectables por pruebas convencionales

Grupo II. Anticuerpos detectables por ELISA, no detectados por otras pruebas.

Grupo III. Antígenos detectados, pero anticuerpos negativos.

Grupo IV. Reactividad negativa para todas las pruebas.

PTDI = Precipitina en tubo detectada por inmunodifusión.

FCDI = Fijación de complemento detectada por inmunodifusión.

Los resultados se expresan en porcentajes excepto donde se indique lo contrario.

VSG = Velocidad de sedimentación globular (mm/h).

En resumen de un total de 233 pacientes que presentaron síntomas, signos y otras características compatibles con coccidioidomicosis, Galgiani y cols.[6] identificaron 78 pacientes positivos por el método de ELISA, para anticuerpos o antígenos circulante. Aunque los resultados obtenidos son buenos, hacen falta estudios con diferentes poblaciones, ya que esta prueba no ha detectado antígeno circulante ni anticuerpo en fases tempranas de la enfermedad. Además la técnica no supera los resultados obtenidos al correlacionar la fijación del complemento y la intradermorreacción.

### 3.6.3.7. Fijación del complemento (F C).

Esta técnica es de mayor utilidad ya que se pueden obtener resultados en la fase temprana y tardía de la enfermedad. Comparada con las anteriores es sencilla y de costo accesible, además al relacionar los resultados obtenidos con los de la intradermorreacción, nos proporciona datos clínicos importantes, resumidos en el cuadro No. 4.

PRONOSTICO	F C *	IDR **
BUENO	TITULO BAJO	POSITIVA
MALO	TITULO ALTO	NEGATIVA

Cuadro No. 4 . Correlación de IDR/FC.

\* F C = Fijación de complemento.

\*\* IDR = Intradermorreacción.

La fijación de complemento correlacionada con la intradermorreacción, se considera hasta el momento como la más apropiada para apoyar el diagnóstico y pronóstico de la coccidioidomicosis.

### 3.7. TRATAMIENTO.

La coccidioidomicosis es una entidad difícil en su tratamiento, en algunos pacientes los resultados de la terapia

son impredecibles, por ejemplo ciertos fármacos son eficaces en algunos casos, pero al ser aplicados en otros casos similares no dan buenos resultados o fallan totalmente.

En la época en que fueron descritos los primeros casos de coccidioidomicosis, no se disponía de tratamiento adecuado, y hasta 1959 con el descubrimiento de la anfotericina B se cuenta con una opción terapéutica; aunque por sus características presenta algunos inconvenientes. Posteriormente se han desarrollado nuevos medicamentos, obteniéndose diferentes resultados. Debido a los efectos colaterales de la anfotericina B, se recomienda tomar en cuenta el avance de la infección y el estado general del huésped; los parámetros más importantes a valorar en los pacientes son :

- Que presenten infección pulmonar severa.
- Que tengan títulos de FC que se incrementan, especialmente si son mayores a 1:32.
- Que presenten fiebre, postración o agravamiento de la infección por más de seis semanas.
- Inmunodepresión.
- Cualquier paciente con evidencia de coccidioidomicosis diseminada.

A continuación se describen en orden cronológico, algunas características de los fármacos empleados en el tratamiento de la coccidioidomicosis :

### 3.7.1. Anfotericina B.

Según Galgiani y cols. [1], la eficacia terapéutica de la anfotericina B en humanos no ha sido sujeta a un control estricto, a manera de evaluarla farmacológicamente en estudios controlados. Aunque en estudios *in vitro* y en animales de laboratorio, la susceptibilidad de *C. immitis* es homogénea para las diferentes cepas aisladas [1,53,54].

Este fármaco es de costo elevado, tóxico y su aplicación por lo general es por vía intravenosa, lo que implica riesgos para el paciente. La toxicidad produce efectos colaterales como : cefalea, náuseas, escalofríos, vómitos, aumento y disminución de la presión arterial [14]. Además está confirmado que es nefrotóxico, produce daño hepático, acidosis e hipocalcemia [1]. Tiene una vida media prolongada y es eliminada lentamente, pasando más de 15 días para que disminuya el nivel en suero [54]. El tratamiento debe ser retirado si los niveles de creatinina en suero llegan a 3 mg/100 ml., evitando así un posible daño renal. La dosis total depende de la respuesta del paciente, generalmente se aplican de 1.5-3 g., durante un período de 2-3 semanas, [54,55].

Bonifaz [4] describe la manera apropiada y las precauciones que se deben tomar al aplicar la anfotericina B, haciendo énfasis en la evaluación constante del paciente en tratamiento, valorando los siguientes parámetros : biometría hemática, pruebas de

coagulación, de función hepática, renal y química sanguínea.

Con el fin de disminuir la toxicidad de la anfotericina B se han desarrollado diferentes formulaciones, sin obtener hasta la fecha buenos resultados, por ejemplo, Ellis, Nielsen, y Hoeprich [1], utilizaron una variante de la anfotericina B con una estructura metil-éster (soluble en agua), pero esta se abandonó al observar la asociación de su aplicación con la leucoencefalopatía. En animales y humanos con infección fúngica se han realizado varios estudios con anfotericina B dentro de liposomas; esta presentación fue menos tóxica y dió resultados satisfactorios, desafortunadamente no ha sido aplicada a la coccidioidomicosis [1]. A pesar del desarrollo de nuevas estructuras, la anfotericina B continua siendo el fármaco de primera elección para los casos graves y diseminados.

En los años setenta y principio de los ochenta, se sintetizaron los azoles presentándose como una nueva opción terapéutica en las infecciones fúngicas. A continuación se describen los que han sido usados en el tratamiento de la coccidioidomicosis :

### 3.7.2.Miconazol.

Fue el primer imidazol usado, aunque es menos tóxico que la anfotericina B, no es adecuado para tratar esta infección, debido

a que su absorción no es suficiente; además se observó que en más de un tercio de los pacientes tratados produjo efectos colaterales agudos, como : flebitis, prurito, disminución de los valores del hematocrito, trombocitosis e hiponatremia [1,53]. Actualmente no se usa.

### 3.7.3.Ketoconazol.

Este imidazol se introdujo en 1981 y tomó un papel importante en el tratamiento de la infección. Su absorción oral es mayor que la del miconazol, pero se ve disminuida en pacientes con acidez gástrica, particularmente en los que reciben cimetidina y en individuos con SIDA [1,53,56]. Este fármaco está disponible en presentación oral y tópica [53]. No hay estudios comparativos entre el ketoconazol y la anfotericina B, pero se ha observado que el primero es menos tóxico y con una eficacia regular, por lo que en casos de coccidioidomicosis no meningea se emplea como terapia inicial, en general se considera útil para los casos de coccidioidomicosis primaria sintomática con buen pronóstico [4,41]. Este fármaco se aplica en dosis de 200-400 mg./día.

Balgiani y cols. [41], publicaron un estudio en 122 pacientes con coccidioidomicosis progresiva, que fueron tratados con dosis de 400-800 mg/día. Los autores concluyen que las diferentes cantidades de ketoconazol producen respuestas

similares, ya que estadísticamente no encontraron diferencias significativas. Determinaron también que si la dosis se aumenta de 1200 hasta 1600 mg./día, el incremento en curaciones no sobrepasa del 5 %. En este trabajo se hace referencia que los efectos colaterales más frecuentes fueron los síntomas gastrointestinales, como: náusea y anorexia, aumentando conforme se incrementaba la dosis del fármaco, teniendo con esto una limitante para usarlo en terapias prolongadas. Algunos autores [1,4,10,41] hacen énfasis en que el ketoconazol es hepatotóxico y antiandrogénico, debido a que inhibe indirectamente la síntesis de testosterona y en menor grado la de cortisol, produciendo ginecomastia y pérdida de la libido en algunos hombres. Todos estos efectos son reversibles al suspender el tratamiento.

El fracaso de tratamientos prolongados para suprimir infecciones por *C. immitis* ha sido notable, por lo que Zar y Fernández [10] recomiendan que el ketoconazol sea reemplazado por fluconazol en pacientes con SIDA.

#### 3.7.4. Itraconazol.

El itraconazol es un triazol que comparte mecanismos de acción antifúngica con el ketoconazol, pero tiene características que lo presentan como un fármaco superior frente a micosis relativamente resistentes. Tiene una vida media prolongada y menor toxicidad que el ketoconazol y también es metabolizado por

el hígado [11,28,53].

Las dosis empleadas varían de 100-200 mg./día, en algunos casos llegan a 400 mg/día, durante períodos que van de 3-42 meses [11,27,28,31].

Díaz [11], ( en Nuevo León), Graybill [28] y Tucker [31], en (Estados Unidos), realizaron estudios en pacientes con coccidioidomicosis no-meníngea, dieron tratamiento con itraconazol, coincidiendo en que la respuesta al tratamiento es superior al 55 % . Además Tucker [27] hizo estudios en 8 pacientes con coccidioidomicosis meníngea, de los que 7 mostraron respuesta, sólo 3 salieron adelante y a 4 fue necesario tratarlos con anfotericina B.

La toxicidad provocada por el itraconazol se resume a continuación : de 49 pacientes 23 (48 %) no tuvieron efectos colaterales, del resto, algunos presentaron náuseas, vómitos, edema, rash, diarrea, disminución de la libido, prurito, cefalea, alopecia, disuria, fatiga, hipertensión, leucopenia, síndrome nefrótico, proteinuria e hipocalcemia. En general los efectos colaterales no fueron de gravedad, por lo que no fue necesario suspender la administración del fármaco [11,28,31].

El itraconazol es una buena opción terapéutica para la coccidioidomicosis, excepto en los casos en que se involucran las meninges y los diseminados graves; en éstos casos es necesario

asociarle el uso de anfotericina B, disminuyendo así el período de tratamiento.

### 3.7.5. Fluconazol.

El fluconazol es un triazol que se ha empleado como tratamiento inicial en micosis invasivas, con resultados por lo general satisfactorios, ya que hay una baja proporción de reincidencia en los pacientes tratados. Es un fármaco soluble al agua y su absorción por vía oral se predice que es superior al 95 % , tiene una vida media mayor a 24 horas, se excreta totalmente por vía renal y su capacidad para penetrar la barrera hematoencefálica es superior al 60 %, [25,26,53].

