



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



CIUDAD DE MEXICO

11212
31

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO
CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
DERMATOLOGIA

COCCIDIOIDOMICOSIS 1955 - 2000

292841

TRABAJO DE INVESTIGACION
REVISION DE CASOS

PRESENTADO POR: DR. JOSE JESUS TREJO RUIZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

DIRECTORA:

DRA. OBDULIA RODRIGUEZ R.

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. JOSEFA NOVALES SANTA COLOMA

DRA. MA. DEL CARMEN PADILLA D.

MEXICO

200/





Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

Coccidioidomycosis 1955- 2000

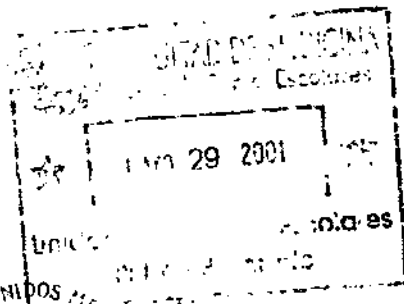
Dra. José Jesús Trejo Ruiz

Vo. Bo.

Dra. Obdulia Rodríguez R.
Profesora Titular del Curso de Especialización
en Dermatología

Vo. Bo.

[Handwritten signature]
Dra. Cecilia García Barrios
Directora de Enseñanza e Investigación



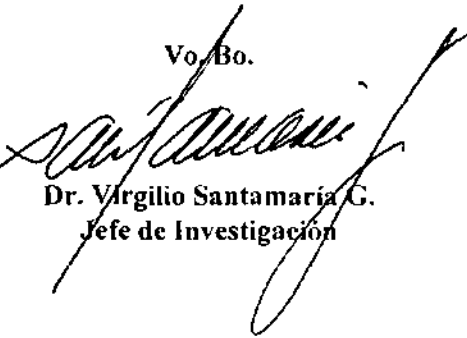
**DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**

Vo. Bo.



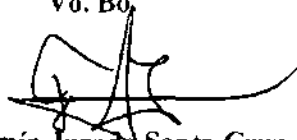
Dra. Josefa Novales Santa Coloma
Jefe de Servicio de Dermatopatología

Vo. Bo.



Dr. Virgilio Santamaria G.
Jefe de Investigación

Vo. Bo.



Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A DIOS.....

Por darme vida y salud para llegar a éste punto culminante de mi vida.

A MIS QUERIDISMOS PADRES.....

Por su inmenso amor, por sus cuidados y la educación que me brindaron y que hicieron de mi el hombre y el profesionalista que ahora soy.

A MI ADORADA ESPOSA MA. ELENA.....

Por su gran cariño, por su incondicional apoyo y comprensión durante los momentos más difíciles, por su ayuda para salir adelante.

A MIS ADORADOS HIJOS JESÚS Y DANTE.....

Mis grandes tesoros, los motores que mueven mi vida. Por y para Ustedes y el bebé que esperamos con ilusión, es que soy y existo. Ustedes son mi inspiración y la más grande obra de mi vida.

A MIS HERMANOS RAFAEL Y CLAUDIA.....

Por el cariño que siempre han brindado a mi familia y a mi persona.



A MIS MAESTROS.....

Por su dedicación, por tomarnos de la mano y ayudarnos a salir de la ignorancia, y muy especialmente

A la DRA. OBDULIA RODRÍGUEZ

con respeto, le agradezco la oportunidad de pertenecer a ésta gran Institución

AI DR. FERMIN JURADO SANTACRUZ.....

Con admiración.

A la DRA. MA. DEL CARMEN PADILLA D...

Por su valiosa ayuda.

A MI ESTIMADA MAESTRA JOSEFA NOVALES SANTA COLOMA...

Por su paciencia y constancia para dirigir éste trabajo, sin Ud. no hubiera sido posible ésta tesis.

AL ING. JOSE LUIS ANGELES, CESAR Y LUIS...

Por su invaluable apoyo técnico.

A MIS COMPAÑEROS...

Fue grato compartir emociones académicas con Ustedes cuando, a mi edad, ya no lo esperaba.

AL DR. GARCIA WILLIS, DR. DURAN, DRA. FLORES Y PERSONAL DE ENFERMERIA DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL "CARLOS CANSECO" DE TAMPICO, TAMS. Y DEL CDP...

Por todas sus atenciones...Gracias!

CONTENIDO	Pag.
Introducción	3
Antecedentes de <i>Coccidioides immitis</i>	
<i>Históricos</i>	4
<i>Hábital natural</i>	6
<i>Distribución geográfica</i>	9
<i>Fuentes de infección</i>	19
Cuadro clínico	
<i>Epidemiología</i>	21
<i>Etiología</i>	22
<i>Patogenia</i>	25
<i>Inmunología</i>	26
<i>Clasificación de las micosis</i>	29
<i>Clasificación de Coccidioidomicosis</i>	30
<i>Manifestaciones clínicas</i>	32
Exámenes de laboratorio	
<i>Estudios histopatológicos</i>	43
<i>Estudios micológicos</i>	44
<i>Pruebas inmunológicas</i>	48
<i>Estudios radiológicos</i>	51
Diagnóstico	51
Tratamiento	52
Presentación de un caso	56

Protocolo de estudio	
<i>planteamiento del problema</i>	64
<i>Tipo de estudio</i>	64
<i>Población</i>	64
<i>Criterios de inclusión</i>	65
<i>Material y método</i>	65
<i>Análisis estadístico</i>	65
<i>Recursos</i>	66
Discusión de los casos	67
Conclusiones	76
Bibliografía	77

INTRODUCCION

Hay ciertas patologías de difícil diagnóstico clínico por ser poco frecuentes o por el conocimiento limitado que se tiene de ellas y cuando se presenta un caso surge la inquietud de conocer las características clínico - epidemiológicas de esta dermatosis que nos permita diagnosticar y dar el tratamiento adecuado en beneficio del paciente.

La identificación de un caso de Coccidioidomycosis en el servicio de Dermatopatología del Centro Dermatológico Pascua, fue la razón de la realización de este estudio.

Debido a que se requiere del apoyo de estudios de laboratorio para su correcto diagnóstico, realicé una revisión de los casos detectados en los servicios de Dermatopatología y Micología desde el inicio de sus registros.

La Coccidioidomycosis es una enfermedad infecciosa crónica, endémica, no contagiosa de persona a persona, adquirida por inhalación de artroconidios y por lo tanto, con manifestaciones fundamentalmente pulmonares, con menor frecuencia cutáneas, ocasionada por el hongo dimorfo *Coccidioides immitis*.

Historia

El primer caso de Coccidioidomycosis fue observado por Alejandro Posadas en Argentina cuando trabajaba en el laboratorio de su maestro Roberto Wernicke en 1892, quienes describieron de forma magistral la fase parasitaria del hongo, pensando que se trataba de una infección por protozoarios. En 1894, Rixford comunica un caso similar, el primero en Norteamérica y, en 1896, Rixford y Gilchrist, describieron el *Coccidioides* como agente etiológico de una úlcera de la piel.

Por la semejanza del organismo causal de ésta micosis con las Coccidias de los animales, Stiles sugirió el nombre de *Coccidioides* con el que actualmente se le conoce; las Coccidias son del género de los Telosporidios, se caracterizan por tener una o varias membranas que les rodean y reproducirse por endosporulación.

Rixford y Gilchrist le agregaron el de *immitis*, que en latín significa "no manso" o "feroz", aludiendo a la capacidad destructiva del microorganismo, pero aún con la idea de que se trataba de un protozoario. ^{1,2,4}

En 1900 Ophüls y Moffit estudian el parásito y demuestran que es un hongo bifásico y no un protozoario, describen además su ciclo evolutivo, cultivan el microorganismo en diversos medios y efectúan inoculaciones experimentales con éxito. Posteriormente varios investigadores continuaron estudiando el parásito, intentando precisar su exacta clasificación botánica. (citado por Aceves Ortega¹).

En 1915, Cooks inició los trabajos sobre métodos inmunológicos de diagnóstico y estudios sobre la coccidioidina, pero fue hasta 1932 que Stewart y Kimura estandarizaron este antígeno para las intradermoreacciones.⁴

Desde las primeras descripciones de la enfermedad se reconoció la patogenicidad del *Coccidioides immitis* no solo para el hombre sino también para algunos animales, lo que fue señalado por diversos autores como Giltner, Beck, Traum, Stiles y Davis en 1918, que dieron a conocer su frecuencia y métodos de diagnóstico.¹

Posadas logró inocular animales: perros, gatos, monos, conejos y gallinas y observó que las lesiones no eran solo en la piel sino en todos los órganos por lo que la muerte ocurría rápidamente; además descubrió las diferentes fases parasitarias del hongo. Negroni dice: "el agente fue tan minuciosamente estudiado por Posadas que, salvo la obtención de cultivos, poco es lo que se ha agregado en los 50 años siguientes".⁶

Precisamente en 1918, Giltner señaló la presencia de lesiones producidas por este hongo en el ganado, hizo este descubrimiento en animales sacrificados en el rastro de San Diego, California; en cuanto a la localización de las lesiones del primer caso publicado en el ganado, esta fue en los ganglios linfáticos y bronquios.⁷

El conocimiento que tenemos de la enfermedad, especialmente desde el punto de vista epidemiológico, se debe principalmente a los estudios efectuados en California por Rixford, Dickson y Beck revisaron los casos publicados hasta entonces, que sumaron 286, de los cuales 254 pertenecían a las zonas del centro y sur de California; hicieron notar la importancia del suelo como fuente de contaminación y del contagio por inhalación.^{1,6}

En 1932, Stewart y Meyer aislaron el organismo del suelo en Bakerfield, Valle de San Joaquín, California y en 1937 Dickson y Gifford, expusieron la verdadera naturaleza de la enfermedad, señalaron además en artículos posteriores (1938) que la llamada "Fiebre de San Joaquín" o "Fiebre del Desierto", no era sino la forma primaria de la Coccidioidomycosis, forma benigna, cuyas manifestaciones principalmente de tipo respiratorio y generales leves, desaparecen espontáneamente pocas semanas después, producen en los pacientes un estado de hipersensibilidad demostrable mediante la intradermoreacción con la coccidioidina ⁷ y es además muy frecuente, en oposición a la forma inicialmente descrita como granuloma coccidioidal o Coccidioidomycosis secundaria, progresiva o maligna, con lesiones principalmente pulmonares, cutáneas y óseas, pero que también pueden afectar otros órganos o tejidos del organismo. ¹

En nuestro país, la primera descripción de la enfermedad corresponde a Cicero en 1932 ⁹ y Perrín en ése mismo año publica el segundo ⁴ y Latapi en 1946 el tercero (citado por Lavalle ³⁸). Madrid en 1948 comunica el primer caso que puede considerarse como autóctono del país. Desde ésa época se han efectuado diversas publicaciones referentes principalmente al aspecto inmunológico de la enfermedad y se han comunicado varios casos clínicos, de los cuales dos de los pacientes adquirieron la enfermedad en el Estado de Michoacán, zona endémica de nuestro país ¹⁰ y otro en Oaxaca (comunicación verbal Dra. Obdulia Rodríguez).

Ecología

La gran mayoría de los hongos patógenos, si no es que todos ellos, viven libremente en la naturaleza: tierra, vegetales o detritus orgánicos. Cuando estos organismos adquieren la capacidad de producir enfermedad y se transmiten al hombre o a los animales, pasan a la forma parasitaria, sufren un cambio total del modo de crecimiento y reproducción debido a la transformación del medio.

En la tierra donde los hongos pueden habitar, se estudian diversas fases que se consideran como aptas o no para la vida de éstos organismos. Los factores que podemos enumerar son animados e inanimados; entre los primeros tenemos la flora y la fauna y entre los segundos la temperatura, humedad, precipitación pluvial, dirección del viento y velocidad del mismo, tipo de tierra, capacidad de almacenar agua y su naturaleza orgánica.

Varios de estos factores han podido determinarse en algunas especies de hongos tratando de medir sus requerimientos para crecimiento y reproducción, pero no por esto se puede afirmar que estos requerimientos sean los mismos que cuando viven libres. La verdadera ecología solo podrá establecerse estudiando los medios naturales de las zonas donde existen los hongos .⁶

El *Coccidioides immitis* posee una gran capacidad de adaptación biológica, por lo que puede tolerar cambios en el medio ambiente, en contraposición de muchos otros hongos que son saprófitos y no soportan éstos cambios.

El *Coccidioides immitis* se desarrolla en medios muy pobres en factores nutritivos y resiste variaciones extremas de temperatura que varían de entre menos de 15°C y más de 50°C, siendo su desarrollo óptimo a los 30°C, y un pH en su medio habitual que es igual al de la superficie de la tierra. Debido a su tolerancia a tales extremos se adapta a los climas desérticos y semidesérticos, pero puede crecer en cualquier terreno que presente una variación de pH de 2 a 12. En las regiones donde se encuentra el *Coccidioides immitis* el suelo es pobre en otros microorganismos que carecen de su resistencia.

Su habitat natural es la tierra, casi a ras de la superficie, en mayor abundancia después de las lluvias, varía la frecuencia de su hallazgo desde 4.2% en muestras tomadas durante la estación seca, hasta 16% en las obtenidas después de la estación de lluvias.

La vegetación que se observa en éstas zonas es principalmente el mezquite, ocotillo, yuca y cactáceas. Maddy y González Ochoa¹⁶ piensan que coincide principalmente con la presencia de la *Larrea tridentata*, un arbusto también conocido como "gobernadora".

Las zonas endémicas son áridas, con suelos arcillosos, calizos predominantemente, con alta concentración de carbonato de calcio, escaso material orgánico y en general alcalinos, con bajo porcentaje de arbustos, dominan matorrales áridos bajos.

La atmósfera en éstas regiones se aprecia terrosa por el polvo en suspensión en el aire, hay formación frecuente de remolinos y nubes de polvo cuya diseminación es favorecida por los vientos. La remoción de la tierra en su superficie en éstas regiones representa mayor riesgo para contraer la infección, por lo que se recomienda el uso de fungicidas clorados que humedezcan el suelo antes de trabajarlas.

En tierras cultivadas sin descanso, casi no se aísla el *Coccidioides immitis*, debido al cambio de composición y humedad de las mismas, tampoco se encuentra en áreas revestidas de césped o asfaltadas.

El papel de los animales en la ecología de la *Coccidioidomycosis* no está bien establecida, se ha pensado que al igual que el hombre hacen un papel de huéspedes accidentales, sin embargo, Emmons² sostuvo la tesis de que el padecimiento era una enfermedad enzootica de los roedores en ciertas zonas áridas al sur de los Estados Unidos y posteriormente reconoció que estaba en un error.

Hay que señalar también que en el laboratorio el hongo se desarrolla en medios nutritivos ricos, aunque si el medio es pobre y sometido a altas temperaturas, solamente se retarda su desarrollo.

Es factible contraer el padecimiento sin haber estado en una zona endémica por diversas formas como: la resistencia del hongo a la desecación, puede ser transportado debido al intercambio comercial entre los estados y los Países endémicos; puede ser acarreado el polvo que tiene los artroconidios entre las semillas o los medios de empaque de los productos que se exportan como el algodón, trigo y otros. Estos casos son muy difíciles de diagnosticar por no tener en mente esta posibilidad en las zonas no endémicas. ¹¹

Distribución geográfica

Es una enfermedad principalmente del Continente Americano, con predilección por las zonas desérticas y semidesérticas localizadas entre los paralelos 40 Norte y Sur, alejadas de los vientos húmedos marítimos del Atlántico y del Pacífico, protegidos por barreras naturales como montañas o ríos, con precipitaciones pluviales muy escasas, por regla general menores de 250 mm al año y con temperatura de clima tropical y subtropical, con grandes oscilaciones de días calurosos y noches frías. Los suelos son arenosos y arcillosos, de vegetación xerófila.⁶

Entre las zonas endémicas que han sido señaladas, la más importante es sin duda la que corresponde a la Cuenca del río Colorado en los Estados Unidos, situada entre los Montes Rocosos y la Cordillera de la Costa y la Sierra Nevada⁶ y en la comprendida entre los Estados de Texas, Arizona, Nuevo México, Uta, Nevada y principalmente California, siendo el Valle de San Joaquín la zona endémica principal, lo que fue precisado por Gifford desde 1939, mediante los estudios inmunológicos efectuados por él.¹ Ocasionalmente se extiende hacia el Oriente y se le encuentra en los condados de Ventura y Santa Bárbara. Otros puntos eventualmente endémicos son San Bernardino, Riverside, San Diego y el Valle Imperial.