La acción antifúngica de este triazol consiste en inhibir la función del citocromo P-450, además bloquea la demetilación del lanosterol y suprime la síntesis de ergosterol [25,26,28,53].

Catanzaro y cols. [26] reportaron que el fluconazol a dosis de 50-100 mg/día, fue tolerado en pacientes con tratamientos prolongados, y los efectos colaterales fueron mínimos, sugiriendo que sea evaluado a mayores concentraciones. Estos resultados coinciden con los reportados por Tucker y Galgiani [25], 172 pacientes recibieron dosis de 50mg/día durante 25 meses, 100 mg/día por 107 meses, además aplicaron cantidades de 200 mg/día durante 17 meses y 400 mg/día por 23 meses. La toxicidad se

manifestó de forma muy ligera y resolvió espontáneamente sin que fuera necesario reducir o retirar el medicamento.

En casos de coccidioidomicosis diseminada no hay evidencias de que el fluconazol sea equivalente o superior a la anfotericina B; ha sido efectivo en el tratamiento de meningitis coccidioidal humana, debido a su capacidad de penetración en la barrera hematoencefálica; además a las dosis experimentadas no afecta a la síntesis de esteroides. En casos de respuesta débil a la terapia con el, se ha empleado en conjunto con la anfotericina B, obteniendo mejores resultados [25,26,53].

#### 3.7.6. Posibles opciones terapéuticas en estudio.

Galgiani [53] reporta que el Sch 39304 (clave de desarrollo), es un de los nuevos triazoles con características semejantes y ligeramente superior a los disponibles hasta el momento.

Pappagianis y cols. [30] reportaron el empleo de otro nuevo triazol, Bay 3783, ( en modelos animales de laboratorio), comparados con el ketoconazol, itraconazol, fluconazol por vía oral y con anfotericina por vía intraperitoneal. A las dosis experimentadas el Bay 3783 mostró igual o superior eficacia al ketoconazol, itraconazol y fluconazol. Al aplicarse en concentraciones de 25 mg/Kg. produjo buenos resultados, comparado con la anfotericina B, pero al disminuir la dosis a 1 mg/Kg. su eficacia fue menor [30].

#### 4. METODOLOGIA

Se realizó una encuesta de conocimientos acerca de la coccidioidomicosis, en tres ciudades del estado de Sonora : Navojoa, Obregón y Hermosillo. El cuestionario empleado fue el siguiente:

Encuesta acerca de la coccidioidomicosis.

Instrucciones: Favor de llenar todo el cuestionario; NO DEBE PONER SU NOMBRE. Es importante señalar su profesión y grado académico.

Profesión. \_\_\_\_\_ Grado. \_\_\_\_\_

Subraye la(s) respuesta(s) correcta(s).

1. Sabe usted que es la coccidioidomicosis.                      SI    NO
2. Existe la coccidioidomicosis en México.                      SI    NO
3. Existe la coccidioidomicosis en Sonora.                      SI    NO
4. La coccidioidomicosis es causada por :
  - a) Bacterias    b) Hongos    c) Virus    d) Parásitos
  - e) Microorganismos no definidos    f) No se conoce
5. La etiología de la coccidioidomicosis se debe a :
  - a) Hongos bifásicos    b) Microorganismos oportunistas
  - c) Coccidias    d) Parásitos intracelulares estrictos



13. Se usan pruebas inmunológicas para el diagnóstico de la coccidioidomicosis :

SI NO

Si usted contestó SI, cuales :

- a) ELISA    b) IDR    c) Fijación de complemento    d) Aglutinación

14. El agente etiológico de la coccidioidomicosis, cultivado en el laboratorio :

- a) Es sumamente infeccioso    b) Es inoçuo  
c) Nunca debe cultivarse    d) Nunca se ha obtenido cultivo

15. ¿Qué terapia considera la más adecuada para tratar la coccidioidomicosis?

- a) Anfotericina B    b) Azólicos    c) Griseofulvina  
d) Nistatina

La encuesta se aplicó a médicos generales y de diferentes especialidades, tomando en cuenta principalmente a aquellos que por el sistema de consulta de las instituciones públicas, tienen el primer contacto con los pacientes, estos son por lo general los de la especialidad en Medicina familiar. Se incluyeron especialidades, como ginecología, medicina interna, pediatría y otras, ya que en algunos casos pueden verse involucrados en el

diagnóstico de la enfermedad. También se dirigió a químicos que laboran en el laboratorio clínico, puesto que ellos deben verse involucrados en el diagnóstico de la enfermedad. En esta área las carreras incluidas fueron las de QFB, QB y QBP. Las instituciones visitadas fueron las siguientes :

En Navojoa: Clínica Hospital de IMSS.

" " " la SSA

En Obregón: Unidad de Medicina Familiar del IMSS.

Clínica de Ginecología y Pediatría del IMSS.

Centro Médico de Especialidades del Noroeste,  
IMSS.

En Hermosillo: Hospital General de Zona No. 2, IMSS.

Clínica 27, IMSS.

Clinica de Ginecología y Pediatría, IMSS.

Hospital General del Estado, SSA.

Clínica de Medicina Familiar, ISSSTE.

Una vez obtenidas las encuestas se evaluaron en escala del 10-100 % , tomando en cuenta los siguientes criterios de exclusión :

- i) Encuestas incompletas.
- ii) Encuestas sin especificar profesión.

Además de estas consideraciones, con fines estadísticos sólo se tomaron en cuenta 10 de las 15 preguntas establecidas en el cuestionario, son la No. 3,4,5,6,7,8,9,11,12,14, fueron elegidas en base a lo siguiente:

a) Algunas preguntas como la 1 y 2 cruzan con la 3, por lo que sería repetitivo evaluarlas estadísticamente.

b) Las preguntas seleccionadas son de conocimiento general para médicos y químicos, con carácter de obligatorias, puesto que se trata de profesionistas laborando en una zona endémica para la coccidioidomicosis.

El criterio de evaluación fue el siguiente:

1) En preguntas con doble respuesta se consideraron como acertadas si sólo una de las respuestas correctas fue subrayada, si además señalaron una incorrecta, ésta se tomó como nula.

2) En preguntas con una sola respuesta, se tomaron como buenas solo si señalaban la respuesta correcta.

3) Para el estudio estadístico de la encuesta, se descartó cuando el número de preguntas sin respuesta excede a uno en las 10 seleccionadas.

4) Las preguntas en blanco se consideraron como nulas, siempre y cuando no se excedieran de los límites marcados en 1) y en 3).

El estudio estadístico de los resultados obtenidos, se realizó comparándolos con los de otra encuesta similar [58],

aplicada a médicos en el estado de Morelos, referida a micetoma, padecimiento endémico de esa entidad. Se evaluaron las encuestas en una escala de 0-100 % y el tipo de medición empleado fue cualitativo, con variable discontinua y en escala nominal, para lo cual fue apropiado usar la prueba de Ji cuadrada de Pearson para dos y más muestras independientes [58]. El algoritmo a seguir para esta prueba es el siguiente :

a) Planteamiento de hipótesis.

$H_0$  = Hipótesis nula, al aceptarla nos indica que las posibles diferencias se deben al azar y que no hay diferencia significativa entre las frecuencias observadas.

$H_a$  = Hipótesis alterna o de trabajo, al aceptarla nos indica que existe diferencia significativa entre las frecuencias observadas.

b) Arreglar las observaciones en una tabla de contingencia, en este caso se hizo con respecto a la media obtenida de las calificaciones dadas en porcentaje.

c) Determinar el valor teórico de las frecuencias para cada casilla, cálculos y ejemplo en apéndice I.

d) Calcular las diferencias entre los valores observados con respecto a los teóricos de cada casilla.

e) Elevar al cuadrado las diferencias y dividir las entre el valor teórico de la casilla correspondiente.

f) Obtener la sumatoria de los valores anteriores, que es el estadístico  $\chi^2$ .

g) Calcular los grados de libertad (gl.):

$$gl = (K \text{ columnas} - 1) (H \text{ hileras} - 1)$$

h) El valor de  $\chi^2$  se compara con los valores críticos de Ji cuadrada de la tabla A.1 (ver apéndice I) y de acuerdo con los grados de libertad, se determina la probabilidad p.

i) Decidir si se acepta o se rechaza la hipótesis.

NOTA : Las fórmulas necesarias se describen en el apéndice I.

Una vez comparadas las encuestas aplicadas a médicos del estado de Morelos con las de médicos del estado de Sonora, se determinó si había diferencia estadística significativa entre los conocimientos correspondientes a micetoma y coccidioidomycosis, relacionando el valor de p calculado, con las hipótesis propuestas, [58]. En esta etapa sólo se consideraron cuatro preguntas de las 10 seleccionadas, estas fueron las más similares en cuanto al tipo de conocimiento evaluado en ellas. Además para determinar el grado de concordancia entre la distribución de un conjunto de datos y una distribución teórica específica, se usó la prueba de Kolmogorov-Smirnov [58] para una muestra; esta se aplicó específicamente al comparar las frecuencias observadas para las carreras de químico farmacéutico biólogo y químico biólogo. La prueba compara la distribución

acumulada de las frecuencias teóricas (ft) con la distribución acumulada de las frecuencias observadas (fobs), se detecta el punto de divergencia máximo en gráficas y se determina la probabilidad que existe de que una diferencia de esa magnitud se deba al azar. El algoritmo planteado para esta prueba es el siguiente :

a) Plantear hipótesis nula y alterna, de forma semejante al algoritmo anterior.

b) Calcular las frecuencias esperadas de la distribución teórica específica por considerar para determinado número de clases, en un arreglo de rangos de menor a mayor.

c) Arreglar estos valores teóricos en frecuencias acumuladas.

d) Arreglar acumulativamente las frecuencias observadas.

e) Aplicar la ecuación :

$D = ft - f\text{ obs}$ , donde D es la máxima discrepancia de ambas.

f) Comparar el valor estadístico D de Klmogorov-Smirnov, con la fórmula planteada en el apéndice II para calcular los valores críticos de D.

g) Decidir si se acepta o rechaza la hipótesis planteada.

Las carreras de químicos y médicos en general, del estado de Sonora, se compararon mediante gráficas en forma descriptiva, clasificando las encuestas por calificación ordenadas en

porcentajes acumulados (escala de 0-100%). Esto se hizo con el objetivo de observar si hay diferencia entre ellos y determinar a nivel descriptivo si hay deficiencia de conocimientos en los profesionales del área química. Se evaluó de la misma forma a los médicos del estado de Sonora, por especialidades para determinar si había diferencias de conocimientos entre ellos. Para estos análisis de carácter descriptivo se realizaron una serie de gráficas comparativas, con las que se observó si había diferencias entre las frecuencias observadas.

## 5.RESULTADOS.

La tabla No. 1 y 2 corresponden al número de personas que contestaron correcta e incorrectamente las preguntas de la encuesta respectiva (micetoma y coccidioidomicosis). Los resultados se dan en números enteros y en una relación de porcentaje. De estas tablas se tomaron las preguntas No. 3,4,5,7, para determinar si hay diferencia de conocimientos entre los médicos del estado de Morelos con respecto al micetoma y los médicos del estado de Sonora con respecto a la coccidioidomicosis; estas enfermedades son endémicas en su respectiva zona.

Tabla No. 1. Respuestas encuesta de micetoma.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Correcta	123	130	111	107	62	125	25	120	24	1
%	92	98	83	80	97	94	19	90	.20	.01
Incorrec	9	3	22	26	71	8	108	13	109	132
%	08	02	17	20	53	06	81	10	.80	.99

Tabla No. 2

Respuestas encuesta de coccidioidomicosis.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Correcta	233	238	100	118	150	198	227	192	77	113
%	94	96	40	47	60	80	91	.78	.31	.46
Incorrecta	14	9	147	129	97	49	20	55	170	134
%	06	04	60	53	40	20	09	.22	.69	.54

Las hipótesis planteadas para este punto son :

Hipótesis nula,  $H_0$  = No hay diferencia significativa en conocimientos de una enfermedad endémica, entre los médicos del estado de Sonora y los del estado de Morelos.

Hipótesis alterna,  $H_a$  = Hay significativa de conocimientos de una enfermedad endémica, entre los médicos del estado de Sonora y los del estado de Morelos.

Se ordenan las preguntas 3,4,5,7, como se indica en el apéndice I, empleando la prueba de Ji cuadrada según la fórmula :

$$X^2 = (O-T)^2/T$$

Comparando en tabla (a.1, en apéndice I) de valores críticos para  $X^2$  se obtuvieron los siguientes resultados :

$$\bar{X} = 188.4$$

$$p = 0.001$$

$$g_1 = 4$$

Criterio de aceptación o rechazo de hipótesis :

$p < 0.05$  = Se acepta hipótesis alterna y se rechaza  $H_0$ .

$p > 0.05$  = Se acepta hipótesis nula y se rechaza  $H_a$ .

Basándose en algoritmo planteado para la prueba de Ji cuadrada, se establece la tabla de contingencia con una distribución referida a la media de las calificaciones obtenidas por los químicos y médicos del estado de Sonora, con el fin de compararlos y determinar si existe o no una diferencia significativa de conocimientos.

Tabla No. 3 QUIMICOS / MEDICOS. Tabla de contingencia

PROFESION	< X	>X	TOTALES
QUIMICOS	51	22	73
MEDICOS	167	80	247
TOTALES	218	102	320
		GRAN TOTAL	GRAN TOTAL

Las hipótesis propuestas para la tabla No. 3 son :

Hipótesis nula = No hay diferencia significativa de conocimientos entre químicos y médicos del estado de Sonora.

Hipótesis alterna = Existe diferencia significativa de conocimientos entre los químicos y médicos del estado de Sonora.

La tabla de contingencia anterior se presenta distribuida en función de la media, en una medición cualitativa, con una variable discontinua, con escala nominal y con dos muestras  $N > 20$ .

Se aplica la fórmula  $X^2 = (O - T)^2 / T$ , según el planteamiento del apéndice I. Con el valor de  $X^2$  y los grados de libertad, se determina en la tabla (a.1, apéndice I) de valores críticos de Ji cuadrada el valor correspondiente a p. Los resultados obtenidos fueron :

$$X^2 = 0.13$$

$$p = 0.95$$

$$gl = 1$$

NOTA : Los criterios de rechazo o aceptación siguen siendo los mismos.

Se determinó la media de calificaciones para las carreras del área química, en función de porcentajes, se dividieron dos áreas la de químicos farmacéuticos biólogos con la de químicos biólogos. Se formó una tabla de contingencias distribuida en

función de la media, con mediciones cualitativas, con una variable discontinua, en escala nominal. Se manejaron dos muestras de tipo independiente y una muestra  $N > 20$ .

Tabla No. 4 Q B / Q F B. Tabla de contingencia por área

CARRERA	< X	> X	TOTALES
Q B	37	19	56
Q F B	14	3	17
TOTALES	51	22	GRAN TOTAL 73

QB = Químico biólogo

QFB = Químico farmacéutico biólogo.

Las hipótesis propuestas para esta tabla son :

Hipótesis nula,  $H_0$  = No existe diferencia significativa en conocimientos acerca de la coccidioidomicosis entre las áreas de las carreras químicas, QB / QFB.

Hipótesis alterna,  $H_a$  = Si existe diferencia significativa en conocimientos entre las áreas de las carreras químicas.

Se aplica la fórmula de Ji cuadrada :

$$\chi^2 = (O - T)^2 / T$$

Los valores obtenidos fueron después de calcular ji<sup>2</sup>:

$$\chi^2 = 1.64$$

$$p = 0.20$$

$$g1 = 1$$

Los criterios de aceptación y de rechazo siguen siendo los mismos.

También se hizo una comparación de las encuestas entre las diferentes especialidades de medicina. Los datos se establecieron en una tabla de contingencia distribuida en función a la media, mediciones cualitativas con una variable discontinua, en escala nominal. Con más de dos muestras con una  $N > 20$ .

Las especialidades se dividieron en seis grupos formados por:

E1 = Medicina general, y médicos internos de pregrado.

E2 = Cirugía general

E3 = Medicina familiar

E4 = Medicina interna

E5 = Pediatría

E6 = Ginecología.

Tabla No. 5 Tabla de contingencia de las especialidades médicas

Especialidades	< X	> X	TOTALES
E 1	69	40	109
E 2	21	11	32
E 3	16	9	25
E 4	18	5	23
E 5	23	6	29
E 6	22	7	29
TOTALES	169	78	GRAN TOTAL 247

Se plantearon las siguientes hipótesis:

Hipótesis nula,  $H_0$  = No existe diferencia significativa de conocimientos entre las especialidades de medicina.

Hipótesis alterna,  $H_a$  = Hay diferencia significativa entre las diferentes especialidades de medicina comparadas.

De la misma forma que en los otros casos se aplica la fórmula de  $X^2$ , referida al apéndice I. Los resultados obtenidos fueron :

$$X^2 = 5.02883$$

$$p = 0.41$$

$$gl = 5$$

Los criterios de aceptación y rechazo son lo mismos.

En la tabla No. 6 se hizo una medición cualitativa con una variable discontinua, en escala ordinal y dos muestras de tipo independiente. Se incluyó en un mismo grupo a las carreras de químico farmacéutico biólogo y químico bacteriólogo parasitólogo y se compararon con la de químico biólogo, se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov [58] para determinar si la diferencia observada en el cuadro de calificaciones correspondiente al 70 %, se debía al azar o a que su distribución es diferente a una teórica normal. Se plantearon las siguientes hipótesis :

Tabla No. 6

	100	90	80	70	60	50	40	30	20	10
QFB/QBP	1	3	7	3	2	1	-	-	-	-
ACUMULADO	100	94	76	36	18	6	0	0	0	0
QB	1	6	13	17	11	3	5	-	-	-
ACUMULADO	100	98	88	64	34	14	9	0	0	0

Hipótesis nula, (H<sub>0</sub>) : Las diferencias entre los valores observados y los teóricos de la distribución normal se deben al azar.

Hipótesis alterna, ( $H_a$ ) : Los valores observados de las frecuencias para cada clase son diferentes de las frecuencias teóricas de una distribución normal.

Los criterios para rechazar y aceptar las hipótesis son :

$p > 0.05$ , se acepta  $H_0$  y se rechaza  $H_a$ .

$p \leq 0.05$ , se acepta  $H_a$  y se rechaza  $H_0$ .

Se determinó un valor de 0.28 para el estadístico D de Kolmogorov-Smirnov, la metodología y fórmulas empleadas se presentan en el apéndice II. Los valores críticos para D fueron :

$D_c = 0.38$ , con una probabilidad de error  $p = 0.05$ .

En la tabla No. 7 y su gráfica correspondiente, se describen los resultados obtenidos al comparar de manera descriptiva las carreras de química y medicina, ordenados en función al porcentaje acumulado, para una escala de evaluación de 0-100 % .