En el Valle de San Joaquín cerca de Fresno, California, se encuentran las incidencias más altas de positividad a la coccidioidina, aunque también en el Valle de San Fernando, California: Cowper observó que niños que tenían anteriormente reacciones negativas, éstas se positivizaban al poco tiempo de residir en la localidad.

Kessel encontró otros focos en el sur de California fuera del Valle de San Joaquín, y Emmett en Phoenix, Arizona obtuvo 794 reactores positivos entre 1819 niños en edad escolar. Loosli examinó 13,127 individuos provenientes de distintas partes del mundo, encontrando 2.01% de positividad en los residentes extranjeros de los Estados Unidos.⁶

En Centroamérica se encuentra principalmente en el Valle de Comayagua, Honduras, zona endémica señalada primeramente por Castro y Trejos, en donde se han encontrado altos porcentajes de reactores a la coccidioidina. En otras regiones del mismo país los porcentajes de positividad varían, desde 1% en la zona norte para Scott al 4.5% para Hoeckenga y Tucker hacia el sur del país. Estos autores obtuvieron porcentajes del 15% en Panamá estudiando 1154 individuos, así como en Costa Rica y Guatemala.^{1, 12,13,14}

En América del Sur, Negroni señala como zonas endémicas en Argentina principalmente el ángulo suroeste de Santiago del Estero y la parte limítrofe de Tucumán, en donde los porcentajes de positividad son más altos hasta de un 20%, y en la región austral de la Patagonia en donde alcanzan hasta un 10%, el primer caso de Posadas y Wernicke fue observado en la región del Chaco.

En Venezuela en una encuesta epidemiológica efectuada por Campins en el Estado de Lara en 6,166 personas, obtuvo un 10.4% de positividad a la coccidioidina y fue en ese mismo estado en donde se encontraron los primeros casos clínicos de la enfermedad. Diversos índices de positividad se han comunicado en Paraguay, Bolivia y Ecuador.^{1, 15}



Figura 1 Distribución geográfica

Infecciones esporádicas se han observado en individuos que nunca habían estado en regiones endémicas. En 1935 se comunican dos casos en Hawai: uno de ellos había trabajado en el ramo de las frutas en California y el otro, que se dedicaba a la misma actividad en Nueva Escocia, Canadá, que evolucionó a la forma diseminada con un desenlace fatal. (citados por Gotay ⁶).

Bennett estudió un enfermo en Chicago que manejaba cáñamo llevado de California y México. Algunos más en Europa, dos casos en Italia por Jacono en

1930 y un tercero por Redaelli y Ciferri en 1932; Montessori descubrió tres casos en Nápoles en 1947, uno de los cuales trabajaba con granos importados de los Estados Unidos. Algunos otros casos se han comunicado en los Balcanes y Asia Menor.^{1, 6}

En México la zona endémica corresponde a los estados fronterizos del Norte del país, en particular Baja California, Sonora, Chihuahua, Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas, su mayor frecuencia hacia el Oeste, advirtiéndose que la incidencia decrece hacia el Este y ninguna peculiaridad distingue a la *Coccidioidomycosis* mexicana de la norteamericana.



Figura 2. Distribución geográfica en la Republica Mexicana

Estas regiones presentan características geográficas similares a las de las zonas endémicas de los Estados Unidos, de las cuales son la continuación,^{1, 16} aunque también existen casos en Sinaloa, Colima, Guerrero y Michoacán. (Cuenca del Tepalcaltepec).^{3, 5, 16}

Los primeros casos clínicos de *Coccidioidomycosis* en nuestro país fueron de pacientes que adquirieron la enfermedad en la zona endémica de los Estados Unidos y aún el caso que es considerado como autóctono publicado por Madrid vivió en dicha zona, aunque 16 años antes de presentar la enfermedad.

El primer caso mexicano presentado por Cicero ⁹ en 1932 a la Academia Nacional de Medicina había sido diagnosticado en Estados Unidos, en donde había adquirido la enfermedad. Era un mecánico de 29 años de edad, de Puebla. Pue. quien en 1925 se trasladó a Oakland, California para laborar allí durante 4 años en una fábrica de hilados y tejidos de algodón, que desarrolló una "hinchazón" en la cara lateral izquierda del cuello, la cual estaba constituida por ganglios linfáticos de la región supraclavicular; durante los meses siguientes presentó numerosos abscesos, fistulas por las que drenaba material purulento, pápulas de color rojo oscuro, de tamaño variable desde la cabeza de un alfiler hasta un garbanzo que al crecer y reunirse con otras formaban elementos más voluminosos, ásperos, casi verrugosos, en su mayoría secos y ligeramente costrosos, algunos con exudado seropurulento en la cara lateral derecha del cuello, región escapular izquierda, dedo índice de la mano derecha, fosas iliacas, cara anterior del muslo derecho y dedos de los pies. No había dejado de trabajar pues los abscesos se habían formado sin reacción febril ni dolor, aunque su estado general poco a se iba deteriorando.

Fue tratado por el médico de la fábrica y algunos otros sin obtener mejoría, hasta que Templeton lo estudió cuidadosamente realizó examen micológico directo encontrando coccidias de diferentes tamaños y en el cultivo, a las semanas, desarrolló colonias blanquecinas, lechosas, gruesas, comprobándose por el examen microscópico los caracteres del *Coccidioides immitis*; en la biopsia se encontraron pocas células gigantes, de las que una contenía un *Coccidioides immitis* endosporulado.

Una radiografía de pelvis mostró un área de destrucción de más de un centímetro en la parte superior del iliaco izquierdo y un área necrótica en la espina iliaca anterosuperior derecha. Recibió numerosos tratamientos que resultaron ineficaces y finalmente se llegó a obtener gran mejoría, con cicatrización de los abscesos y remisión de las lesiones cutáneas por el empleo combinado de una preparación francesa de cobre coloidal y de una vacuna específica en inyecciones intradérmicas, sin que Templeton se decidiera a asegurar cuál de ambos recursos fue el que produjo realmente la mejoría.

En 1931 el paciente regresó a México y consultó a Cicero por una pústula en la cara lateral derecha del cuello por el que drenaba pus y Perrin encontró en éste el *Coccidioides immitis*, por lo que nuevamente se inició tratamiento con inyecciones intramusculares de electrocuprol.¹⁰

En 1946, Latapí (citado por Lavallo³⁸) diagnosticó el tercer caso en nuestro país y el primero de Coccidioidomycosis observado en el Hospital General de México (pabellón 11 Servicio de Dermatología) en un campesino de 30 años de edad, del Estado de Michoacán, el cual había contraído la enfermedad en California, presentó un cuadro neumónico y tiempo después tuvo una serie de ulceraciones y trayectos fistulosos en la cara anterior del tórax, concretamente en la región esternal: pasó por tuberculoso en varios servicios, hasta que en el servicio de Dermatología fue diagnosticado por Latapí.

González Chávez comprobó en ese paciente la presencia de esférulas en la secreción y Lavallo obtuvo cultivos e inoculó cobayos por vía intratesticular y obtuvo lesiones con gran cantidad de esférulas. La manipulación de los tubos de cultivo dio lugar a tres inoculaciones accidentales, que se manifestaron por dos cuadros bronquiales agudos y el otro por un brote de eritema nudoso.

Otro caso fue diagnosticado en el mismo hospital por Lavallo en 1953, un campesino de Guanajuato que adquirió la enfermedad en Fresno, California, se

inició como un cuadro bronconeumónico, acompañado de fiebre y síntomas generales, por lo que se trasladó a la Cd. de México donde se le investigó brucelosis con resultado negativo. Presentó lesiones cutáneas sucesivamente en cuello, tórax, antebrazo derecho, región maleolar externa derecha y ambos muslos en su tercio superior, que evolucionaron de la siguiente manera: tumoración, absceso, apertura del mismo y formación de una úlcera fistulosa y hubo también una lesión destructiva del calcáneo.

Se encontraron esférulas tanto en las secreciones como en los cortes histopatológicos, se recuperó la cepa y fue inoculada al cobayo con resultados positivos. Inicialmente el enfermo fue sometido a tratamiento con hidracida del ácido isonicotínico, a razón de 6 mg/kg/día.

Este medicamento fue empleado antes por Manuel Medina, quien presentó a la Sociedad Mexicana de Dermatología, un caso estudiado en San Luis Potosí en 1953 y en el que se suponía se había logrado un cambio favorable con ese fármaco.

En el caso descrito por Lavalle a pesar de que su uso se prolongó por más de un año, la acción de la Isoniacida fue nula ya que los episodios de exacerbación y mejoría se sucedieron sin ninguna relación con la ingesta del medicamento y el hongo se siguió recuperando a partir de las lesiones existentes, salieron nuevos abscesos y lesiones en las tres últimas vértebras dorsales.

Se intentó entonces la terapéutica con hidroxycicloroquina, medicamento con el que González Ochoa había tratado dos casos en 1953 y 1954 respectivamente, con probable curación; sin embargo, de la única fístula que tenía antes de iniciar el tratamiento se siguió recuperando la cepa durante y después de él, por lo que se comprobó que este fármaco no tenía valor alguno en el manejo de ésta enfermedad.³⁸

Como es bien sabido, uno de los recursos para conocer las zonas endémicas de la Coccidioidomycosis consiste en la exploración de la reactividad cutánea a la coccidioidina en los residentes de esas regiones, la que al señalar el índice de reactores muestra la existencia e importancia del padecimiento en esas zonas.

La primera encuesta sobre reactividad cutánea a la coccidioidina en México fue realizada en 1944 por González Ochoa y García en habitantes de Hermosillo, Sonora y Mexicali y Pueblo Nuevo en Baja California Norte.

Posteriormente se practicaron algunas exploraciones aisladas y en pequeños núcleos de población, pero a partir de 1961 a través de un programa sistemático emprendido por el laboratorio de Micología del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales con la cooperación de la Escuela de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, la Campaña Nacional contra la Tuberculosis y algunos Centros de Salud de la Secretaría de Salubridad y Asistencia, se exploró la población de entidades federativas situadas en diversas zonas del país, se estudiaron hasta 1968 cerca de un millón de individuos en 53 entidades correspondientes a la mayoría de los estados de la República, por lo que se tiene información sobre zonas donde existe el padecimiento y de las que hasta entonces cuáles estaban libres de él, así como de la magnitud del problema en zonas endémicas.

En ese estudio las pruebas cutáneas con coccidioidina para delimitar la distribución geográfica de la Coccidioidomycosis en México, se realizaron con el antígeno, técnica y lecturas convencionales. Prácticamente la mitad de los sujetos explorados fueron niños de 10 a 15 años de edad y la otra mitad adultos jóvenes que no habían salido de sus estados natales y se encontró así que en el Estado de Baja California la frecuencia de reactores positivos fue entre 20 y 50%; en Sonora y Chihuahua 50%; en Coahuila, entre 19.9 y 30%; en Nuevo León, entre 10 y 29% y los índices más bajos se encontraron en Tamaulipas, entre 5 y 9.9%.¹⁶

En 1947, Tovar y Ramírez ³ hicieron la prueba de la coccidioidina a 1,100 enfermos del Hospital General de México que procedían de diferentes estados de la República, encontrándose una frecuencia de siete para Sinaloa, y cuatro, tres o dos para el resto de los 21 Estados de donde procedían los enfermos. En éste estudio no se menciona el número de casos correspondientes a cada estado.

En 1948, Madrid describe el primer caso de granuloma coccidioidal que podría considerarse como auténticamente mexicano, a pesar de que la paciente estuvo seis meses en Phoenix, Arizona 16 años antes de iniciar su enfermedad; presentó un cuadro pulmonar que había sido diagnosticado como tuberculosis, sin haberse aislado el bacilo de Koch. El diagnóstico de Coccidioidomycosis se comprobó por la inoculación al cobayo del hongo aislado del esputo. Se encontraron esférulas típicas de *Coccidioides immitis* después de haber resecado el testículo inoculado.

En 1952, Pérez Reyes y Larré tuvieron ocasión de estudiar un caso de Coccidioidomycosis verdaderamente considerado como autóctono, procedente de Apatzingán, Michoacán. Se trataba de un niño de 12 años de edad que nunca había salido del Estado, había residido siempre dentro de la región conocida como Cuenca del Tepalcaltepec, de clima seco y caliente. El hallazgo de éste caso "autéctono" es de particular interés por tratarse de una zona que se consideraba libre de la enfermedad.¹¹

Beirana en 1956, estudió el que puede considerarse como el primer caso mexicano de Coccidioidomycosis de inoculación cutánea, en un enfermo de la Cuenca del Tepalcaltepec, con una dermatosis localizada a miembro inferior de aspecto linfostático verrugoso.^{4,7}

En Nuevo León, De la Garza ¹ comunica cuatro casos, uno de ellos originario de ese estado y que nunca había salido de él y de los otros tres, uno de ellos provenía de la región carbonífera de Coahuila. González Benavides, Salinas y Zermeño, publican en 1961 dos casos más, originarios de ese estado.

En 1959, Del Valle describe el caso de un enfermo originario de la comarca lagunera que estaba internado por tener una cardiopatía y quien sorpresivamente desarrolla Coccidioidomycosis generalizada. En ése mismo artículo cita siete casos vistos por Elizondo, procedentes de la misma zona, de los cuales cinco fallecieron por la enfermedad, uno tuvo aparente mejoría y el séptimo se desconoce su evolución.

En el Estado de Chihuahua, Germes Leal ⁵ en el Primer Congreso Mexicano de Dermatología en 1963, presenta 12 casos de Coccidioidomycosis; cuatro de ellos no habían salido nunca de su lugar de origen, es decir, eran autóctonos de Chihuahua.⁴ En 1961, Saút describe un caso de Coccidioidomycosis osteocutánea.¹⁸

En 1965, Novales ¹⁹ comunica el caso de una paciente del sexo femenino de 37 años de edad con una dermatosis diseminada a cabeza, tronco y miembros inferiores, constituida por nódulos, abscesos y ulceraciones; inició ocho años antes con un cuadro respiratorio, tratado como tuberculosis pulmonar durante un tiempo que pudo precisar. Las lesiones aparecen en agosto de 1958, cuando la paciente tenía un embarazo de 4 meses de gestación; se acompañó de dolores articulares, fiebre no cuantificada, tos con expectoración mucosa abundante, disnea de decúbito y mal estado general. Se practicó examen directo y cultivo micológico así como histopatología y se encontraron abundantes esférulas de *Coccidioides immitis*, con lo que se realizó el diagnóstico.

La paciente tuvo un parto prematuro de ocho meses y a los dos días de nacido al producto se le practicó reacción de fijación de complemento siendo positivo 1:16 y el control posterior no aportó datos de reagina elevada en el niño. En la placenta se encontraron áreas de necrosis con numerosas esférulas, llenas de endosporas.

La enferma murió cinco días después de dar a luz por lo que se practicó autopsia en el Servicio de Patología del Hospital General de México, y se encontraron

lesiones de Coccidioidomycosis en pulmones, ganglios paratraqueales, meninges, riñones, hígado, bazo y piel.

La importancia de éste caso reside en que por primera vez se comunica en México un caso de Coccidioidomycosis generalizada, con lesiones en placenta de granuloma coccidioidal.