	100	90	80	70	60	50	40	30	20	10
QUIMICOS	2	9	20	20	13	4	5	0	0	0
% ACUM.	1	97	85	58	30	12	7	0	0	0
MEDICOS	10	30	62	65	50	21	6	2	1	0
% ACUM.	1	96	84	59	32	12	4	1	0	0

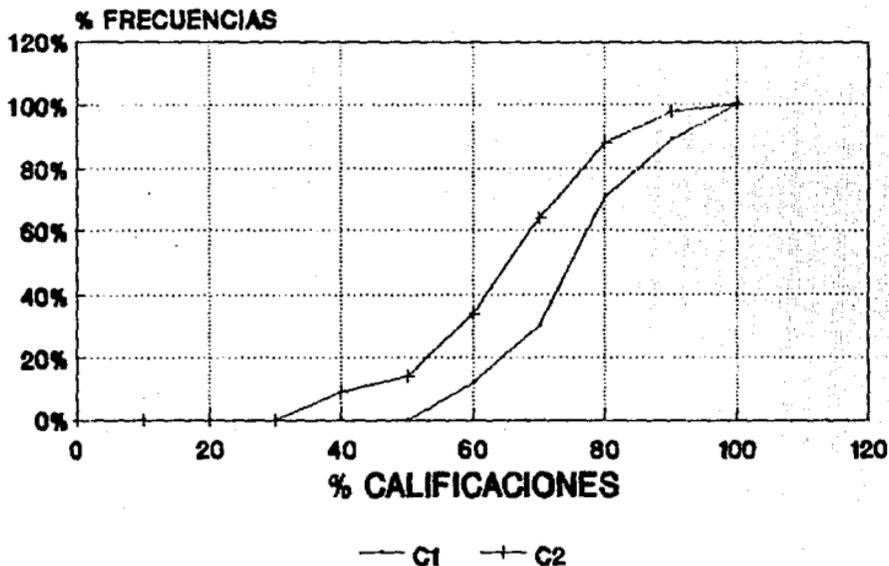
Tabla No. 7. Químicos y médicos en general. Gráfica 7a.

Se trabajó con la tabla No. 8 igual que con la No. 7 solo que aquí se compararon las especialidades de la carrera de medicina.

ESPECIALIDAD	100	90	80	70	60	50	40	30	20	10
E 1	6	13	26	24	8	8	2	1	-	-
% ACUMULADO	100	94	83	59	10	10	3	1	0	0
E 2	-	2	12	7	3	3	1	1	-	-
% ACUMULADO	100		94	56	19	19	9	6	0	0
E 3	1	2	8	5	2	2	1	-	-	-
% ACUMULADO	100	96	88	56	12	12	4	0	0	0
E 4	2	3	4	9	2	2	-	-	-	-
% ACUMULADO	100	91	78	61	9	9	0	0	0	0
E 5	-	6	4	13	2	2	-	-	-	-
% ACUMULADO	100		79	66	10	10	0	0	0	0
E 6	-	5	9	8	4	4	-	-	-	-
% ACUMULADO	100		83	52	14	14	0	0	0	0

Tabla No. 8 Especialidades en medicina. Gráficas 8a en adelante.

# FRECUENCIAS ACUMULADAS CARRERAS QUIMICAS



Gráfica 6.

# FRECUENCIA ACUMULADA QUIMICOS/MEDICOS

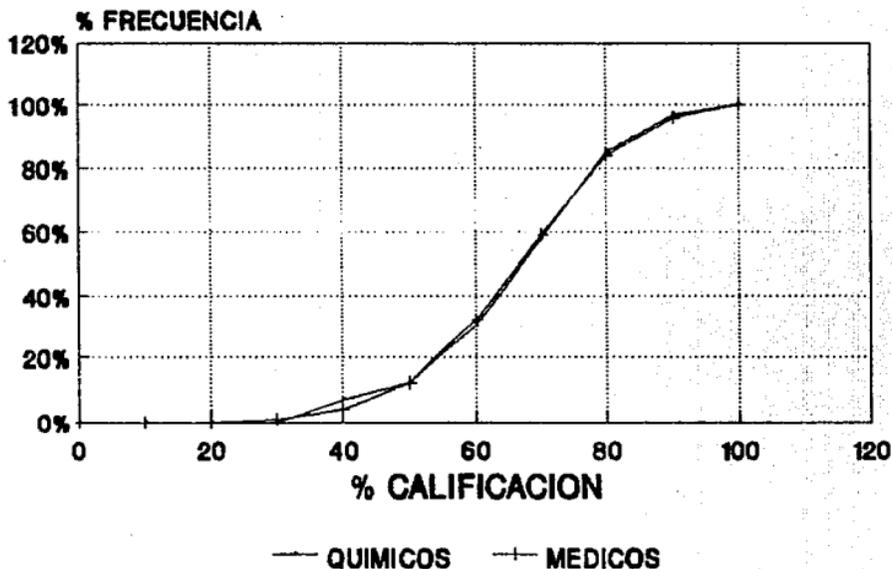
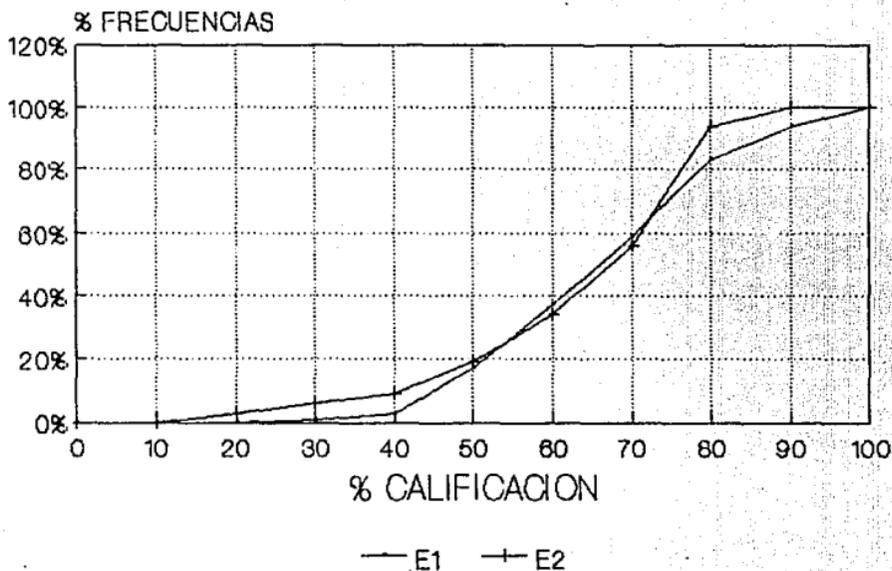


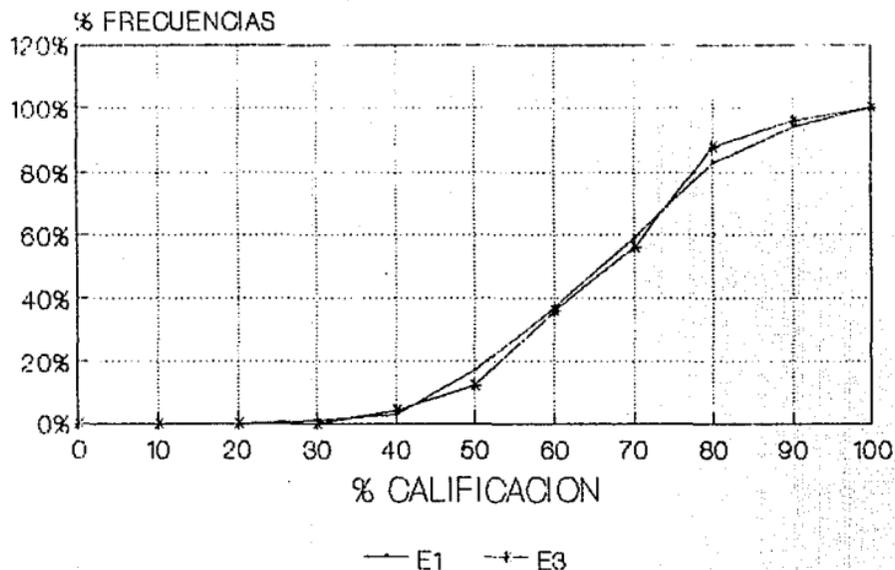
Gráfico 7.

# FECUENCIAS ACUMULADAS ESPECIALIDADES MEDICAS



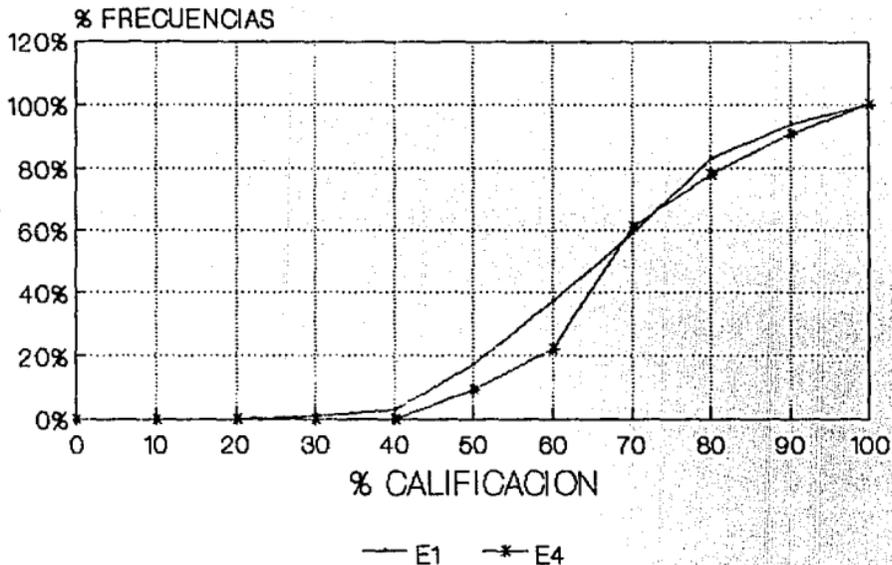
Gráfica 8a.

# FECUENCIAS ACUMULADAS ESPECIALIDADES MEDICAS



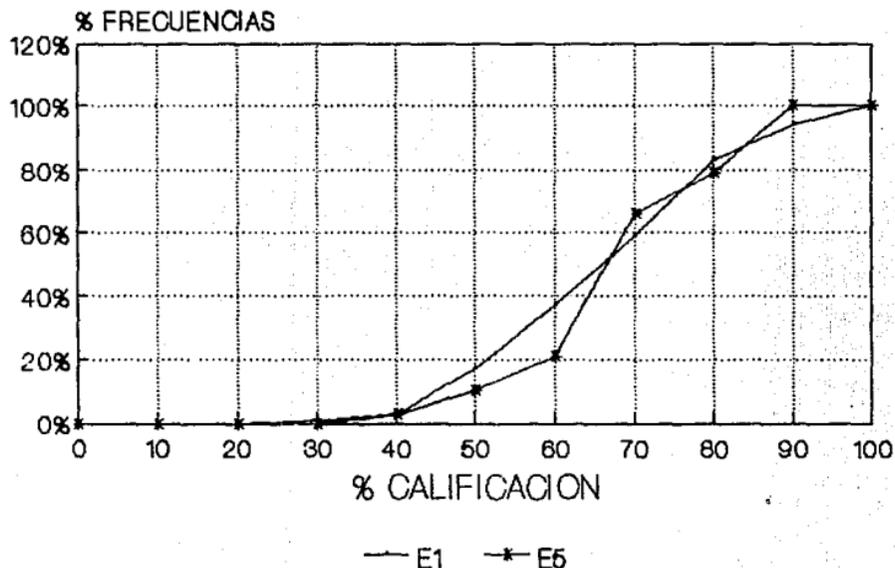
Gráfica 8b.