En 1965, Gámez Robles ²⁰ describe dos casos clínicos de Coccidioidomycosis en dos niños de seis años de edad que no habían abandonado su lugar de residencia en Sinaloa.

En 1970, González Benavides ²¹ publica los resultados de seis casos de Coccidioidomycosis cutánea, tratados con anfotericina B en Monterrey, N. L.; cinco de ellos evolucionaron hacia la curación total y en uno, hubo recaída por abandono del tratamiento.

Fuentes de Infección

La Coccidioidomycosis generalmente se adquiere de fuentes exógenas por inhalación de polvos con artroconidios provenientes de tierras contaminadas, en las que habitan animales que actúan como reservorios del hongo, en su fase parasitaria.

Más raramente penetra el hongo directamente a través de la piel mediante pequeñas esoriaciones o traumatismos. Se puede adquirir también en el laboratorio manipulando medios de cultivo del hongo y no es común que el hombre pueda adquirir la enfermedad de los animales que la presentan.

Sin embargo se ha aceptado que las esférulas no son contagiosas, puesto que no existen pruebas de transmisión de la enfermedad de persona a persona, pero Rosenthal ha demostrado que el cobayo puede enfermar después de la instilación

de esférulas en la tráquea y que la infección se propaga a animales sanos, encerrados con animales enfermos.²²

Maddy señala que el hongo puede aislarse en sitios desérticos especialmente en las cuevas o agujeros de los roedores o en zonas vecinas, que el hongo se desarrolla mejor durante el período de lluvias consecutivo a otro de sequía y calor, y que se incrementa al final del otoño.

La precipitación pluvial entre cinco y veinte pulgadas por año parecen estar en relación con el desarrollo del *Coccidioides immitis*. Estas condiciones climáticas son las que se encuentran en las zonas endémicas de nuestro país, en donde el clima es semidesértico, con altas temperaturas en el verano, lluvias ocasionales escasas y vegetación xerófila, como cactus, arbustos de mesquite y matorrales como la "gobernadora" (*Jarrea tridentata*).¹

Epidemiología

La Coccidioidomicosis se presenta en cualquier edad, desde las tres semanas de nacido hasta los 70 años, predomina entre los 25 y 55 años. Es frecuente en el sexo masculino especialmente en los campesinos, debido seguramente a la mayor exposición por la ocupación que desarrollan. No tiene predilección por ninguna raza, aunque los norteamericanos han señalado que las formas graves son más comunes en los negros.²³

En 1957, Edwards y Palmer²⁴ publicaron un estudio demográfico en el cual demostraron hipersensibilidad a la coccidioidina en 48.676 sujetos adultos a lo largo de Estados Unidos, especialmente en la zona rural del valle de California y del suroeste de Arizona.

La terapia con corticoesteroides, la quimioterapia antineoplásica y la inmunosupresión por trasplante de órganos así como las enfermedades que afectan la inmunidad celular, han incrementado la susceptibilidad al *Coccidioides immitis* y han convertido a la Coccidioidomicosis en una infección oportunista común.²⁵

Aproximadamente el 46% de las publicaciones refiere que la infección por Coccidioidomicosis en pacientes con SIDA se identificaron en personas que residen fuera de las zonas endémicas.^{26, 27, 28, 29}

En California durante 1991 la frecuencia fue de 1208 casos de Coccidioidomicosis, superior a la de 5 años previos, en los que se comunicaron en promedio 450 casos por año. De esos casos, 959 (80%) se presentaron en Kern County, zona bien conocida como endémica; en 1992 se encontraron allí 4541 enfermos.³⁰

En Arizona, durante el período de 1990 a 1995 el número de casos estudiados se incrementó en 144%: de 255 que hubo en 1990 a 623 en 1995, con un total.

durante este período, de 2762 pacientes; de éstos, en 1101 (40%) la Coccidioidomycosis fue pulmonar, en 96 (3%), diseminada y en 1565 (57%) no especificada.

El número de muertes al año por Coccidioidomycosis tuvo un aumento de 21 en 1990 a 37 en 1995.³¹ La prevalencia de SIDA en éste mismo lapso también se incrementó en 79%, de 938 a 1683, con una alta incidencia de Coccidioidomycosis entre estos pacientes.³¹

En un estudio realizado en Torreón, Coah. durante 1999 por Padua y cols.³², se aplicaron 1653 pruebas de coccidioidina y se encontró una reactividad de 40.2% especialmente en sujetos entre 30 y 65 años de edad, sin diferencias estadísticas en cuanto al nivel socioeconómico ni actividad laboral.

En Europa, la incidencia de Coccidioidomycosis es muy baja dado que no existen las condiciones climáticas adecuadas para el desarrollo de este hongo. En un estudio realizado de 1970 a 1993 en el Hospital Charita de Berlín, Alemania, de 13,375 autopsias realizadas, se encontró un solo caso de Coccidioidomycosis, que corresponde al 0.7%.³³

Etiología

La Coccidioidomycosis es producida por un hongo dimorfo, el *Coccidioides immitis*, que ha prevalecido entre muchos otros sin apearse a su taxonomía, aunque se han propuesto otros sinónimos como Posadasia esferiforme, *Oidium coccidioides* Ophüls, *Oidium immitis* Verduin, *Oidium protozoides* Ophüls, *Oidium pyogenes* Verduin, *Mycoderma immitis* Brumpt, *Blastosporium Shoi* Hartmann y *Zygonema histosporocellularis* Haberfeld.

Su posición sistemática está dividida en dos corrientes, la primera encabezada por Ophüls que sostiene que el *Coccidioides immitis* forma ascas con ascosporas; a

éste respecto es interesante la opinión de Fonseca que considera la reproducción de este hongo similar a la de otros representantes de la familia Protomycetaceae, que pertenece a los Hemiascomycetes que incluyen a los géneros Protomyces y Taphrina y forman endosporas en una capa periférica del protoplasma.

La segunda es encabezada por Hartmann que cree que la reproducción del hongo es un esporangio y lo coloca entre los Phycomycetes. Redaelli y Ciferri, apoyados por Negroni y Radice defienden esta última postura, se basan en que al reproducirse el *Coccidioides immitis*: a) forma un elevado número de endosporas y no un múltiplo de dos, b) las células jóvenes contienen un solo núcleo y las maduras numerosos núcleos originados por mitosis sucesivas, c) carece de protoplasma residual o epiplasma, d) las endosporas se diferencian del parásito adulto por segmentación sucesiva del contenido celular y e) por último, las esporas sufren expansión y se rodean de una membrana gruesa.⁷

El *Coccidioides immitis* no produce endotoxinas ni exotoxinas y tiene dos ciclos vitales: el parasitario y el saprofítico. En los tejidos infectados tiene una forma poco habitual de dimorfismo, a determinada temperatura genera esférulas en la fase parasitaria y desarrolla artroconidios en la saprofítica.

Como otras micosis endémicas, la Coccidioidomycosis puede ser asintomática, causar formas pulmonares agudas, crónicas y diseminadas.¹

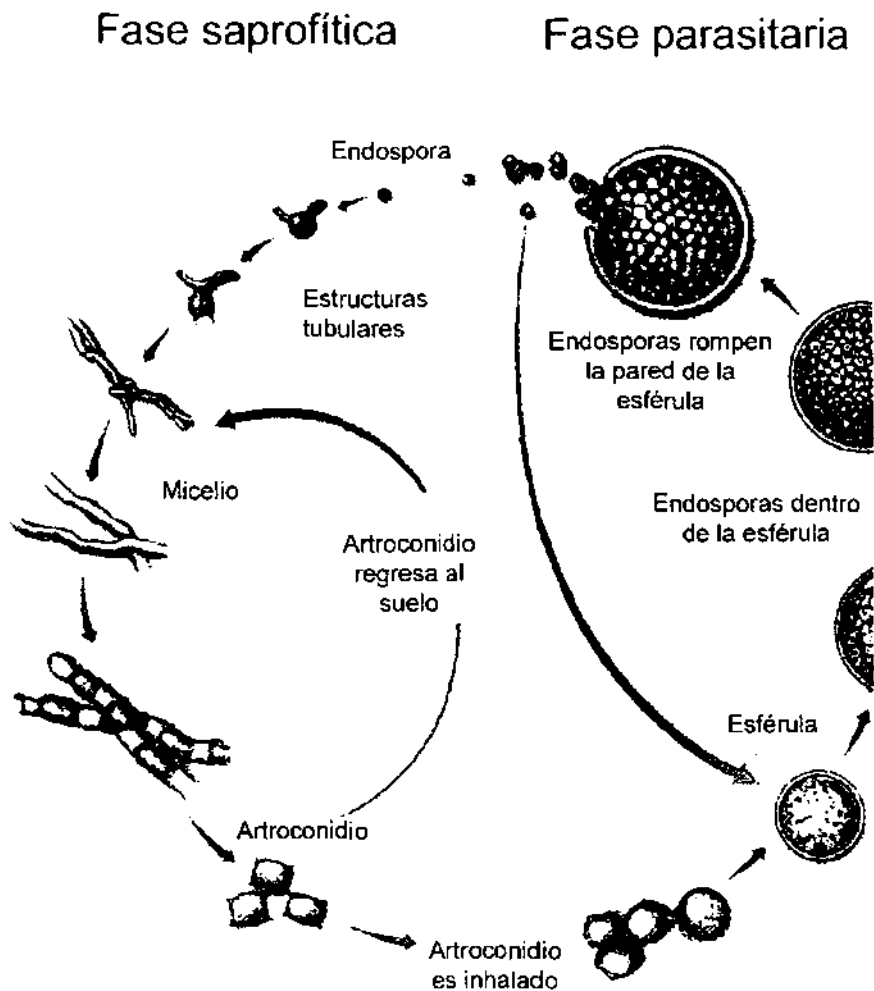


Figura 3. Ciclo vital *Coccidioides immitis*
Stevens. *N Engl J Med* 1995.

Patogenia

Al ser inhalados los artroconidios se desarrolla la primoinfección pulmonar y si la inoculación es a través de traumatismo cutáneo, se produce la primoinfección cutánea, forma que en realidad es muy rara. El período de incubación es de una a cuatro semanas.

En la fase de primoinfección pulmonar, en el examen radiológico se observa un cuadro semejante al de la tuberculosis con aumento de tamaño de los ganglios hiliares, infección localizada y calcificación posterior de las adenopatías.

Diez o doce días después de la exposición al contagio el paciente es sensible a la coccidioidina, presentando positividad a la intradermoreacción. La sensibilidad aumenta con el progreso de la enfermedad y la intradermoreacción permanece positiva tal como sucede con la tuberculina. Se pueden demostrar precipitinas y anticuerpos fijadores del complemento poco después de que aparece la sensibilidad, pero éstos desaparecen posteriormente en forma gradual.

En algunos casos puede observarse al examen radiológico, cavidades pulmonares aisladas, cuyas paredes son delgadas y con leve reacción inflamatoria a su alrededor. En esta fase primaria, en la piel puede haber lesiones de eritema nudoso o polimorfo, estériles y que deben considerarse como "ides".

A partir de la lesión primaria viene la diseminación de los organismos infectantes los que dan lugar a una forma secundaria de Coccidioidomycosis, maligna o granulomatosa, que puede afectar todo el organismo; se presenta en pocos casos y produce inmunidad permanente.^{1,34}

Las pruebas cutáneas con coccidioidina muestran que la incidencia de exposición en áreas endémicas es de hasta un 95%. Hemos anotado ya que no hay transmisión de persona a persona, que se puede adquirir del ambiente, en forma

3.- Alteraciones en la circulación de los linfocitos por formación de granulomas en las áreas timodependientes de los ganglios linfáticos y del bazo, como en la sarcoidosis y la lepra.⁴¹

La interleucina 12 juega un papel importante en la inducción de inmunidad contra cáncer y otras enfermedades infecciosas; en un estudio con Coccidioidomycosis experimental se demostró su influencia al incrementar la secreción de interferón gama, IgG2a, IgG2b e anticuerpos de IgG3 contra el antígeno de *Coccidioides immitis*, así como aumento en la concentración de CD4 y CD8 en pulmones y bazo, con lo que se puede concluir que IL12 estimula la respuesta inmune al inducir la respuesta de TH1.

Las esférulas de *Coccidioides immitis* producen un componente membranoso externo en la pared (SOW por su siglas en inglés) el cual reacciona con anticuerpos del paciente con el antígeno, desencadenando una potente respuesta de células TH1. Se han detectado 3 glucoproteínas, con peso molecular de 58 a 82 kDa, sin embargo, no se han podido identificar las secuencias de aminoácidos terminales.

El desarrollo de inmunidad está relacionado con la pared de la esférula y a pesar de que muchos estudios enfatizan la importancia de su estructura polisacárida, no es posible conceder la actividad a ella solamente, porque un 3-4% de nitrógeno en forma de aminoácido es encontrado aún en preparaciones altamente purificadas.

De hecho, la reacción de coccidioidina en la prueba cutánea está asociada con el contenido de nitrógeno no dializable. Por otra parte, si el contenido de nitrógeno de coccidioidinas preparadas por diferentes métodos es diluido a un nivel de nitrógeno similar, la sensibilidad de la prueba cutánea es igual. Actividad inmunogénica también es demostrable en la porción soluble protoplásmica si es emulsificada con el adyuvante de Freund, y entonces la fracción soluble es menos inmunogénica que la fracción purificada de la pared.⁴³

La manosa y la galactosa son dos azúcares comunes encontrados en el *Coccidioides immitis* e *histoplasma capsulatum*. La reactividad cruzada ha sido relacionada a la similitud de los polisacáridos o residuos encontrados. Más específicamente, de las seis bandas de constituyentes antigénicos encontrados en la histoplasmina cuando se hace la prueba con anticuerpos producidos en la histoplasmosis, la banda "e" reacciona con suero de pacientes con Coccidioidomycosis y se cree que se debe a un antígeno no específico compartido por ambas.

Comparando *histoplasma capsulatum*, la superficie celular del artroconidio contiene una alta concentración de determinantes antigénicos común a ambos microorganismos, los cuales están ausentes en la superficie de la esférula. Si ésta es fraccionada por procedimientos de ultrasonido en nata (citoplasmina) y sedimento (cápsula), la actividad serológica de los determinantes comunes se encuentra en la primera.

En la coccidioidina obtenida de la esférula, los materiales termolábiles son importantes, el tratamiento por calor a 60°C durante 30 minutos daña la potencia, en tanto que tiene pequeño efecto en la coccidioidina de origen micelial.

La coccidioidina de la esférula se cree sea más sensitiva que la forma micelial porque a dosis menores produce reacciones más intensas, hay una relación mayor entre animales sensibilizados y la reacción positiva, e induce inmunidad de más larga duración.

También detecta reactividad por un tiempo mayor después de la sensibilización, produce una reacción más intensa y señala una relación mayor de animales reactivos después de la revacunación.⁴¹

Clasificación de las Micosis

Las micosis se clasifican en Superficiales, Subcutáneas, Profundas y Oportunistas.

- 1.- Superficiales: Tiñas o dermatofitosis, Piritiriasis versicolor, Tiña negra, Piedra blanca y negra.
- 2.- Subcutáneas: Micetoma, Esporotricosis y Cromomicosis.
- 3.- Profundas: Histoplasmosis, Coccidioidomycosis y Paracoccidioidomycosis.
- 4.- Oportunistas: Candidosis, Criptococosis, Aspergilosis y Mucormicosis.

Las micosis sistémicas son infecciones causadas por hongos cuya puerta de entrada al huésped principalmente son las vías respiratorias, aunque también pueden ingresar por los senos paranasales o el tracto gastrointestinal. Los hongos tienen la capacidad de diseminarse vía sanguínea y producir una infección generalizada.

Las micosis sistémicas en forma práctica pueden dividirse en dos grandes grupos: las oportunistas y las micosis respiratorias endémicas.

Las micosis sistémicas oportunistas como la Candidosis, Criptococosis, Aspergilosis y Mucormicosis, afectan principalmente a pacientes inmunodeprimidos con SIDA, estados de neutropenia asociados a malignidad, transplante de órganos o sometidos a cirugía extensa.