# FECUENCIAS ACUMULADAS ESPECIALIDADES MEDICAS



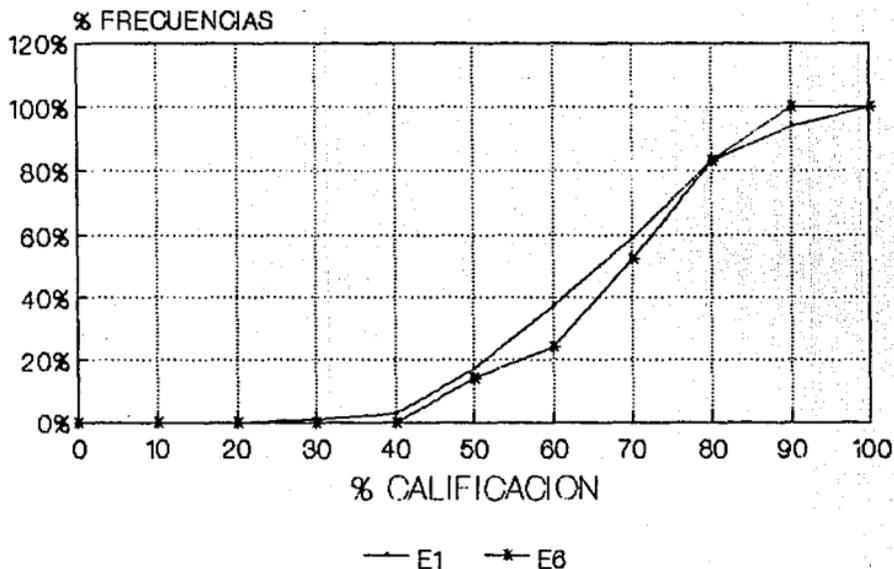
Gráfica 8c.

# FECUENCIAS ACUMULADAS ESPECIALIDADES MEDICAS



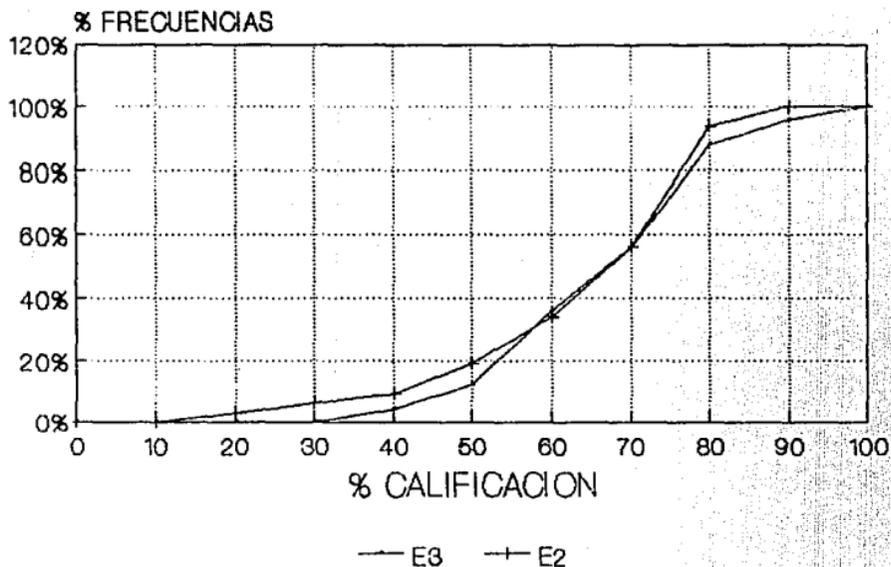
Gráfica 8d.

# FECUENCIAS ACUMULADAS ESPECIALIDADES MEDICAS



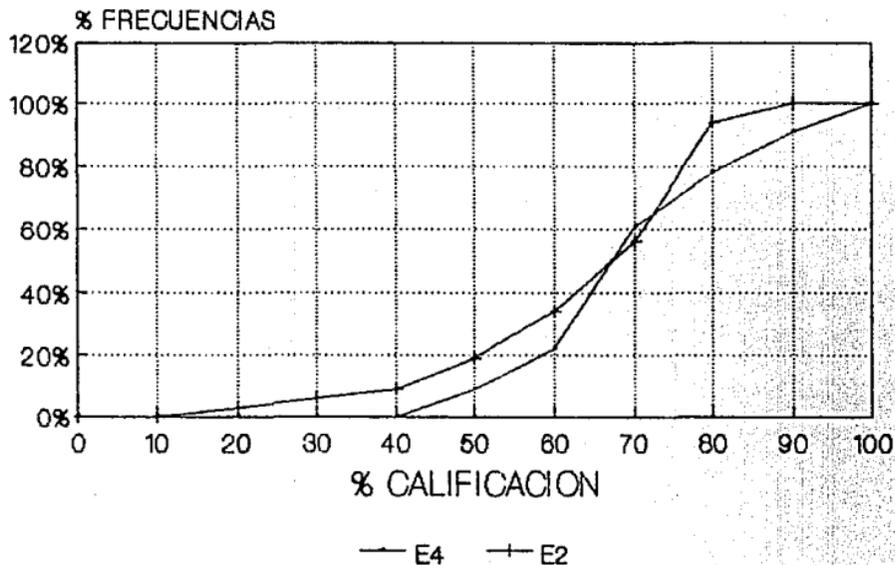
Gráfica 8a.

# FECUENCIAS ACUMULADAS ESPECIALIDADES MEDICAS



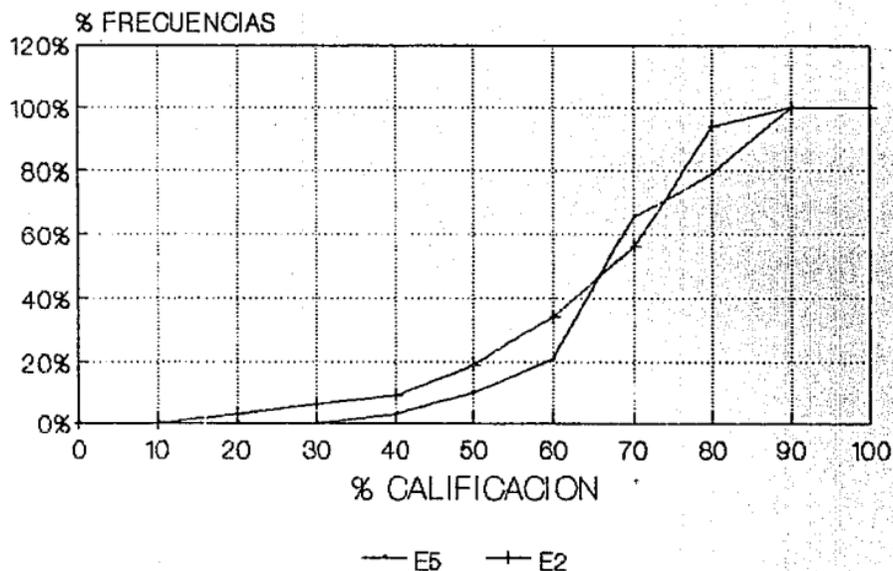
Gráfica 8f.

# FECUENCIAS ACUMULADAS ESPECIALIDADES MEDICAS



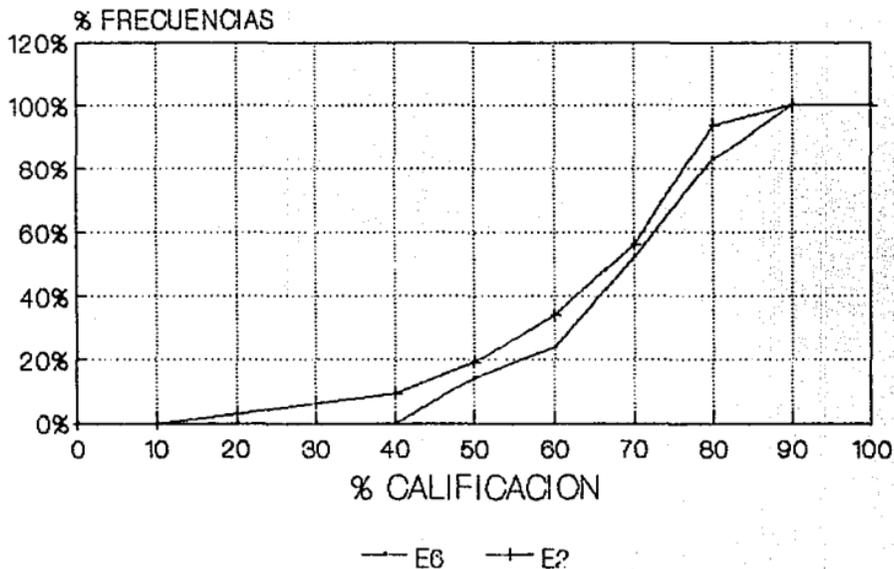
Gráfica 8g.