Las micosis profundas respiratorias endémicas son la Histoplasmosis (clásica y tipo africana), Blastomicosis, Coccidioidomycosis, Paracoccidioidomycosis e infecciones debidas a *Penicillium marneffeii*. Pueden afectar a pacientes inmunocomprometidos pero también a personas sanas con predisposición, que habiten áreas endémicas propicias para el desarrollo del microorganismo causal, con factores tales como el clima y la vegetación.

Clasificación de Coccidioidomicosis (Fitzpatrick)³⁵ :

- 1.- *Forma Pulmonar*: sintomática o asintomática (fiebre del desierto o del Valle de San Joaquín).
- 2.- *Forma diseminada* (granuloma coccidoidal) a pulmones, piel, tejido celular subcutáneo, huesos, articulaciones y otras vísceras.
- 3.- *Forma cutánea*: inoculación a través de traumatismos cutáneos.

Existe otra clasificación de la Coccidioidomicosis (Bonifaz)³⁶ :

- 1.- *Coccidioidomicosis Primaria*:
 - *Pulmonar* (98%)
 - *Cutánea* (2%)
- 2.- *Coccidioidomicosis residual de la Fase Primaria*.
- 3.- *Coccidioidomicosis Secundaria o Progresiva*:
 - *Pulmonar persistente*.
 - *Cutánea*.
 - *Generalizada*.

Una clasificación más completa es propuesta por Winn³⁷ :

1.- *Coccidioidomicosis Primaria*:

A. *Pulmonar*

1.-*Asintomática*: *conversión coccidoidínica*.

Infección subclínica, sin cambios anatomopatológicos pulmonares.

2.-*Sintomática*: *Infección respiratoria*:

Traqueobronquitis, neumonitis infiltrativa, nodular, consolidación.

Linfadenitis hilar y/o paratraqueal.

Cavitación transitoria.

Pleuritis y derrame.

Manifestaciones alérgicas:

Eritema nudoso o polimorfo.

Artralgias, inflamación periarticular.

Epi escleritis, conjuntivitis flictenular, queratitis.

B.- Percutánea: Coccidioidomicosis cutánea primaria.

Ordinariamente consecutiva a un traumatismo.

Síndrome chancroide.

2.- Coccidioidomicosis Diseminada o Granuloma Coccidioidal:

1.- Respiratoria:

a.- Pulmonar

b.- Extrapulmonar, pleural o de pared torácica.

2.- Linfática.

3.- Cutánea y de tejido subcutáneo.

4.- Músculo-esquelética, incluidas articulaciones y tendones.

5.- Visceral:

a.- Bazo

b.- Hígado

6.- Sistema Nervioso Central: meninges, cerebro, médula espinal.

7.- Cardíaca: miocárdica, pericárdica.

8.- Endocrina:

a.- Tiroidea

b.- Suprarrenal

c.- Pancreática.

9.- Oftálmica.

10.- Urogenital:

a.- Renal, ureteral, uretral.

b.- Gónadas: epididimaria y trompas de Falopio.

3.- Enfermedad Pulmonar Residual:

A.- Persistente: No estabilizada

Cavidades abiertas, abscesos o nódulos (coccidioidoma).

B.- Progresiva: Extensión local de la enfermedad.

Aumento o aparición progresiva de cavidades múltiples y de nódulos.

Nódulos con tendencia a abscedarse.

Infiltrados progresivos.

Consolidación.

C.- Regresiva: Estabilizada. Término final de la enfermedad.

Fibrosis localizada.

Focos de hialinización.

Bronquiectasias.

Calcificaciones.

Manifestaciones clínicas

Los cuadros clínicos que puede presentar la Coccidioidomycosis son muy variados en cuanto a gravedad y aspectos clínicos. Al tener la potencialidad de invadir cualquier órgano de la economía dan lugar a problemas diagnósticos en todas las especialidades, a excepción quizá del tubo digestivo donde se localiza más raramente.

Son pocos los casos que presentan manifestaciones clínicas leves como un cuadro gripal que se prolonga más de lo habitual, se observan casi siempre a finales del verano, y en pocos casos el cuadro de reviste mayor severidad (forma sintomática). Por fortuna para el ser humano, la gran mayoría de las formas clínicas son asintomáticas en un 60% y el 38% son sintomáticas pero benignas en su evolución con recuperación espontánea.

Solamente el 2% representa problemas para el terapeuta, porque dan lugar a las formas de granuloma crónico, en el pulmón en forma de caverna o de coccidioidoma o en otros sitios con mayor frecuencia en los huesos y los ganglios a los que invaden ya sea de forma única o múltiple. En el 0.5% la forma primaria es seguida de inmediato por la forma generalizada, de pronóstico muy grave y con

frecuencia mortal. Las formas clínicas dependen naturalmente del número y virulencia del *Coccidioides immitis*, así como de las condiciones inmunológicas del organismo invadido.

Cuando la infección es por un número muy reducido o de poca virulencia y las condiciones inmunológicas son muy favorables da lugar a las primeras formas, las silenciosas o asintomáticas, reconocibles únicamente por la conversión de la prueba cutánea negativa a positiva y las sintomáticas benignas que evolucionan espontáneamente de modo satisfactorio con una sintomatología variada de tipo catarral, de vías respiratoria altas o bajas y que puede ser reconocida por la conversión de la prueba, por la identificación del hongo en el esputo o por las pruebas serológicas que pueden hacerse positivas aún cuando el cuadro sea benigno.

En otras ocasiones la sintomatología no es reveladora de su posible origen y pueden ser amigdalitis, diarreas, etc. de apariencia banal en donde al clínico no se le ocurre pensar en un posible origen por micosis y como el curso natural es benigno, pasan inadvertidas, a no ser que se practiquen las pruebas cutáneas en serie o pensando en el diagnóstico, se haga búsqueda del hongo o sus pruebas serológicas.⁴⁷

Cuando la forma primaria es de sintomatología respiratoria baja, simula muchos cuadros clínicos como neumonías, bronquitis, neumotórax espontáneos, abscesos pulmonares y en no pocas ocasiones no es tan clara; se hacen diagnósticos de abscesos hepáticos, colecistitis y tumores mediastinales cuando son los ganglios del hilio los más invadidos.

El cuadro respiratorio se inicia diez a quince días después de la inhalación de los artroconidios, generalmente en forma insidiosa, con síntomas semejantes a los de una afección leve de las vías respiratorias altas: fiebre, tos con expectoración, dolor torácico, malestar general, adinamia, disnea y a veces complicación pleural,

esta última de difícil diagnóstico y generalmente no existen lesiones en la piel en esta etapa.⁴⁷

Desde la entrada del germen hasta la manifestación sintomática o la positivización de la reacción en los casos asintomáticos, transcurre un tiempo sin ninguna manifestación que varía de siete a 28 días, con un término medio de 10 a 16 días.

Forma primaria sintomática: Siendo la vía de entrada habitual la respiratoria, sus primeros síntomas corresponden casi siempre al aparato respiratorio. Fija su primera residencia orgánica, para iniciar su ciclo parasitario en los bronquiolos o alveolos dando lugar a una alveolitis o bronquitis según el caso o bien, a una broncoalveolitis de dimensiones variables que viene a constituir el foco parenquimatoso inicial, generalmente no es visible ni identificable clínica ni radiológicamente.

Después de algún tiempo el germen viaja por los linfáticos de la zona a los ganglios regionales correspondientes donde fija su segunda residencia y quizá su baluarte principal de sostenimiento queda enlazado con el foco primario por una linfangitis, apreciable o no y de estos lugares puede pasar a la corriente sanguínea dando lugar a focos distantes, silenciosos clínicamente y por lo pronto muy pequeños, que más tarde pueden adquirir importancia patológica, ya sea de inmediato, tras los síntomas y signos de la primoinfección, o meses después, en este caso son más difíciles de identificar pues aparecen como primarios clínicamente y reportados indebidamente como casos de primoinfección.

Estos últimos casos pueden reabsorberse sin dejar huella anatómica de su existencia, o si la reabsorción es incompleta queda una imagen residual benigna que al vaciarse dejan una imagen cavitaria si evoluciona hacia la caseificación. Las cavernas son asintomáticas en el 58% y se calcula la formación de una de éstas por cada 2 500 infecciones, 50% cierran espontáneamente y cuando son intervenidas quirúrgicamente, ressecándolas, recidivan en 20%.

La localización extrapulmonar se presenta en el 5% de las formas sintomáticas y en el 75% se presentan durante el primer año de infección. La adenopatía regional es visible radiográficamente en el 25% de los adultos y de éstos un 22% resultan coccidioidino negativos y con fijación de complemento negativa. Cuando hay expectoración 64% resultan positivos a la microscopía.

El síntoma más frecuente sin que se considere característica especial, es la fiebre que puede ser remitente o continua, intermitente y en ocasiones simple febrícula. Por si sola no orienta al diagnóstico, excepto si se acompaña de conversión positiva de la prueba cutánea. Cuando así sucede lo indicado es tomar una radiografía de tórax que mostrará la presencia del complejo primario si éste tiene dimensiones suficientes y localización adecuada para resultar visible, en caso negativo la radiografía no ayudará. Pueden acompañar a la fiebre otros síntomas como hiporexia, astenia y adinamia, todos de carácter banal sin indicio de especificidad.

Otro síntoma importante es la tos que llama la atención del clínico hacia el aparato respiratorio y adquiere variaciones en su expresión que van desde su ausencia en el caso asintomático, muy poco molesta para el paciente con expectoración escasa, pero puede ser pertinaz, a veces hasta emetizante o bien frecuente con expectoración abundante cuando hay formación de cavernas con fistulas broncopleurales, y es más intensa en decúbito.⁴⁵

Al examen físico se pueden encontrar en el área pulmonar: manifestaciones de engrosamiento y adenopatías hiliares, infiltraciones nodulares y miliares, hidroneumotórax y bronquiectasias. Al examen radiológico se observan imágenes correspondientes a las lesiones pulmonares señaladas, en general son benignas, semejantes a las de la tuberculosis, pero tardan mucho más tiempo en curar o se transforman en cavernas persistentes que terminan como nódulos fibrosos que posteriormente se calcifican.

En los casos más graves hay grandes adenopatías mediastínicas o hiliares e infiltración parenquimatosa que pueden hacer pensar en enfermedad de Hodgkin o en algún otro padecimiento tumoral. Los derrames pleurales pequeños son frecuentes y los masivos, raros. Estas alteraciones radiológicas pulmonares de la Coccidioidomycosis primaria generalmente desaparecen después de una a ocho semanas.¹

La sintomatología en los niños no es diferente a la de los adultos. En un estudio de Robles (citado por Alvarado y Peñaloza⁴⁰) llevado a cabo durante 1965 a 1968 en pacientes en edades entre 1 a 12 años, predominó el grupo de 3 años. Los síntomas más frecuentes fueron ataque al estado general, fiebre, tos, disnea, cianosis, disfonía, artralgias, dolores torácicos y lesiones dermatológicas como eritema nudoso o polimorfo, "vesículas", pápulas y fistulas; las adenopatías se presentaron con mayor frecuencia que en el adulto.

Esta forma de Coccidioidomycosis en la infancia no es muy común y para reunir una serie de casos se necesita el concurso de varios hospitales. En el estudio de Alvarado y Peñaloza³⁹ se comunican tres casos de ésta patología en niños de seis, ocho y trece años de edad, procedentes de Los Mochis, Sin., Tijuana, B. C y Manzanillo, Col. que cursaron con varias características en común como: evolución prolongada, focos múltiples con fistulas y afectación de los sitios más comunes: piel, huesos y articulaciones, además osteomielitis.⁴⁰

El eritema nudoso es un síndrome que representa una reacción de hipersensibilidad retardada producida en el tejido celular subcutáneo en respuesta a diversos agentes: bacterianos, virales o sustancias químicas como fármacos; generalmente el curso es benigno y autolimitado.^{37, 48}

El eritema polimorfo o eritema nudoso, a menudo acompañado de artralgias o uveítis anterior, se presenta entre la tercera y la séptima semana en alrededor del 15 al 20% de los pacientes y es más común en las mujeres.⁴⁸

En las áreas endémicas, las mujeres embarazadas que adquieren la infección tienen un riesgo mayor de diseminación e incluso, posibilidad de muerte. Arsura y cols.⁴⁶ en 1998, en California, publicaron los casos de 61 mujeres embarazadas con Coccidioidomycosis. 30 de las cuales (49%), habían desarrollado eritema nudoso. Ninguna de ellas tuvo enfermedad diseminada, mientras que 11 de 31 sin eritema nudoso presentaron la forma diseminada y una de ellas murió.

Los hallazgos sugieren que el eritema nudoso tiene un efecto protector contra la diseminación y la cronicidad en éste grupo de alto riesgo. Aunque éstos datos necesitan confirmarse, la probabilidad de que éstas observaciones sean correctas resultan relevantes para la decisión en el inicio de la terapia y son apoyadas por otras observaciones clínicas.

Hay publicaciones de casos clínicos en los que la única localización es cutánea y por tal motivo se piensa que son manifestaciones de primoinfección, y que la piel constituye otra vía de entrada diferente a la habitual, a través de una escoriación o solución de continuidad que se presente en la misma.

Para aceptar como primitiva una lesión cutánea debe reunir varios datos: a.- que no existan antecedentes de cuadro pulmonar o bronquial previo; b.- debe existir historia de corte o perforación de la piel en el sitio respectivo; c.- debe transcurrir, entre el corte y la aparición de la lesión, un lapso de tres semanas y d.- la lesión debe semejar un chancro de inoculación como en la sífilis, debe ser indolora, indurada, con úlcera central.

Además las reacciones serológicas deben positivizarse igual que la reacción cutánea, poco tiempo después o simultáneamente a la aparición de la lesión y debe presentarse adenopatía regional y su curación tiene que ser espontánea en pocas semanas.⁴⁵

Las lesiones cutáneas comúnmente son nódulos, gomas, abscesos fríos o fistulas que se presentan en las áreas vecinas a las cadenas ganglionares como cuello,

región pre-esternal o regiones inguinales y huesos pequeños de manos y pies o en la columna vertebral.

Se inician por nódulos indoloros, de color rosa o rojo obscuro, que posteriormente se ulceran y exudan pus mucoide gris-amarillento. En las cercanías salen nuevas lesiones que tienen la misma evolución y en ocasiones siguen el trayecto de los linfáticos y pueden alcanzar los ganglios regionales. Después de semanas o meses las lesiones ulceradas se tornan papilomatosas o fungosas.

Las lesiones primarias de cara, especialmente de la nariz, pueden invadir el sistema nervioso central y dan lugar a meningitis y es frecuente observar úlceras, lesiones verrugosas y vegetantes o abscesos fríos.^{50, 51} Bajo condiciones favorables las lesiones de Coccidioidomycosis cutánea primaria pueden reabsorberse dejando cicatrices atróficas.⁴⁹

La topografía de la Coccidioidomycosis cutánea es muy variada dependiendo del sitio donde sufrió el traumatismo, se puede afectar cualquier parte del cuerpo, sin embargo, hay predominio por miembros superiores e inferiores, cuello, cara anterior de tórax y axilas.⁵²

La forma diseminada crónica es la más conocida de todas pues a ésta se refieren los primeros investigadores del padecimiento, en donde la evolución resulta muy larga, en ocasiones por años, con periodos de mejoría que alternan con otros de empeoramiento.

Cuando la localización extrapulmonar se manifiesta por una localización única recibe el nombre de granuloma periférico o aislado, sin embargo puede afectar a varios órganos o sistemas y causar síntomas en relación con el tejido involucrado: hepato o esplenomegalia o bien la forma meníngea, que evoluciona con rapidez y es altamente letal; ésta última se desarrolla aproximadamente en el 0.5% de los

individuos infectados, principalmente en negros, filipinos y mexicanos, embarazadas e inmunocomprometidos.

Las lesiones son nódulos, gomas, fistulas y úlceras, que pueden presentarse en piel, tejido celular subcutáneo, afectan huesos pequeños, articulaciones y todos los órganos.^{27, 28}

En ésta forma diseminada, a partir del foco primario pulmonar y siguiendo la vía hemática o linfática, la infección se disemina y llega así a cualquier órgano o tejido, pero principalmente a la piel, huesos, articulaciones, meninges y cerebro, éste último junto con los pulmones, son los tejidos más comúnmente afectados, dando lugar a la forma granulomatosa que se desarrolla después de algunas semanas o meses del inicio de la enfermedad o en los seis meses siguientes a la aparente curación de la infección primaria.

Es una forma progresiva grave y generalmente termina con la muerte del enfermo en pocos meses o en un año. Desde el principio el enfermo presenta síntomas febriles y generales cada vez más intensos conforme aumenta la infiltración pulmonar, la que produce además disnea, cianosis y tos con expectoración mucopurulenta, a veces, hemoptoica, dicha secreción contiene esférulas.

A la exploración torácica pueden encontrarse signos de matidez leve, con estertores roncantes, éste cuadro es semejante al de la tuberculosis, principalmente el de la forma de Coccidioidomycosis miliar generalizada, que es muy grave y causa rápidamente la muerte del enfermo.

El desarrollo de una Coccidioidomycosis miliar indica que ha habido diseminación hematogena o linfática del hongo, se caracteriza por múltiples granulomas pequeños en pulmones y otros órganos. Existen publicaciones que sugieren que esta forma se presenta exclusivamente en pacientes inmunocomprometidos, que finalmente mueren por falla respiratoria progresiva.

Arsura y cols.⁵³ comunican 8 pacientes inmunocompetentes, 5 hombres y 3 mujeres, con edades entre 23 a 65 años de edad con Coccidioidomycosis miliar. Estos pacientes constituyeron el 1% (8 de 739) de los enfermos admitidos en el Kern Medical Center de California, con esta enfermedad (1990-1997) y todos ellos murieron.

La frecuencia de la forma miliar es desconocida, aunque se ha encontrado más en inmunodeprimidos sometidos a terapia prolongada con corticoesteroides,^{53, 54} por falla renal, después de trasplante renal⁵⁶ y en mujeres embarazadas.⁵⁷ También se ha observado en el curso de procesos malignos, enfermedades colágeno-vasculares y metaplasia mioide.⁵⁹

Si sigue la vía linfática puede producir cuadros semejantes a los de la tuberculosis colicuativa y al progresar puede dar lugar a la invasión de los demás órganos.

En la piel se observan lesiones granulomatosas diseminadas, se presentan como lesiones aisladas o forman placas que pueden ulcerarse e hipertrofiarse muestran aspecto verrugoso o papilomatoso, semejante al de cualquier otra micosis profunda.

En el tejido celular subcutáneo las lesiones se presentan como abscesos o gomas de diferente tamaño, a veces muy voluminosos y semejantes a los de la tuberculosis, que al abrirse forman fistulas persistentes por las que constantemente sale liquido purulento o sanguíneo-purulento.

La invasión ósea puede ser importante, se manifiesta por rarefacción de los huesos que es muy característica y las zonas de destrucción tienen límites precisos y suelen estar rodeadas de tejido óseo sano. Los huesos más comúnmente afectados son las costillas, vértebras, huesos pequeños de las manos y tibia. Las articulaciones vecinas a las lesiones óseas pueden estar afectadas, con más frecuencia la región maleolar, muñeca, codo y rodilla.

Kushwaha y cols ⁵⁹ en EUA publican en 1996 los casos de 25 pacientes, 8 de ellos con localización en las extremidades inferiores como la tibia y el resto con lesiones distribuidas en diversas partes del cuerpo. En 17 de ellos el diagnóstico se realizó un mes después de iniciada la infección. Siete pacientes desarrollaron neumonía antes de la presentación músculo-esquelética; como tratamiento en 24 de ellos se practicó irrigación ósea, debridación quirúrgica y se administró anfotericina B.

El tiempo de seguimiento fue de un promedio de 3.5 años, con un rango que varió de dos a diez años. Siete pacientes requirieron una nueva intervención quirúrgica. Cuatro de ellos murieron en el lapso indicado y 21 sobrevivieron sin secuelas ni recidivas de la enfermedad.

En ese mismo año, Low ⁶⁰ y cols, comunican el primer caso de *Coccidioidomycosis* localizada al temporal en una niña de 4 años de edad, con una evolución de 6 meses, presentaba un cuadro recurrente de otalgia y fiebre intermitente, se diagnosticó inicialmente como otitis media y fue tratada con múltiples antibióticos.

En el área retroauricular a nivel de la apófisis mastoideas derecha tenía una "masa eritematosa", de consistencia suave y no fluctuante. La radiografía simple mostró osteólisis de la zona y la biopsia un tejido de granulación y microabscesos con material purulento. En el examen microscópico se observaron esférulas de doble membrana con abundantes endosporas y que correspondían a *Coccidioides immitis*. Se realizó intervención quirúrgica con debridación conservadora combinada con anfotericina B.

En otro estudio, se señala un 7% localizado a cabeza y cuello, en 12 casos hubo invasión de laringe, epiglotis y glotis, asociada a *Coccidioidomycosis* diseminada, con abscesos en el espacio retrofaringeo. ⁶¹

La infección del sistema nervioso central no es rara, en particular la meningitis de "tipo bacilar" que puede terminar en hidrocefalia.

También se han descrito dos casos de *Coccidioidomycosis* diseminada complicada con hemorragia subaracnoidea, en uno hubo vasculitis en un aneurisma de la arteria cerebral media y en el otro caso la resonancia magnética reveló un granuloma coccidioidal en la punta de la arteria basilar, con subsecuente ruptura en ambos casos, lo que llevó a hemorragia intracraneal fatal.⁶⁵

La intradermoreacción a la coccidioidina generalmente es positiva, excepto en aquellos casos muy graves y terminales de la enfermedad en los que se negativiza. Las precipitinas y los anticuerpos que no se encuentran en las formas leves, alcanzan títulos muy altos en las formas graves.

Es excepcional encontrar complicaciones cardíacas, sin embargo, se ha publicado un caso que presentaba pericarditis constrictiva debido a *Coccidioides immitis*, que fue tratado con pericardiectomía y terapia antifúngica y que logró sobrevivir.⁶⁶

En un paciente masculino de 62 años de edad se describe un cuadro clínico de artritis séptica de la rodilla, cuyo diagnóstico se realizó mediante aspiración con aguja fina y confirmado por el cultivo positivo para *Coccidioides immitis*.⁶⁷

Una mujer de 43 años de edad, inmunocompetente, desarrolló *Coccidioidomycosis* en glándulas suprarrenales, con disfunción hormonal manifestada por elevación de hormona adrenocorticotrófica y anomalías de mineralocorticosteroides y andrógenos.⁶⁸

El choque séptico a menudo es mediado por endotoxinas relacionadas con bacterias gram negativas, que inician la cascada de factores endógenos inflamatorios. Las bacterias gram positivas, los hongos y otros microorganismos

pueden también provocar éste síndrome que generalmente se presenta en pacientes inmunodeprimidos; en la literatura se han descrito diez casos de choque séptico por *Coccidioides immitis*, con falla respiratoria y desenlace fatal.^{69.}

70

Radiográficamente se puede sospechar el desarrollo de una forma progresiva de Coccidioidomycosis si se observa condensación pulmonar aguda, un infiltrado con cavernas en los vértices y fibrosis en las regiones apicales, adenopatías mediastínicas e invasión de huesos y articulaciones.⁶¹

La complicación extrapulmonar es poco habitual, sin embargo, se ha comunicado Coccidioidomycosis intraocular en dos pacientes: uno de ellos con iridociclitis y otro con papiledema y coriorretinitis, que acompañaban a la enfermedad sistémica.⁶³ En otros dos casos se describe el *Coccidioides immitis* en la tiroides, uno de ellos con Coccidioidomycosis diseminada y otro sin evidencia de esta en otros órganos.⁶⁴

La piel es el sitio más frecuente de diseminación extrapulmonar y la experiencia clínica en zonas endémicas sugiere una asociación entre Coccidioidomycosis cutánea facial y el desarrollo de meningitis.⁴⁹

Datos histopatológicos de las lesiones cutáneas

En el estudio histopatológico se puede observar acantosis uniforme o irregular o también atrofia de la epidermis. La dermis y la hipodermis se encuentran invadidas por un infiltrado de linfocitos, plasmocitos y abscesos de neutrófilos, granulomas constituidos por células epitelioides, linfocitos y células gigantes multinucleadas, así como amplias zonas de necrosis y presencia de esférulas de doble membrana birrefringente con endosporas, algunas pueden estar rotas y dejan salir las endosporas, otras más se encuentran englobadas por las células gigantes o

rodeadas por una reacción inflamatoria aguda. Con la coloración tricrómica de Gallego y la tinción de Schiff, las esférulas de *Coccidioides immitis* se destacan claramente.¹⁹

Datos micológicos

El *Coccidioides immitis* es considerado como un hongo diformo debido a que tiene dos fases: una parasitaria y una saprofítica.

Fase Parasitaria: en los tejidos infectados es posible identificarlo como una esférula de doble pared birrefringente, llamada así por su forma que en un principio fue tomada como asca, propia de la reproducción de los ascomicetos, actualmente se le considera solamente como esporangio.

La composición química de la doble pared es característica del género. La interior está formada por quitina, polímero de la N acetil glucosamina y la exterior por un fosfolípido. El tamaño de las esférulas puede variar de 10 a 80 micras y llegan como límite extremo hasta 200 micras; en cambio las endosporas que se van formando en su interior normalmente miden dos a cinco micras y pueden alcanzar hasta 30 o 40 micras.

Al sobrecargarse de endosporas la esférula se rompe, las liberan y si encuentran un medio ambiente adecuado vuelven a repetir el ciclo indefinidamente o bien pueden ser eliminadas por la defensa del organismo parasitado o bien arrojadas al exterior en donde permanecen en forma saprofítica si encuentran medio propicio.

Forma Saprofítica: al ser expulsadas las esférulas del organismo parasitado o a la muerte del mismo, termina la fase parasitaria para dar lugar a la fase saprofítica si encuentra medio favorable para su desarrollo. La resistencia de esta forma parasitaria a los factores ambientales es de más de tres meses en exudados si se

conservan en refrigeración y de varios días al exterior y a la sombra. El paso de parasitario a saprofítico no necesita realizarse de inmediato sino que admite un compás de espera variable según las circunstancias.

Cuando se siembran esférulas en los medios de cultivo como Sabouraud, su crecimiento se inicia a las tres o cuatro horas, después emergen tubos de las esférulas para producir hifas, enseguida viene la ramificación y septación de éstas y al segundo día ya está formado el micelio. Las hifas jóvenes presentan dos a cuatro micras de diámetro y septación regular y al final de la semana muchas hifas del micelio aéreo, llamado así por sobresalir de la superficie del medio desarrolla esporas, usualmente rectangulares, son los artroconidios. Una hifa, filamento tubular típico, está formada por una sucesión de artroconidios con forma de tonel, fértiles, que se alterna con artroconidios vacíos.

Morfología macroscópica: a temperatura ambiente y en una amplia variedad de medios, éste hongo crece rápidamente. El talo se desarrolla sobre medios sólidos después de la inoculación con material conteniendo esférulas, endosporas, clamidosporas o artroconidios. Su crecimiento es claramente ostensible entre el cuarto y quinto día; en los siguientes días aparece un micelio claro con apariencia semejante al algodón, a los diez días se aprecia la colonia típica, presenta un centro algodonoso rodeado por una zona de micelio menos compacta, seguida del resto de la colonia todavía menos compacta. En cuatro semanas o más el micelio llena completamente la caja de Petri. Si se cultiva en la obscuridad o con luz no se aprecian diferencias y a medida que envejece, la coloración se hace más oscura y las hifas se fragmentan.

El *Coccidioides immitis* presenta muy amplias variaciones en su morfología, tanto macroscópica como microscópica, entre diferentes cepas, pero no existe evidencia de que las diferencias morfológicas produzcan cambios en la actividad antigénica del hongo. Esta variación es muy frecuente y ocurre tanto si se trata de

reproducción de cultivos como cuando éstos se obtienen de esporas, las colonias resultantes pueden diferir morfológicamente.

Morfología Microscópica: forma en los tejidos del organismo estructuras esféricas de pared gruesa de 15 a 80 micras de diámetro, las esférulas llenas de numerosas endosporas pequeñas de dos a cinco micras de diámetro. Cuando las esférulas se rompen las dejan en libertad y se distribuyen por los tejidos donde gradualmente aumentan de tamaño mientras más maduran, se llenan de más endosporas. Raramente pueden existir en el mismo sitio esférulas y micelios, lo habitual es encontrar únicamente las esférulas.

Características del cultivo: crece fácilmente en agar glucosado de Sabouraud a temperatura ambiente, después de cuatro días de incubación se observa una colonia plana de tipo membranoso que parece muy adherida a la superficie del agar, en el curso de una semana se cubre de abundantes micelios aéreos de tipo algodonoso; en un principio muy blancos, pero gradualmente se oscurecen y toman un color canela o moreno.

El examen microscópico de los cultivos jóvenes muestra hifas tabicadas, ramificadas que algún tiempo después presentan numerosos artroconidios esféricos, elipsoidales o rectangulares de pared gruesa, de dos a cuatro micras de tamaño. Estas se desprenden fácilmente del cultivo pudiendo dar lugar a infecciones accidentales de laboratorio por su inhalación. Se han descrito algunos cultivos que en sus aspectos tanto macroscópicos como microscópicos son tan atípicos que hacen imposible su identificación morfológica pero que pueden lograrse por inoculación al ratón y demostración subsecuente de las esférulas típicas. Las esférulas se han cultivado en medios artificiales y también se han reproducido en saco vitelino del embrión de pollo. Aunque se puede cultivar muy fácilmente en cualquier medio de laboratorio puede ser difícil lograrlo a partir de materiales patológicos contaminados.

Propiedades bioquímicas: licúa la gelatina, coagula la leche, puede utilizar el carbono de muchos azúcares, alcoholes, ácidos orgánicos y amidas. Puede utilizar la peptona, amidas, ácidos aminados, ion nitrato y amonio como fuentes de nitrógeno. Sin embargo las propiedades bioquímicas no constituyen una ayuda práctica para su identificación.

Metabolitos: no produce endotoxinas ni exotoxinas. La coccidioidina usada para las intradermoreacciones se prepara con cepas de tres a cuatro meses en medio de Long al que se añade glucosa al 1%. Estos cultivos pasan por filtro de Seitz y se añade merthiolato para concentración final de 1: 10 000.⁴⁵

El cultivo debe manejarse con sumo cuidado y en laboratorios especializados (micológicos) por su alta facilidad para infectar al que los maneja, si no sabe como hacerlo. Crece en medio de Sabouraud, en agar dextrosa, agar microbiótico e infusión con cloranfenicol y cicloheximida, se incuban a 30° C por cuatro semanas.⁵²

Exámenes de Laboratorio

En todos los pacientes se deben realizar biometria hemática, perfil bioquímico, examen general de orina, pruebas de funcionamiento hepático y renal.⁷⁹

La hipercalcemia se ha visto asociada con infección diseminada por *Coccidioides immitis*, aunque existen solo algunos artículos sobre ésta asociación, se desconoce el mecanismo por el que se produce y no se sabe que valor pronóstico tiene.⁷¹

Pruebas Inmunológicas

Los hongos patógenos como *Coccidioides immitis*, cobran cada día más importancia entre los problemas de salud debido a que tienen una gran versatilidad de moléculas y estrategias que permiten engañar o evadir la defensa del huésped y provocar enfermedad.