# FECUENCIAS ACUMULADAS ESPECIALIDADES MEDICAS



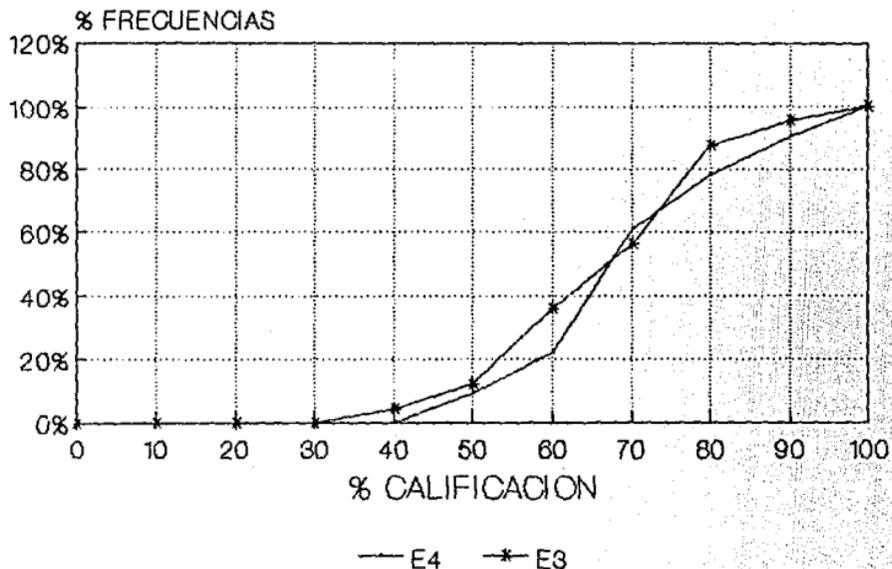
Gráfica 8h.

# FECUENCIAS ACUMULADAS ESPECIALIDADES MEDICAS



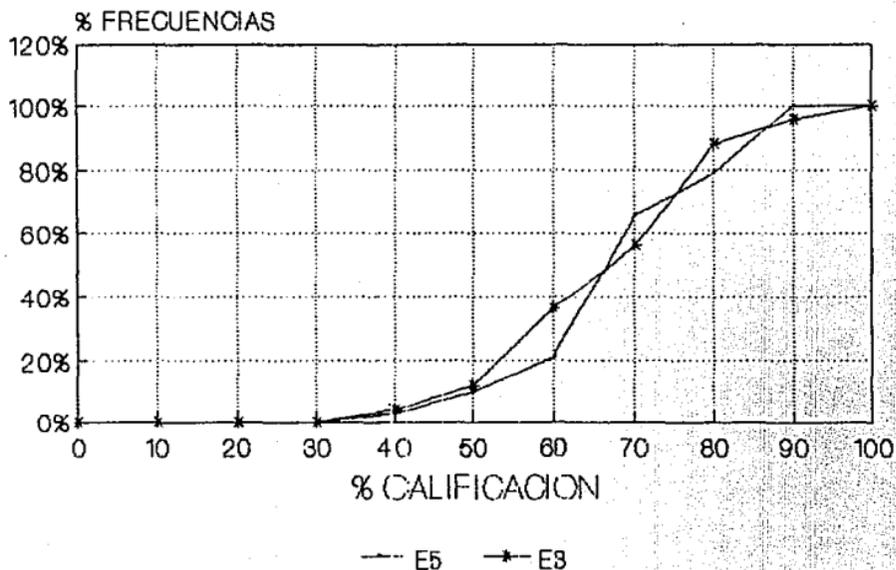
Gráfica 81.

# FECUENCIAS ACUMULADAS ESPECIALIDADES MEDICAS



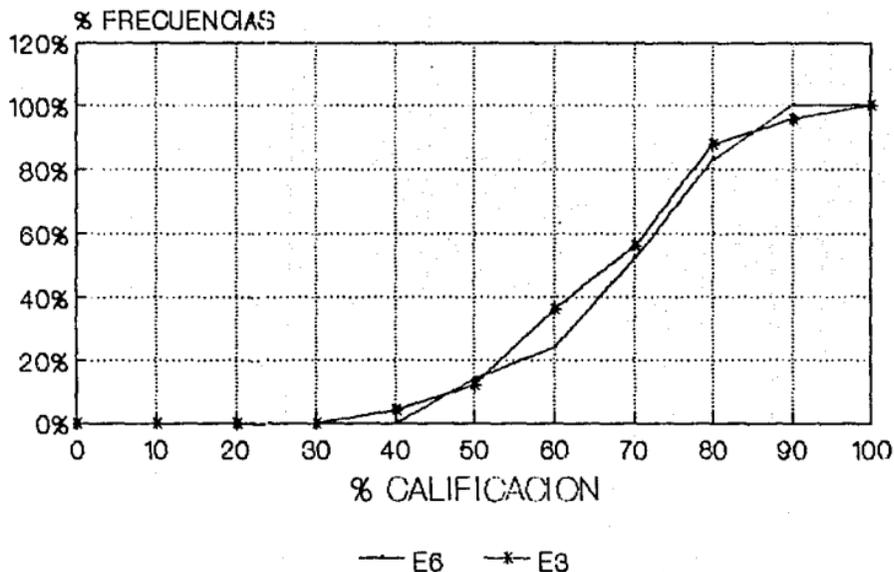
Gráfica 8j.

# FECUENCIAS ACUMULADAS ESPECIALIDADES MEDICAS



Gráfica 8k.

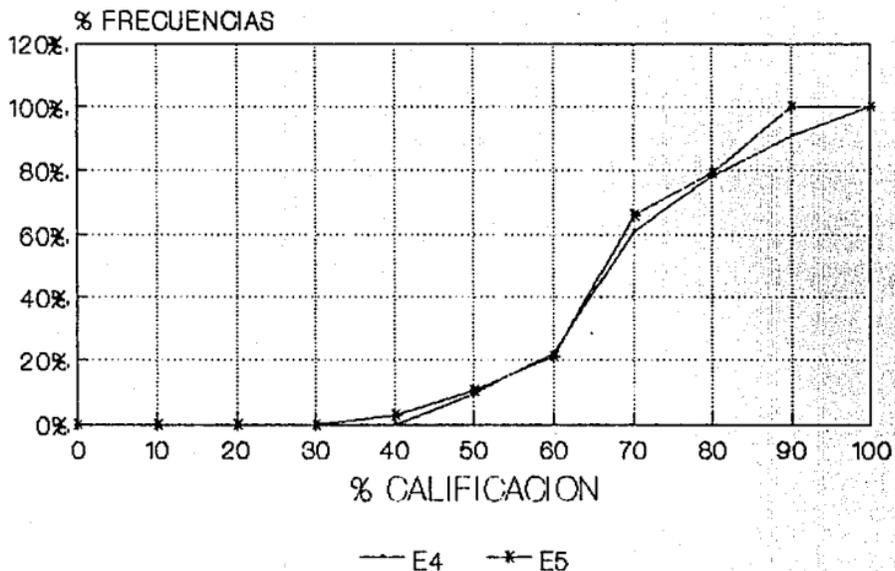
# FECUENCIAS ACUMULADAS ESPECIALIDADES MEDICAS



Gráfica 81

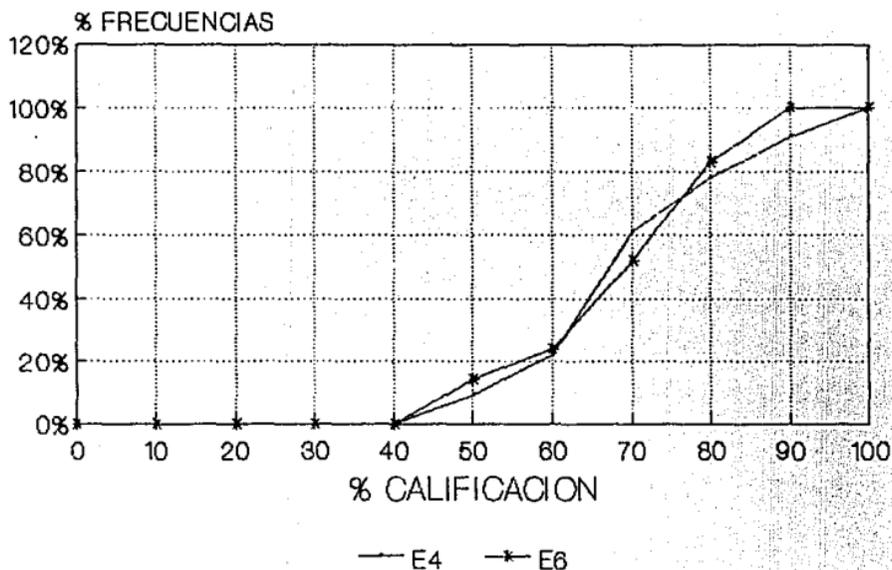
ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

# FECUENCIAS ACUMULADAS ESPECIALIDADES MEDICAS



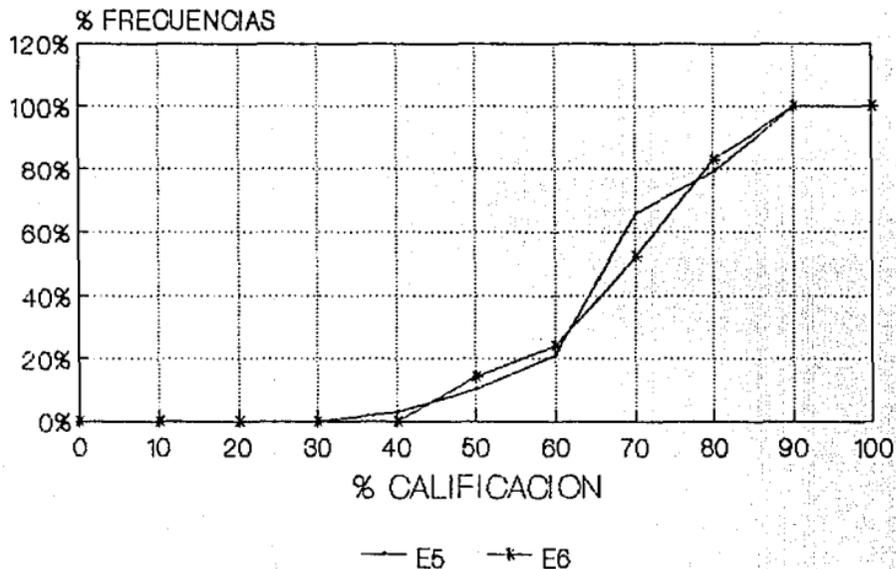
Gráfica 8m.