El aumento en la frecuencia de las micosis profundas demanda una información dirigida a comprender los mecanismos de agresión de sus agentes etiológicos y a la búsqueda constante de metodologías que permitan realizar un diagnóstico rápido y preciso de estas enfermedades, particularmente de aquellas con un cuadro clínico de moderado a grave, como son las micosis sistémicas o profundas que es el caso de la *Coccidioidomycosis*.

La utilidad de los antígenos fúngicos para diferenciar micosis pulmonares de otras enfermedades respiratorias se ha demostrado en un estudio realizado en 186 pacientes del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México durante 1997.

Las pruebas inmunológicas constituyen una herramienta diagnóstica útil que apoya el diagnóstico presuntivo y pronóstico de las enfermedades micóticas; para realizarlas con precisión se necesitan productos biológicos con buena reactividad y especificidad, tales como antígenos de hongos con bajo cruce inmune que faciliten determinar cantidades críticas de anticuerpos específicos en diferentes etapas del padecimiento, o bien, anticuerpos poli o monoclonales de alta afinidad que permitan rastrear antígenos circulantes en suero, orina y tejidos del paciente.

A pesar de la identificación de moléculas específicas y compartidas en hongos productores de micosis sistémicas, no se cuenta aún con un antígeno específico para cada una de estas micosis, debido a las diferencias antigénicas entre cepas provenientes de diversas regiones geográficas. Se ha planteado la necesidad de

uniformar las pruebas inmunológicas utilizadas en el diagnóstico de las micosis, por lo que se debe realizar la caracterización morfológica, antigénica y molecular de las cepas utilizadas en cada laboratorio.

Frente a la disyuntiva de escoger un antígeno para pruebas inmunológicas, se debe considerar la naturaleza del estudio a realizar. Los antígenos crudos por bajo costo, fácil manejo y rápida detección, son ideales para estudios generales y epidemiológicos, y los purificados sirven para establecer diagnósticos precisos donde haya duda diagnóstica.⁷³

En México hay que considerar que los reactivos biológicos que se elaboren deben ser de bajo costo para que estén al alcance de los enfermos y así extender su uso también a los laboratorios que los requieran.

Las cepas utilizadas en México para la producción de antígeno con aplicación diagnóstica se seleccionan con tres criterios fundamentales: a).- que se hayan aislado de casos autóctonos, b).- que tengan virulencia media a alta y c).- que posean estabilidad para producir moléculas con actividad inmunológica.

Se almacenan en agua, en gel de sílice, en medios de conservación agar-micobiótico a 4°C, a -80°C o bien en nitrógeno líquido a -173°C con anticongelantes. Forman parte del cepario del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina de la UNAM, donde son registradas con las siglas EH (especie hongo) seguida del número correspondiente a su registro.

Las cepas de referencia corresponden a *Histoplasma capsulatum* EH-53, *Coccidioides immitis* EH-45, *Paracoccidioides brasiliensis* EH-55 y *Blastomyces dermatitidis* EH-42, ésta última empleada como cepa de referencia en reacciones de cruce inmune y que no ha sido aislada en México, sino que es importada de E. U. A.

En éste departamento se producen los antígenos crudos histoplasmina, coccidioidina, paracoccidioidina y blastomicina, los cuales son extraídos de filtrados de cultivos de estos agentes. Se ha logrado estandarizar las condiciones de obtención de antígenos purificados de otros agentes de micosis sistémicas y que son los llamados complejos polisacárido-proteína desproteinizados (CPPD) de cada hongo, v.gr. CPPD-histo, CPPD-cocci, CPPD-para y CPPD-blasto.

Todos los antígenos son dializados y concentrados por sistemas de ultrafiltración y por norma se determina la concentración de proteínas y carbohidratos totales, previo a su almacenamiento a -80°C . Los antígenos se titulan ya que es requisito indispensable para uniformar los criterios interpretativos de los resultados. Para aplicación en humanos, v.gr. los antígenos de reacción cutánea se someten a pruebas de toxicidad y esterilidad y son dosificados a una concentración mínima reactante.

Las pruebas serológicas son de ayuda para el diagnóstico y pronóstico de la Coccidioidomycosis, las precipitinas (IgM) se desarrollan en 90% de los individuos infectados entre 2-6 semanas después del inicio de la enfermedad y desaparecen entre los 4-5 meses después, lo que le da valor diagnóstico para demostrar enfermedad reciente.

La presencia de anticuerpos y la fijación de complemento son características de infección activa y severa, se elevan a las 6 semanas, con un máximo a los 3 meses; la prueba de fijación de complemento debe considerarse positiva con títulos mayores de 1:8, están en proporción directa con la cantidad de parásitos, esto es, que cuando están presentes los anticuerpos que fijan el complemento y van en aumento, indican que la infección primaria tiende a diseminarse, lo que le da valor pronóstico.

La intradermorreacción con coccidioidina resulta positiva cuatro a 20 días después de que se presentan los síntomas; la esferulina es más eficaz que la anterior (33%), de ahí que sea útil ante anergia.³⁵

La identificación de *Coccidioides immitis* se ha simplificado con la aglutinación de látex, inmunodifusión radial, contrainmunolectroforesis, radioinmunovaloración y mediante valoración inmunoabsorbente ligada a enzimas (ELISA).⁷⁴

Datos radiológicos

El estudio radiológico es de suma importancia, en los pulmones se pueden observar: bronquitis, alveolitis, neumonía, derrame pleural, pleuritis o enfisema; en el 5% de los casos hay lesiones cavitarias con contenido líquido, aire o ambos. En huesos se encuentran cavidades líticas o amplias zonas de destrucción. Por lo tanto, el diagnóstico diferencial en la forma pulmonar se debe establecer con tuberculosis pulmonar, histoplasmosis y paracoccidioidomycosis; en las formas cutáneas con: tuberculosis, micetoma, cromomycosis, esporotricosis y epitelomas.
35, 41

Diagnóstico

Se sospecha la posibilidad de la Coccidioidomycosis por los datos epidemiológicos cuando se sabe que un paciente se ha expuesto a contraer la enfermedad porque vive en una zona endémica o porque ha viajado a esas zonas; cuando hay lesiones cutáneas la sospecha es por la topografía, habitualmente cerca de cadenas ganglionares.

El diagnóstico se puede confirmar por:

a.- identificación en la biopsia (pulmón, piel, etc.) de las esférulas de doble membrana, características del *Coccidioides immitis*.

- b.- identificación del *Coccidioides immitis* por el examen directo en las secreciones (esputo, líquido cefalorraquídeo o pus). La búsqueda intencionada del hongo en la expectoración permite su identificación en el 75% de los casos, elevándose al 91.6% en las secreciones obtenidas mediante broncoscopia.⁴¹
- c.- cultivo del hongo en medio de Sabouraud, agar dextrosa o agar microbiótico, de las secreciones, esputo, líquido cefalorraquídeo o de una muestra de tejido infectado.
- d.- detección de anticuerpos contra el hongo, en el suero u otros líquidos corporales.

Las pruebas de la intradermorreacción con coccidioidina o esferulina, indican exposición previa al hongo, pero debido a que habrá reactividad durante toda la vida, éstas pruebas no son útiles para diagnosticar la infección activa.

La interpretación de la prueba de fijación de complemento requiere de exámenes repetidos o periódicos para comparar el examen en etapa aguda y una en etapa crónica, obtenida dos a tres semanas después de la primera. Un aumento de cuatro veces la primera, es indicadora de infección reciente.

En algunos casos, la radiografía de tórax puede detectar alteraciones pulmonares en personas que pudieran o no tener síntomas de ésta enfermedad.⁴¹

Tratamiento

En la infección pulmonar primaria no es necesaria una terapia debido a que la sintomatología es mínima y puede ser confundida con un cuadro gripal que cura espontáneamente y deja inmunidad específica.

En el caso de que los pacientes desarrollen enfermedad diseminada, crónica grave que se observa en 1-2 pacientes por cada 1000 se utiliza la anfotericina B, en el momento actual de preferencia la liposomal o de dispersión coloidal, se

administra a dosis de 1 a 5 mg por día sin sobrepasar la dosis de 50 mg diarios. Se inicia con 1 mg en 1000 cc de solución glucosada al 5% a la que se agrega 200 mg de hidrocortisona y 1000 UI mg de heparina, a pasar en cuatro horas por vía endovenosa.

Como premedicación, media hora antes a los pacientes se les prescribe 500 mg de ácido acetilsalicílico, acetaminofén o dipirona y 10 mg de difenilhidramina, ambos por vía oral. La dosis de anfotericina B se aumenta de 5 en 5 mg diarios y se mantiene hasta lograr el control clínico y de laboratorio. La dosis total acumulativa no debe exceder de 3 gr. Los efectos secundarios incluyen náusea, cefalea, fiebre, nefrotoxicidad, necrosis hepática y arritmia cardíaca.⁴¹

La anfotericina B también se puede aplicar dentro del líquido cerebroespinal, a través punciones lumbar, cervical, intracisternal o directamente en los ventrículos cerebrales, aunque éstas formas de administración son más complicadas por problemas mecánicos (como sangrado o punción de tejido nervioso), neurotoxicidad (parálisis nerviosa o mielopatía), contaminación del reservorio y otros problemas adicionales, que pueden resultar en daño neural permanente o muerte.^{75, 79, 84}

Los azoles fueron introducidos como una alternativa a la terapia intravenosa de la anfotericina B, con más seguridad y eficacia. Inicialmente se usó ketoconazol, 400 mg/día, y luego los triazólicos, itraconazol 200 a 400 mg/día y fluconazol, 200 a 600 mg/día.^{81,82}

El fluconazol en dosis de 200 a 400 mg/día es bien tolerado y moderadamente efectivo en el tratamiento de la formas diseminada y crónica pulmonar.^{83, 84}

El primer caso de *Coccidioidomycosis* cutánea primaria en el mundo tratada con itraconazol fue en México por Lavalley y colaboradores, se administraron 100 mg/día por dos meses y se logró la curación clínica y micológica.⁸⁸

Es importante la vigilancia periódica de los pacientes por la frecuencia de las recaídas, con consecuencias graves al suspender el tratamiento con azoles. La meningitis, artritis y la infección diseminada progresiva involucran múltiples sitios que pueden ser refractarios al tratamiento.⁸⁶

En un estudio realizado en 1996 por Dewsnap y cols.⁷⁶; 14 de 18 pacientes con Coccidioidomycosis meníngea tuvieron recaída al suspender la terapia con los azoles. Antes de que éstos fármacos estuvieran disponibles, los estudios indican que el 90% de los pacientes con afectación meníngea morían dentro del primer año y el 100% después de dos años, por lo que se recomienda el fluconazol o el itraconazol prácticamente de por vida, aunque se desconoce la toxicidad de tan prolongada terapia. Generalmente la piel y las articulaciones tienen mejor pronóstico y la mortalidad es baja.

En 1955 Sherwood Lawrence logra transferir reactividad cutánea específica (tuberculina) de donantes positivos a receptores negativos empleando preparados de leucocitos del donante. El extracto leucocitario capaz de transferir inmunidad celular específica fue denominado Factor de Transferencia.

Es una molécula de bajo peso molecular, aproximadamente 400 kDa, no antigénica, inactivable por el calor (56°C) derivada de linfocitos humanos y recientemente se ha utilizado en el tratamiento de enfermedades anérgicas de curso crónico y progresivo tales como lepra lepromatosa, candidiasis cutánea diseminada y Coccidioidomycosis.

Graybill en 1973⁸⁵ comunica la mejoría clínica e inmunológica de tres pacientes con Coccidioidomycosis diseminada tras la administración de Factor de Transferencia, obtenido de voluntarios con reactividad cutánea a la coccidioidina, sin embargo, existen divergencias en cuanto a los resultados finales ya que en un tercio de los pacientes se encuentra una respuesta espectacular, otro tercio

responde lentamente y la fracción restante no presenta cambios a pesar del tratamiento.

Experimentalmente se han utilizado inhibidores competitivos de la quitina, un polímero de n-acetilglucosamina que forma parte de la pared celular de *Coccidioides immitis* como nikomicina Z⁷⁷ y lufenuron que han mostrado actividad in vitro contra éste patógeno; in vivo es efectivo en perros y gatos, pero inactivo en ratones con Coccidioidomycosis.⁸⁰

La vacuna continúa en fase de estudio y se ha experimentado con dos modelos: una derivada de antígeno de prolina derivado de la esférula y otro del DNA del mismo antígeno; las pruebas realizadas en ratones con las dos variedades de vacunas han mostrado buena respuesta TH1, evidenciada por el incremento de interferón gama y de IgG2, así como IgG1 lo que sugiere que la respuesta de TH2 también es significativa. Aunque éstos resultados son alentadores para la prevención de Coccidioidomycosis, es necesario realizar investigaciones adicionales.⁹⁰

Las indicaciones quirúrgicas están reservadas al tratamiento de complicaciones como abscesos, fístulas cutáneas o resección de ganglios cuando comprimen elementos anatómicos importantes. En dos pacientes tratados en el I. N. E. R. se efectuó tratamiento quirúrgico: en uno de ellos se resecó un trayecto fistuloso pleurocutáneo y en otro se extirparon los ganglios mediastinales que comprimían la vena cava superior.⁴⁰

En un estudio de 164 casos realizado en Nuevo León, el tratamiento quirúrgico se llevó a cabo en 78 casos con métodos diversos como lobectomía o segmentotomía pulmonar, legrado óseo, drenaje cefalorraquídeo con válvula de Pudenz, resección de coccidioidoma cerebral, laminectomía y epididimectomía.⁹¹

CASO CLINICO

Estudio de Paciente

Paciente del sexo femenino de 37 años de edad, casada, dedicada a las labores del hogar, originaria y residente de Durango, Dgo. estudiada en el Centro Dermatológico "Pascua" el 10 de Enero del 2000.

Dermatosis localizada a la cabeza de la que afecta cara en la mejilla derecha y lóbulo de pabellón auricular del mismo lado en sus caras anterior y posterior.

Es unilateral-asimétrica.



Foto 1 COCCIDIOIDOMICOSIS

Nódulos en mejilla y lóbulo de pabellón auricular.

Dermatosis de aspecto monomorfo constituida por nódulos numerosos eritematosos, translúcidos, de 0.3 a 0.6 cm de diámetro que confluyen y forman placas. Es de evolución crónica y asintomática.

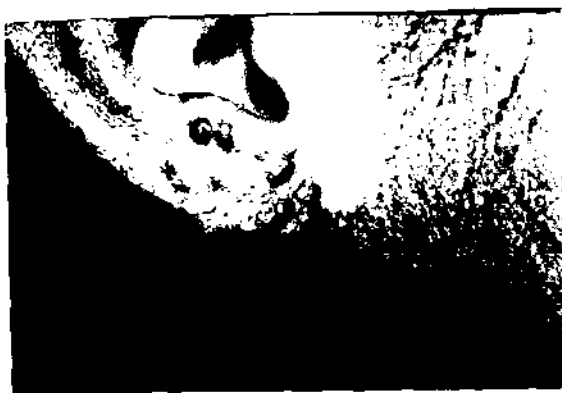


Foto 2 y 3 COCCIDIOIDOMICOSIS.

Nódulos eritematosos en mejilla y lóbulo de pabellón auricular

Resto de piel y anexos: sin datos patológicos.

Interrogatorio: Evolución de cinco años por un "granito" en la mejilla derecha y lóbulo de pabellón auricular del mismo lado, crecieron lentamente, hasta adquirir el tamaño actual saliendo nuevos nódulos.

Hace cuatro años en su lugar de origen (Durango) le fueron extirpadas las lesiones de la mejilla derecha permaneciendo asintomático, sin ninguna lesión por seis meses y al término de los mismos surgieron nuevas lesiones en la cicatriz quirúrgica.