# FECUENCIAS ACUMULADAS ESPECIALIDADES MEDICAS



Gráfica 8n.

# FECUENCIAS ACUMULADAS ESPECIALIDADES MEDICAS



82

Gráfica 80.

## 6. DISCUSION DE LOS RESULTADOS.

La coccidioidomycosis es una enfermedad endémica en el estado de Sonora, por lo que se espera un buen nivel de conocimientos acerca de ella, en las carreras de medicina y en las de química. Al analizar los resultados de las encuestas descriptivamente, se observó que en algunas preguntas el porcentaje de aciertos en promedio era mayor al 85 %, por lo que aparentemente los resultados de la evaluación podrían ser adecuados. Al comparar la encuesta de conocimientos acerca del micetoma en el estado de Morelos con la coccidioidomycosis en Sonora, se valida el cuestionario planteado en este trabajo. Además para realizar el contraste de hipótesis planteadas y determinar la significancia de los resultados obtenidos, se tomaron en cuenta los siguientes criterios :

Si al relacionar la tabla a.1 (apéndice I) los resultados del cálculo de  $\chi^2$  de Pearson y los grados de libertad se observaba que el valor de  $p$  era mayor a 0.05, la hipótesis nula se aceptó y se rechazó la alterna. Si el valor fue menor o igual a 0.05, la hipótesis alterna se aceptó y se rechazó la nula. El 0.05 se refiere a la probabilidad de que el 5 % de encuestas rechazadas debieron haber sido aceptadas, y el 5 % de las aceptadas debieron ser rechazadas. Explicado de otra forma, se tiene un 95 % de seguridad de haber tomado la decisión adecuada con un margen de error del 5 % .

Al comparar la encuesta de conocimientos aplicada a médicos acerca del micetoma en el estado de Morelos, con la de coccidioidomicosis a médicos del estado de Sonora, se observó una  $p = 0.001$ , lo que nos indica que existe una diferencia significativa en el nivel de conocimientos, acerca de la enfermedad endémica correspondiente. Con el valor de  $p$  obtenido (0.001) se acepta la hipótesis alterna, que determina : Existe una diferencia significativa en el nivel de conocimientos acerca de la coccidioidomicosis en los médicos del estado de Sonora con respecto a los del estado de Morelos acerca del micetoma. Con el resultado obtenido se determinó que los médicos de Sonora, tienen conocimientos de muy bajo nivel acerca de la coccidioidomicosis. Comparando la población de médicos y químicos del estado de Sonora en una tabla de contingencia y empleando la prueba de ji cuadrada de Pearson, se observó que el grado de conocimientos acerca de la coccidioidomicosis es similar, ya que los cálculos realizados nos dan una  $p = 0.9$ , valor con el cual es aceptada la hipótesis nula, y nos indica que no existe diferencia significativa de conocimientos acerca de la enfermedad, entre las poblaciones, habiéndose demostrado anteriormente que los médicos tienen una deficiencia significativa de conocimientos del tema evaluado, se deduce que al no haber diferencia significativa con los químicos, estos en cuanto al conocimiento de la

coccidioidomicosis, se encuentran en iguales condiciones.

El estudio estadístico se extendió comparando de manera independiente el nivel de conocimientos por carreras en el área química y especialidades en medicina, observando así la posible diferencia entre ellos y no generalizar conclusiones con los resultados obtenidos previamente. En esta etapa al evaluar a los químicos se clasificaron en dos grupos : químicos farmacéuticos biólogos (QFB) y químicos bacteriólogos parasitólogos (QBP) contra químicos biólogos (QB), se conjuntaron así para lograr agrupar una muestra aceptable para fines estadísticos. Los resultados obtenidos de lo anterior al aplicar la prueba de ji cuadrada de Pearson a la tabla No. 4 demostraron una  $p = 0.20$ , resultado que permitió aceptar la hipótesis nula, indicándonos que no existe una diferencia significativa de conocimientos entre las carreras de química.

Se observó una diferencia en la tabla No.6 (gráfica 6a), a la que se aplicó la prueba de Kolmogorov -Smirnov, en esta tabla se compararon las áreas en la carrera de química agrupadas como se indicó antes, presentadas en una tabla con porcentajes acumulados para las calificaciones obtenidas en la encuesta. Los resultados dieron una  $p = 0.28$ , con la que se aceptó la hipótesis nula (apéndice I), que indica que las diferencias entre los valores observados y los teóricos se deben al azar. Por lo que

los datos ordenados en la tabla, provienen de una distribución teórica normal.

Al analizar las especialidades de medicina ordenadas en la tabla de contingencia No. 5, con la media de calificación para cada una de ellas y aplicarle la prueba de ji cuadrada de Pearson, el valor de p determinado fue de 0.41, aceptando con esto la hipótesis nula, que nos dice : no existe diferencia significativa de conocimientos entre las especialidades de medicina.

Se realizó un análisis de forma descriptiva en la tabla No.7 comparando a químicos y médicos del estado de Sonora. Se ordenaron y graficaron las calificaciones y los porcentajes acumulados para cada carrera. Se trabajó de la misma manera con la tabla No.8, en la que se ubicaron las especialidades de medicina. Se graficaron los porcentajes acumulados para cada especialidad tomando en cuenta todas las combinaciones posibles, se determinó que no hay diferencias en las gráficas correspondientes a la tabla No.7 y No. 8.

## 7.CONCLUSIONES.

En base a los resultados estadísticos obtenidos se concluye que:

-Los médicos del estado de Sonora, tienen un deficiente nivel de conocimientos acerca de la coccidioidomicosis.

-Entre las especialidades de la carrera de medicina el nivel de conocimientos es el mismo.

-Los químicos del estado de Sonora, tienen un deficiente nivel de conocimientos acerca de la coccidioidomicosis.

-No hay una diferencia de conocimientos acerca de la coccidioidomicosis, entre los profesionistas de las carreras de QFB/QBP y QB en el estado de Sonora.

-Por la deficiencia de conocimiento determinada entre los profesionistas involucrados en el diagnóstico de la coccidioidomicosis, se recomienda elaborar un folleto de información acerca de ella, para que se distribuya en el estado de Sonora.

## B. APENDICES.

### APENDICE I.

Prueba de ji cuadrada de Pearson para dos y más muestras independientes.

Al ordenar los resultados en cuadros de contingencia, tomando en cuenta la media aritmética de calificaciones para las encuestas (en escala de 0-100%), se aplica el siguiente procedimiento:

PROFESION	< X	> X	TOTALES
QUIMICOS	A	C	A+C
MEDICOS	B	D	B+D
TOTALES	A+B	C+D	A+B+C+D

Con los resultados ordenados se aplica la siguiente fórmula:

$$X^2 = \frac{(O - T)^2}{T} \quad (A.1.)$$

Donde :  $X^2$  = valor estadístico ji cuadrada.

$\Sigma$  = sumatoria.

O = frecuencia observada.

T = frecuencia teórica calculada.

La frecuencia teórica se calcula de la siguiente forma:

$$T_A = (A+B) (A+C) / \text{Gran Total.}$$

$$T_B = (A+B) (B+D) / \text{Gran Total.}$$

$$T_C = (C+D) (A+C) / \text{Gran Total.}$$

$$T_D = (C+D) (B+D) / \text{Gran Total.}$$

Una vez obtenidos los valores de T observados, se sustituyen en la fórmula de  $X^2$ , de la siguiente forma:

$$X^2 = (A-T_A)^2 / T_A + (B-T_B)^2 / T_B + (C-T_C)^2 / T_C + (D-T_D)^2 / T_D$$

Grados de libertad (gl) :

$$gl = (K \text{ columnas} - 1) (H \text{ hileras} - 1)$$

Los valores anteriores se comparan con los valores críticos en la tabla a.1., el resultado obtenido nos dará la p determinada y con ella acepta o se rechaza una de las hipótesis planteadas.

## Apéndice II

Prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Los valores críticos del estadístico D, de Kolmogorov-Smirnov, se calculan con las fórmulas siguientes :

$$\text{Para } p = 0.05 \quad D = 1.36 \sqrt{\frac{(n_1 + n_2)}{n_1 + n_2}}$$

$$\text{Para } p = 0.01 \quad D = 1.45 \sqrt{\frac{(n_1 + n_2)}{n_1 + n_2}}$$

Si los valores de D son mayores a los de D crítica correspondientes a 0.05, se acepta la hipótesis nula y se rechaza la alterna. Si los valores de D son menores se hace lo contrario.

El valor de D se calcula de la siguiente forma :

$$D = f \text{ teórica} - f \text{ observada}$$

ft = Punto de mayor valor en la diferencia observada.

fobs = Punto de menor valor en la diferencia observada.

Las hipótesis se plantean de la siguiente manera :

Hipótesis nula : Las diferencias entre los valores observados y los teóricos de una distribución normal se deben al azar.

**Hipótesis alterna :** Los valores observados de las frecuencias para cada clase son diferentes de las frecuencias teóricas de distribución normal.

**Rechazo :** Para todo valor de probabilidad mayor a 0.05 se acepta hipótesis nula y se rechaza la alterna.

**Significancia :** Para todo valor de probabilidad menor o igual a 0.05 se acepta hipótesis alterna y se rechaza la nula.

#### 9. BIBLIOGRAFIA.

1. Ampel N., Wieden M., Galgiani J. (1989):  
Coccidioidomycosis: Clinical Update.  
Rev. Infect. Dis.; 11: 897-910.
2. Rippon J.W. (1988): The pathogenic fungi and the pathogenic  
actinomycetes. Medical Mycology. (Ed.) WB Saunders.  
Philadelphia, USA.
3. Madrid G. (1974): Coccidioidomycosis. (Ed) Impresora y  
editorial, Hermosillo Sonora, México.
4. Bonifaz A. (1990): Micología Médica Básica. (Ed) Francisco  
Méndez Cervantes. México D.F.
5. Fredrich B. (1989): A skin test survey of valley fever in  
Tijuana, México. Soc. Sci. Med. 29. No.10 : 1217-1227.
6. Galgiani J, et.al. (1991): New serologic test for early  
detection of coccidioidomycosis. J. Infect. Dis. 163:671-  
674.

#### 9. BIBLIOGRAFIA.

1. Ampel N., Wieden M., Galgiani J. (1989):  
Coccidioidomycosis: Clinical Update.  
Rev. Infect. Dis.; 11: 897-910.
2. Rippon J.W. (1988): The pathogenic fungi and the pathogenic  
actinomycetes. Medical Mycology. (Ed.) WB Saunders.  
Philadelphia, USA.
3. Madrid G. (1974): Coccidioidomycosis. (Ed) Impresora y  
editorial, Hermosillo Sonora, México.
4. Bonifaz A. (1990): Micología Médica Básica. (Ed) Francisco  
Méndez Cervantes. México D.F.
5. Fredrich B. (1989): A skin test survey of valley fever in  
Tijuana, México. Soc. Sci. Med. 29. No.10 : 1217-1227.
6. Galgiani J, *et.al.* (1991): New serologic test for early  
detection of coccidioidomycosis. J. Infect. Dis. 163:671-  
674.

7. Sekhon A, et al. (1991): Review of human and animals cases of coccidioidomycosis diagnosed in Canada. *Mycopathologia*; 113:1-10.
8. Harrison W. (1991): Evidence of coccidioidomycosis in the skeleton of an ancient Arizona indian. *J. Infect. Dis.* 164: 436-437.
9. Laniado R., Cárdenas P., Alvarez M. (1991): Tijuana :Zona endémica de infección por *C. immitis*. *Salud Pública de México*, 3,33: 235-239.
10. Zar F. (1991): Failure of ketoconazol maitenancetherapy for disseminated coccidioidomycosis in AIDS. *J. Infect. Dis.* 164: 824-5.
11. Díaz M., Puente R., De Hoyos L., Cruz S. (1989): Itraconazole in the treatment of coccidioidomycosis. *Chest*; 100, 3: 682-684.
12. González B. J. (1991): Panorama de la coccidioidomycosis en Nuevo León de 1978 a 1988. *Gac. Med. Mex.*, 127; 5: 427-433.

13. Mack e., et. al. (1988): Enzyme-linked immunosorbent assay for antigens of *C. immitis* : Human sera interference corrected by acidification-heat extraction. J. Lab Clin Med; 5,111: 560-565.
14. Galgiani J., et. al., (1989): Activity of ciclofungin against *C. immitis* : diferencial *in vitro* effects on mycelia and spherules correlated with *in vitro* studies. J Infect Dis, 162: 944-948.
15. Galgiani J., Ampel N. (1990): Coccidioidomycosis in human immunodeficiency virus-infected patients. J. Infect. Dis. 162: 1165-1169.
16. Weldon M., et.al. (1990): Bronchoscopy specimens in adults with AIDS. Chest, 98, 1: 24-28.
17. Schermoly M., Hinton D. (1988): Eosinophilia in coccidioidomycosis. Arch Intern Med 148: 895-896.
18. Cole G., Kruse D, Seshan R. (1991): Antigen complex of *C. immitis* which elicitis a precipitin antibody response in patients. Infect Immun 59: 2434-2446.

19. Sobonya R., Barbee R., et.al. (1990): Detection of fungi and other pathogens in immunocompromised patients by bronchoalveolar lavage in area endemic for coccidioidomycosis. *Chest*, 97,6: 1349-1355.
20. Pappagianis D. (1988): Epidemiology of coccidioidomycosis. *Currents topics in medical mycology*, 2: 199-238.
21. Barbee R., Hicks M., Grosso D., Sandel C. (1991): The maternal immune response in coccidioidomycosis. Is a pregnancy a risk factor for serious infection? *Chest*, 100,3: 709-715.
22. Walker M., et. al. (1992): Reactivation of coccidioidomycosis in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*; 79, 5(pte 2): 815-817.
23. Carrada B. T., (1989): La coccidioidomycosis en los niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 46, 7: 507-514.
24. Graybill J., Griffith L., Sun S. (1990): Fluconazole therapy for coccidioidomycosis. *Rev Infect Dis*, 12, (suppl 3): 5 286-290.

25. Tucker R., et. al., (1990): Treatment of coccidioidal meningitis with fluconazole. Rev Infect Dis, 12, (Suppl 3): S380-389.
26. Catanzaro A., Fierer J., Friedman P. (1990): Fluconazole in the treatment of persistent coccidioidomycosis. Chest; 97, 3: 666-669.
27. Tucker R., et. al., (1990): Itraconazole for chronic coccidioidal meningitis. Ann Intern Med, 112: 108-112.
28. Graybill J., Stevens D., Galgiani J. (1990): Itraconazole treatment of coccidioidomycosis. Am. J. Med., 89: 282-290.
29. Evans T., Mayer J., Cohen S., Classen D., Carroll K., (1991): Fluconazole failure in the treatment of invasive mycoses. J. Infect. Dis. 164: 1232-5.
30. Pappagianis D., Zimmer B., et. al., (1990): Therapeutic effect of the triazole Bay R 3783 in mouse models of coccidioidomycosis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 34: 1132-1138.

31. Tucker R., et. al. (1990): Itraconazole therapy for nomeningeal coccidioidomycosis: clinical and laboratory observations. J. Am. Acad. Derm., 23, 3(part 2): 593-601.
32. Lantz B, Selakovich WG, Garvin KL, (1988): Coccidioidomycosis of the knee with a 26 year follow-up evaluation. A case report. Clin Orthop, 234: 183-7.
33. Graham A, Sobonya R, Galgiani J, Bronnimann D. (1988): Quantitaive pathology of coccidioidomycosis in acquired immunodeficiency syndrome. Hum Pathol 19, 7 : 800-806.
34. Bronnimann D, et. al. (1987): Coccidioidomycosis in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intrn Med, 106: 372-379.
35. Jarvik JG, et.al. (1988): Coccidioidomycosis brain abscess in an HIV-infected man. W J Med, 149: 83-86.
36. Shehab ZM, Britton H, Dunn JH. (1988): Imidazole therapy of coccidioidal meningitis in children. Pediatr Infect Dis, 7:40-4.

37. Herrera T, Martínez Cf, Lavalle P, González DA. (1980): Desarrollo y estado actual de la micología en México. Coccidioidomycosis. Simposio Sintex, México.
38. Lombard C, Tazeelaar D, Krasne D. (1987): Pulmonary eosinophilia in coccidioidal infections. Chest, 91,5: 734-737.
39. Beaman L, (1991): Effects of recombinant gamma interferon and tumor necrosis factor on *in vitro* interactions of human mononuclear phagocytes with *C. immitis*. Infect Immun, 59, 11: 4227-4229.
40. Bakaar G, Beidas S, Straus E., (1988): Gastropathy and ketoconazole malabsorption in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Ann Intern Med, 109: 471-3.
41. Galgiani J, Stevens D, Graybill J, (1987): Ketoconazole therapy of progressive coccidioidomycosis. Comparison of 400- and 800 mg. doses and observations at higher doses. Am J Med, 84: 603-609.

42. Jamidar P, et.al., (1992): Peritoneal coccidioidomycosis associated with human immunodeficient virus infection. *Gastroenterology*, 102: 1054-1058.
43. Barbee R, Hicks M. (1988): Clinical usefulness of lymphocyte transformation in patients with coccidioidomycosis. *Chest*, 93, 5: 1003-1007
44. Kuntze J, Herman M, Evans S. (1988): Genitourinary coccidioidomycosis. *J Urol*, 140: 370-373.
45. Galgiani J, et.al. (1990): Serology of coccidioidomycosis. *Clin Microb Rev*, 3: 247-68.
46. Ampel N, et.al. (1988): Symptoms and routine laboratory abnormalities associated with coccidioidomycosis. *W J Med*, 149: 419-421.
47. Peterson C, Steven J, Kelly P. (1989): Coccidioidal meningitis and pregnancy: a case report. *Obstet Gynecol*, 73, 5 (part 2): 835-836.

48. Bonifaz A, Galindo J, Andrade R. (1989): Coccidioidomycosis cutánea primaria tratada con itraconazol. Memorias XIV Congreso Mexicano de Dermatología. Villahermosa Tabasco. (No publicado).
49. Torres LV, Sgúchil P, Calderón RM, (1989): Coccidioidomycosis tratada con itraconazol, presentación de un caso. Memorias XIV Congreso Mexicano de Dermatología. Villahermosa Tabasco.
50. Correa A. (1989): Coccidioidomycosis primaria pulmonar con diseminación a piel e hígado. Memorias XIV Congreso Mexicano de Dermatología. Villahermosa Tabasco.
51. Wolfson D, Lee S. (1991): Coccidioidomycosis diagnosed from bone marrow smear. JAMA, 266, 5: 707.
52. Standard P, Kaufman L. (1987): Evaluation of Leathers-Awasthi medium for identifying *C. immitis* isolates. J Clin Microb; 25, 12: 2428-2429.
53. Jacobs PH, Nall L. (1988): Antifungal drug therapy. A complete guide for the practitioner. (Ed) Marcel Dekker New York and Basel.

54. Dismukes We, et.al. (1983): Amphotericina B in the treatment of the coccidioidomycosis. *Drugs*; 142: 782-6.
55. Tucker RM, Williams PL. (1990): Pharmacokinetics of fluconazole in cerebrospinal fluid and serum in human coccidioidal meningitis. *Antimicrob Agents Chemoter*; 32: 369-373.
56. Murray RS. (1988): Probabilidad y estadística . (Ed) Mc Graw Hill, México D.F.
57. Cauteren HV, Heykants J. (1987): Itraconazole pharmacologic studies in animals and humans. *Rev Infect Dis*; 9(suppl 1): 43-6.
58. Castilla SL, Cravioto J. (1991): Estadística simplificada para la investigación en ciencias de la salud. (Ed) Trillas México D.F.
59. Pantaleón VM. (1991): Micetomas en Morelos. Estudio epidemiológico clínico retrospectivo de los casos observados en el estado. Servicio de Dermatología, Hospital General de México, SSA. Tesis. México, D.F.