Hace 2 años en Durango, recibió tratamiento con itraconazol, 200 mg diarios, que tomó durante 1 año; así como antibióticos y "cremas" no especificados durante éste tiempo, sin mejoría, por lo que en Enero del 2000 acudió a consulta al CDP, en donde se realizó el diagnóstico inicial de sarcoidosis.

EXAMEN MEDICO GENERAL

Antecedentes personales no patológicos y patológicos, sin importancia para el padecimiento actual.

Se realizaron dos biopsias de piel, una de mejilla y otra de la cara anterior del pabellón auricular derecho, se fijaron en formol al 10%, se incluyeron en parafina y los cortes se tiñeron con HE, en las que se observó formación de granulomas tuberculoideos, escasas esférulas de doble membrana, con endosporas, situadas en células gigantes multinucleadas, con lo que se integró el diagnóstico de Coccidioidomycosis.



Foto 4. COCCIDIOIDOMICOSIS
Granulomas tuberculoides que ocupan
la dermis superficial, media y profunda
(HE 4X)

Foto 5. COCCIDIOIDOMICOSIS
Granulomas tuberculoides, células
epitelioides y esférula de *Coccidioides
immitis*. (HE 10X)

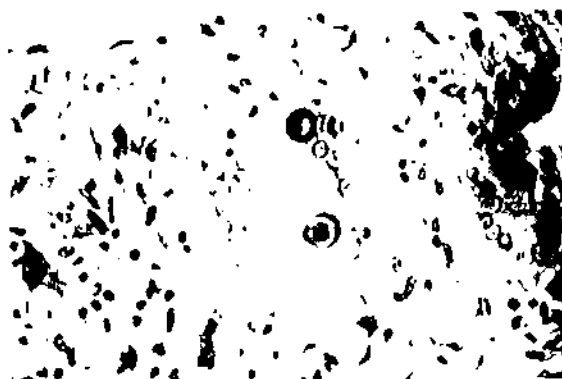


Foto 6. COCCIDIOIDOMICOSIS
Mayor aumento de la anterior.
Granuloma tuberculoides con célula
gigante multinucleada y esférula de
Coccidioides immitis.

Se solicitó Rx PA y laterales de tórax, biometría hemática completa, química sanguínea, PPD, VIH, intradermoreacción con coccidiodina, fijación de complemento, anticuerpos anti-coccidiodes, examen micológico y se tomaron dos biopsias de piel, una de mejilla y otra de pabellón auricular derecho.

Los resultados de laboratorio están dentro de parámetros normales; PPD y VIH negativos. La prueba de intradermoreacción con Coccidiodina fue positiva con 4 cm de eritema e induración a las 48 hs, la prueba de fijación de complemento con titulación menor a 2 y los anticuerpos anti-coccidiodes IgG (EIA) resultaron positivos.

En el cultivo micológico, a los siete días se obtuvo el crecimiento de colonias blancas, aspecto algodonoso que corresponden a *Coccidioides immitis*.

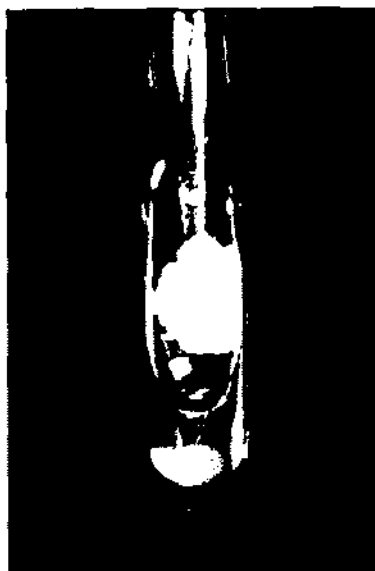


Foto 7. COCCIDIOIDOMICOSIS.

Cultivo micológico. Formación de colonias blanquecinas, de aspecto algodonoso.

TRATAMIENTO

Se inicio el tratamiento con fluconazol 300 mg/día durante la primera semana y en las siguientes se prescribió 150 mg/día, tratamiento que recibió de Febrero a Julio del 2000 y partir de Agosto del mismo año se encuentra en un protocolo de investigación con Posaconazol en el Centro Médico "La Raza" del IMSS, el cual es proporcionado por el servicio de Infectología a cargo de la Dra. Verónica Gaona, debido a la relación cordial que existe con ese servicio por parte de la Dra. Ma. del Carmen Padilla, jefa del Servicio de Micología del CDP. A los dos meses de éste tratamiento se observó una mejoría consistente en disminución o "aplanamiento" de las lesiones de la mejilla, aunque en el lóbulo del pabellón auricular derecho la disminución fue menos evidente.

Evolución: a los tres meses de administrado el tratamiento se realizó una biopsia por rasurado de las lesiones de la cara posterior del lóbulo auricular derecho encontrándose esférulas de doble membrana con endosporas. Se observa disminución del tamaño de los nódulos, sin desarrollo de nuevas lesiones.



Foto 8 .COCCIDIOIDOMICOSIS.
Cinco meses de tratamiento con posaconazol.
Disminución del tamaño y número de los nódulos.



Foto 9 .COCCIDIOIDOMICOSIS.
Mayor aumento de la anterior



Foto 10 .COCCIDIOIDOMICOSIS.
Lóbulo del pabellón auricular.
Disminución de la infiltración y del tamaño de los nódulos

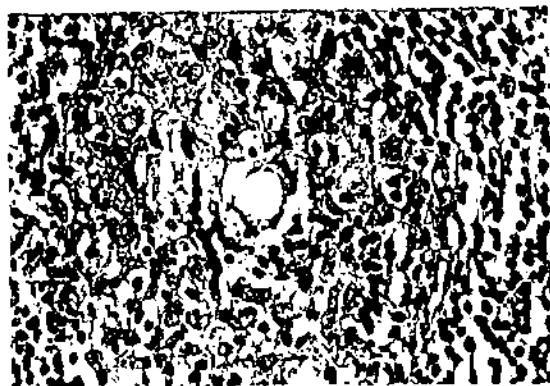


Foto 11 .COCCIDIOIDOMICOSIS.
Aspecto histológico. Invasión de los granulomas por linfocitos, la esférula muestra ausencia de endosporas (HE 10X)

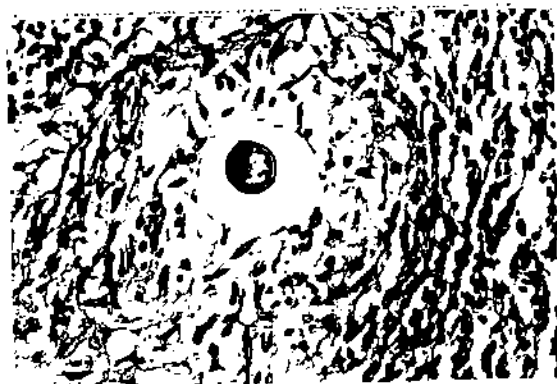


Foto 12 .COCCIDIOIDOMICOSIS.
Pérdida de la cohesión de la esférula con los tejidos vecinos (HE 20X)

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Planteamiento del problema:

¿Cual es la frecuencia de Coccidioidomycosis en el Centro Dermatológico Pascua?

OBJETIVOS

a).- Objetivo General:

Revisión de todos los expedientes de los Laboratorios de Dermatopatología y Micología, en el periodo comprendido de Enero de 1955 a Enero del 2000, de pacientes con diagnóstico micológico o histopatológico de Coccidioidomycosis

b).- Objetivos específicos:

- > Conocer las características clínicas de los casos de Coccidioidomycosis.
- > Conocer el índice de correlación clínico-histológica.
- > Conocer el índice de correlación clínico-micológica.
- > Estudio de un caso de Coccidioidomycosis en el Centro Dermatológico "Pascua" en Enero del 2000.

ASPECTOS METODOLOGICOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo, transversal, observacional, descriptivo.

Población

Todos los expedientes de pacientes de los laboratorios de Dermatopatología y Micología de 1955-2000

Tamaño de la muestra

Todos los expedientes de pacientes con Coccidioidomycosis.

Crterios de inclusi3n

Todos los expedientes de pacientes con diagn3stico de Coccidioidomicosis comprobados histol3gica o micol3gicamente.

Material y m3todo

Organizar, clasificar y cuantificar la siguiente informaci3n: edad, sexo, topograf3a, morfolog3a, antecedente epidemiol3gico, tiempo de evoluci3n y manifestaciones cl3nicas de los pacientes que se diagnosticaron histol3gica y micol3gicamente como Coccidioidomicosis

Variables, criterios de clasificaci3n o evaluaci3n

- Micosis: superficiales, profundas, subcut3neas, oportunistas
 - Superficiales:* Ti3nas, P. Versicolor, Ti3na negra, Piedra, Otomicosis
 - Subcut3neas:* Micetoma, Esporotricosis, Cromomicosis
 - Profundas:* Coccidioidomicosis, Paracoccidioidomicosis
 - Oportunistas:* Candidosis, Criptococosis, Mucomicosis
- Sexo: masculino, femenino
- Edad: en a3os
- Topograf3a: Cabeza, cuello, tronco, extremidades superiores, extremidades inferiores,
- Morfolog3a: n3dulos, ulceraciones, abscesos, fistulas, lesi3n verrugosa, placas eritemato-escamosas, cicatrices atr3ficas
- Tiempo de evoluci3n: en meses
- Lugar de origen o residencia: por Estados
- Ocupaci3n: campesinos, estudiantes, ama de casa, obrero, desconocido

An3lisis estad3stico

Se determinaron valores de posici3n y rangos de dispersi3n de los datos cl3nicos de los pacientes. Se determin3 un 3ndice de probabilidad de encontrar un caso de Coccidioidomicosis por cada 10.000 ex3menes realizados de Micolog3a y Dermatopatolog3a, se estableci3 la correlaci3n cl3nica micol3gica e histopatol3gica

Actividades

La elaboración del protocolo, aceptación, revisión de expedientes, tabulación de datos, análisis estadístico, discusión de los casos y presentación se llevo a cabo de marzo a noviembre del 2000

Recursos

Se utilizaron los recursos propios de cada laboratorio y del Centro Dermatológico Pascua, así como del médico responsable del estudio.

Discusión de los casos estudiados

Frecuencia de micosis en relación a los exámenes Dermatopatológicos

En el servicio de Dermatopatología, se revisaron los archivos de 45 938 biopsias realizadas durante 45 años, de Enero de 1955 a Enero del 2000, encontrando, 362 (0.72%) casos de micosis, y su variedad se distribuyó de la siguiente manera:

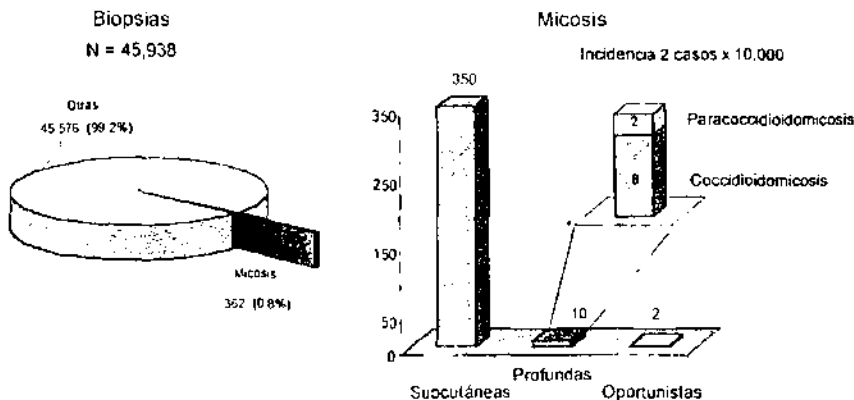
Tabla 1 Frecuencia de micosis en el servicio de Dermatopatología 1955-2000

Profundas	Casos	Subcutáneas	Casos	Oportunistas	Casos
Coccidioidomicosis	8	Micetoma	231	Criptococosis	2
Paracoccidioidomicosis	2	Esporotricosis	49		
		Cromomicosis	70		
Total	10 (2.8%)		350 (96.7)		2 (0.6%)

Fuente: Servicio de Dermatopatología

El objetivo de ésta revisión fue investigar la frecuencia de la variedad profunda en relación al total de los pacientes a los que se les realizó el examen histopatológico y se encontró una frecuencia de 2 casos de Coccidioidomicosis por cada 10,000 estudios

Frecuencia de micosis en relación al número de biopsias



Fuente: Servicio de Dermatopatología y Micología CDP 1955 - 2000

Gráfica 1

Frecuencia de micosis en relación a los pacientes estudiados en el laboratorio de Micológicos

En el servicio de Micología se revisaron los archivos de 39,028 pacientes atendidos durante 45 años de enero de 1955 a enero del 2000 y encontramos 22,172 micosis distribuidas en las siguientes variedades.

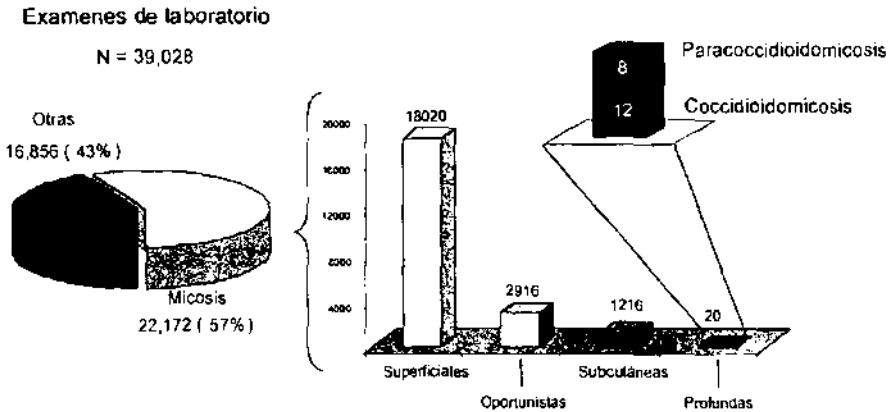
Tabla 2 Frecuencia de micosis en el servicio de Micología 1955-200

Superficiales	No	Subcutaneas	No	Profundas	No	Oportunistas	No
Tiñas	16480	Micetoma	756	Coccidioidomicosis	12	Candidosis	2913
P. versicolor	1534	Esporotricosis	365	Paracoccidioidomicosis	8	Criptococosis	2
Tiña negra	2	Cromomicosis	95			Mucomicosis	1
Piedra	2						
Otomicosis	2						
Total	18020		1216		20		2916

Fuente: Servicio de Micología

En el servicio de Micología el objetivo de esta revisión fue la variedad profunda y en relación al total de pacientes atendidos en el laboratorio de Micología se encontró una incidencia de 3 casos de Coccidioidomicosis por cada 10,000 pacientes

Frecuencia de micosis en relación a los exámenes micológicos



Fuente: Servicio de Histopatología y Micología CDP 1955-2000

Gráfica 2

Casos clínicos

De las revisiones realizadas en los laboratorios de Dermatopatología y Micología se encontraron 17 casos de Coccidioidomicosis con los siguientes diagnósticos clínicos, micológicos e histopatológicos

Tabla 3 Casos clínicos

No	Año	Sexo	Edad	Diagnóstico clínico	Diagnóstico histológico	Diagnóstico micológico
1	1969	M	13	Pb. Coccidioidomicosis	*	
2	1976	M	7	Tuberculosis vs Coccidioidomicosis	*	*
3	1978	M	40	Coccidioidomicosis vs Paracoccidioidomicosis	*	
4	1983	M	20	Tilosis ocupacional	*	
5	1983	M	38	Probable Coccidioidomicosis	*	*
6	1988	M	15	Tb Verrugosa	*	
7	1993	M	31	Tb Cutánea vs Esporotricosis	*	
8	2000	F	37	Sarcoidosis	*	*
9	1959	M	49	Probable Coccidioidomicosis		*
10	1960	M	18	Probable Coccidioidomicosis		*
11	1968	M	18	Probable Esporotricosis		*
12	1969	M	5	Tb Colicuvativa		*
13	1973	M	18	Cromomicosis vs Coccidioidomicosis		*
14	1977	F	10	Probable Coccidioidomicosis		*
15	1979	M	19	Probable Coccidioidomicosis		*
16	1983	M	20	Probable Coccidioidomicosis		*
17	1984	F	72	Probable Coccidioidomicosis		*

* Coccidioidomicosis

Características clínico - epidemiológicas

Sexo

En relación al sexo predominó en el masculino con 14 casos (82%) por solo 3 mujeres (18%). Aunque no significa que sea una característica propia de los hombres, sin embargo, se encontró una similitud con las publicaciones de la literatura mundial.

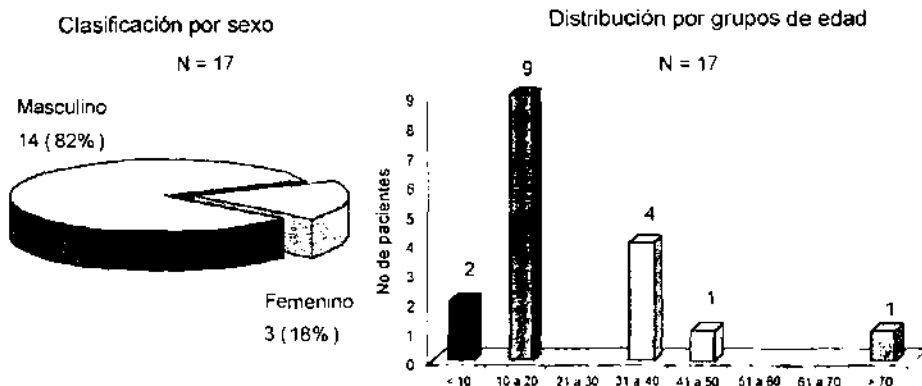
Edad

La Coccidioidomicosis no tiene predominio sobre la edad y puede afectar tanto a niños como a gente adulta, se encontraron pacientes desde los 5 a los 72 años con un promedio de edad de 25 años, siendo el grupo más afectado entre los 10-20 años, con 9 pacientes (52.9%).

Tabla 4 Distribución por grupos de edad

Edad	< 10	10 a 20	31 a 40	41 a 50	> 70	Total
Pacientes	2	9	4	1	1	17
%	11.8%	52.9%	23.5%	5.9%	5.9%	

Fuente: Servicios de Dermatopatología y Micología del CDP 1955-2000



Fuente: Servicio de Dermatopatología y Micología CDP 1955 - 2000

Gráfica 3

Topografía

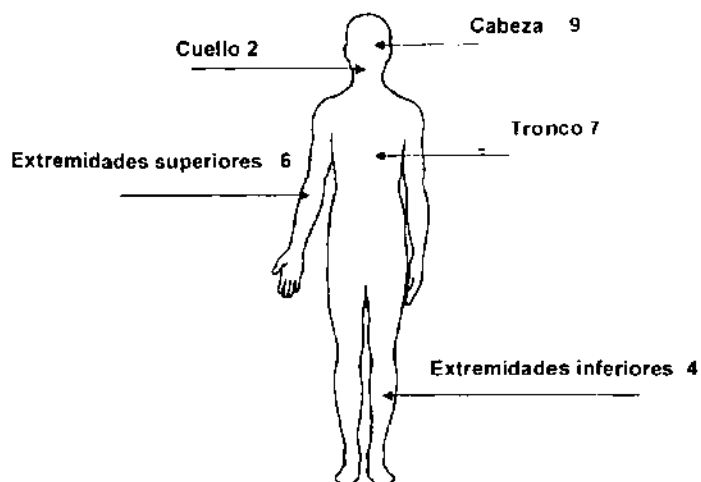
En cuanto a la topografía la dermatosis predominó en cabeza (33%), en segundo lugar el tronco (25%), extremidades superiores (18%), inferiores (14%) y por último la región del cuello (7%). Esto no indica que exista un predominio por algún segmento, dado que la dermatosis es diseminada como se muestra a continuación.

Tabla 5 Topografía más frecuente

Pac.	Segmento	Región afectada
1	Cabeza Extremidad superior	Cara, frente Mano pulgar
2	Cabeza Extremidad inferior derecha	Región retroauricular derecha Muslo y pierna
3	Cuello Tronco	Ingles
4	Extremidad superior izquierda	Mano dedo meñique
5	Cabeza Tronco	Cara Tórax anterior y posterior
6	Tronco Extremidades superiores Extremidades inferiores	Tórax anterior Brazos y antebrazos Muslos y piernas
7	Cabeza	Cara malar izquierdo
8	Cabeza	Cara mejilla izquierda y lóbulo oreja izq.
9	Cabeza	Piel cabelluda
10	Tronco Extremidad inferior derecha	Tórax anterior, región sacra Muslo
11	Tronco	Dorso lumbar
12	Cabeza	Cara nariz
13	Tronco Extremidad superior derecha	Esternal Codo muñeca derecha
14	Cabeza Cuello	
15	Tronco Cuello Extremidad inferior izquierda Extremidad superior izquierda	Pectoral Maléolo Brazo
16	Extremidad superior izquierda	Mano
17	Cabeza	Cara, frente

Fuente: Servicios de Dermatopatología y Micología del CDP 1955-2000

Topografía



Fuente: Servicio de Dermatopatología y Micología CDP 1955 - 2000

Gráfica 4

Morfología

Las lesiones elementales de esta dermatosis fueron muy diversas, se observó en 8 pacientes nódulos (2), absceso (1), úlceras(2), fístulas(1), cicatrices atróficas (3), y placas eritematoescamosas y/o verrugosas (3), verrugosas(2) y en 9 pacientes no fue posible obtener información acerca de las lesiones por no estar registrada la descripción.

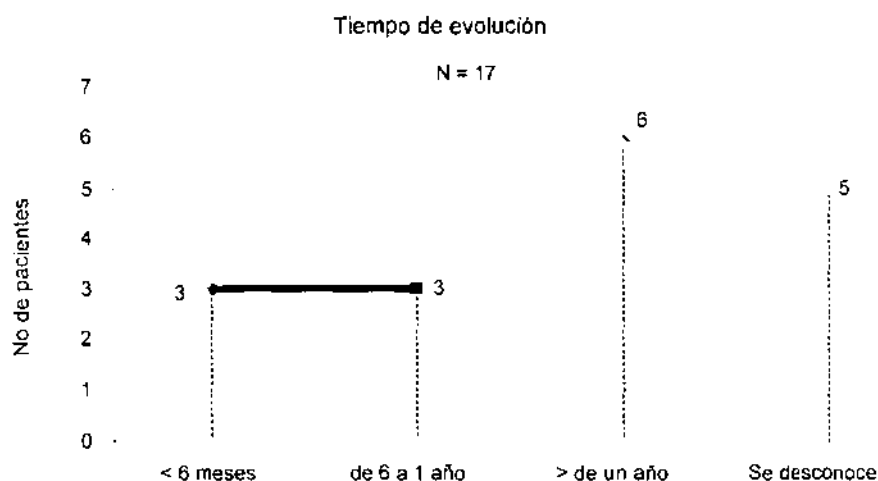
Evolución

En cuanto a la evolución de la dermatosis solo se pudo determinar en 12 pacientes y varió de 2 a 96 meses (8 años), con un promedio de 27 meses, lo que nos indica que las manifestaciones clínicas pueden tener una variación muy amplia en cuanto al tiempo de evolución. En 5 pacientes no fue posible valorar esto.

Tabla 6 Tiempo de evolución

Evolución	< 6 mese	De 6 a 1 año	> de un año	Se desconoce
Casos	3	3	6	5
%	16.6	17.6	35.3	29.4

Fuente: Servicios de Dermatopatología y Micología del CDP 1955-2000



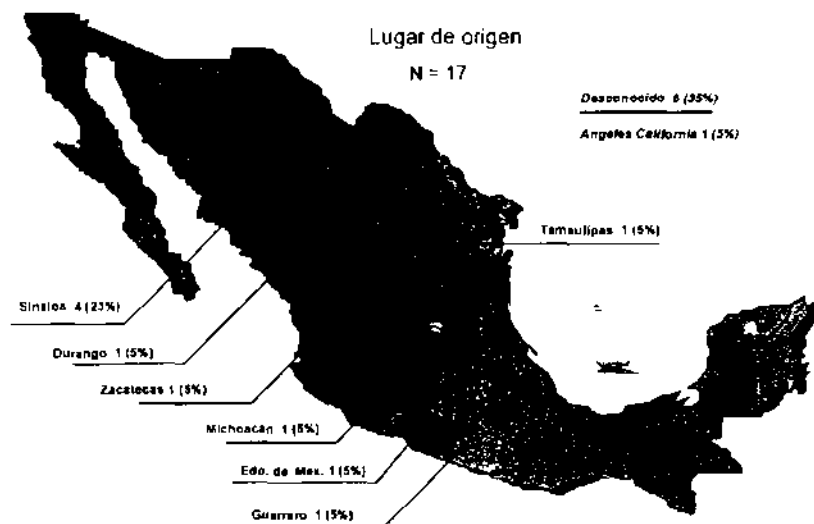
Fuente: Servicio de Dermatopatología y Micología CDP 1955 - 2000

Gráfica 5

* en cinco pacientes no fue posible determinarlo.

Lugar de origen del paciente

En cuanto a la procedencia encontramos cuatro casos del Estado de Sinaloa (23%) y solo un caso (5%) en los Estados de Zacatecas, Tamaulipas, Durango, Guerrero, Michoacán y Estado de México, según los datos de la historia, aunque pensamos que posiblemente este dato no sea correcto puesto que no es zona endémica y también se ignora si el paciente vivió o viajó a una zona afectada; y un caso más procedía de Los Angeles, California. En 6 pacientes (35%) no se pudo determinar el sitio de procedencia. Estos resultados sugieren que la zona más afectada es la región norte del país, en la frontera con los Estados Unidos y de esta, la zona noroeste presenta una incidencia relativamente mas alta. Además se ubican dos focos fuera de la frontera en Guerrero y Michoacán.



Fuente: Servicio de Dermatopatología y Micología CDP 1955 - 2000

Gráfica 6

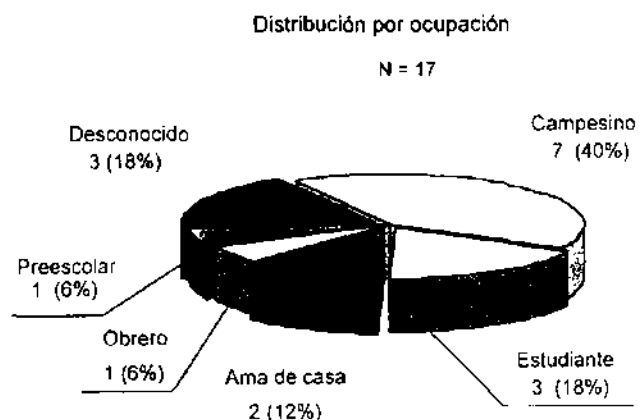
Ocupación

De acuerdo a la ocupación, el campesino fue el más afectado con 7 casos, debido a que el lugar de trabajo de estas personas es en regiones propicias para el desarrollo de *Coccidioides immitis*. En los casos restantes probablemente podría suponerse un factor de predisposición genética y a que su lugar de residencia sea en zonas endémicas. Su distribución se muestra a continuación.

Tabla 7 Distribución de frecuencias por ocupación

Campeño	Estudiante	Ama de casa	Obrero	Preescolar	Desconocido
7	3	2	1	1	3
41.2%	17.6%	11.8%	5.9%	5.9%	17.6%

Fuente: Servicios de Dermatopatología y Micología del CDP 1955-2000



Fuente: Servicio de Dermatopatología y Micología CDP 1955 - 2000

Gráfica 7

Conclusiones

La Coccidioidomycosis causada por *Coccidioides immitis*, endémica en los estados que lindan con los Estados Unidos y dos focos considerados como autóctonos (Michoacán y Guerrero) es una enfermedad poco frecuente.

En 45 años se estudiaron 17 casos en C. D. P. con una incidencia de 2 a 3 casos por cada 10,000 pacientes que se estudian en dicho centro y por lo tanto continúa siendo un reto diagnóstico y terapéutico para el dermatólogo

Esta patología es difícil de diagnosticar solamente por la clínica, requiere del apoyo de los exámenes de laboratorio para realizar un diagnóstico de certeza

Predominó en el sexo masculino pero no podemos concluir que exista una tendencia a afectar más a los varones.

Se puede observar en cualquier edad desde la infancia hasta la edad adulta y predomina en la segunda década de la vida.

Es una dermatosis diseminada que puede afectar a cualquier segmento corporal y su expresión clínica es diversa y sus lesiones elementales tan variables no orientan fácilmente al clínico para realizar el diagnóstico, aunque los datos epidemiológicos principalmente y la topografía pueden hacer pensar en él.

Las primeras manifestaciones del padecimiento pueden presentarse pocos meses después de haber adquirido la infección o años más tarde

Los campesinos son los más afectados, lo que concuerda con lo publicado en la literatura.

De lo anterior se sugiere realizar un estudio en las zonas endémicas para determinar si la frecuencia de esta patología es semejante a lo analizado en este estudio.

Bibliografía

1. - Aceves R, Cortés F, González S. Coccidioidomicosis. Comunicación de un caso. *Dermatología Rev Mex* 1961; 5: 129-156.
2. Emmons C. Coccidioides immitis. Hongos que semejan al. *Dermatología Rev Mex* 1968; 12: 104.
3. -Tovar R, Ramírez S. Coccidioidomicosis en México. Determinación de reactivos alérgicos. *Rev Med Hosp General México* 1947; 6: 621.
4. - De Alba A. Coccidioidomicosis e histoplasmosis en algunas poblaciones del Estado de Coahuila. *Tesis Recepcional Facultad de Medicina UNAM*. México 1967.
5. Germes D, Abbud A. Coccidioidomicosis en Chihuahua. *Memorias I Congreso Mexicano Dermatología*. México, D. F. 1963: 145-155.-
6. Gotay J. Coccidioidomicosis en México. *Tesis Recepcional Facultad de Medicina UNAM*. México 1959.
7. - Contreras J. Coccidioidomicosis en el Estado de Sonora. *Tesis Recepcional Facultad de Medicina UNAM*. México 1947.
8. - Catanzaro A. Sensibilidad a la coccidioidina en escolares de San Diego, Cal. *Dermatología Rev Mex* 1980; 23: 119.
9. - Cicero R. Granuloma coccidioidal. Presentación de un caso clínico y consideraciones sobre esta enfermedad. *Gac Med Mex* 1932; 63: 132-158.
- 10.- Vega J. Coccidioidomicosis autóctona en Michoacán. *Dermatología Rev Mex* 1962; 6: 143-152.
- 11.- Pérez R. Coccidioidomicosis cutánea. *Tesis de Postgrado en Dermatología, Leprología y Micología*. México 1980. CDP.
- 12.- García A. Comunicación del primer caso humano en Guatemala. *Dermatología Rev Mex* 1961; 5: 316.
- 13.- Pérez E. Coccidioidomicosis humana en Guatemala. Diagnóstico micológico, histopatológico y comprobación biológica del primer caso. *Dermatología Rev Mex* 1961; 5: 417.

- 14.- Toriello J. Coccidioidomycosis en Guatemala. *Dermatología Rev Mex* 1966; 10: 219.
- 15.- León L. Nueva y grave enfermedad para la República del Ecuador. *Dermatología Rev Mex* 1963; 7: 164.
- 16.- González O. La importancia médica de la Coccidioidomycosis en la frontera entre México y Estados Unidos de América. *Salud Pública de México* 1968; 10: 319-326.
- 17.- Saúl A. Coccidioidomycosis. *Dermatología Rev Mex* 1960; 4: 272.
- 18.- Saúl A. Coccidioidomycosis osteocutánea. *Dermatología Rev Mex* 1961; 4: 273-274.
- 19.- Novales J. Coccidioidomycosis con lesiones en placenta. Memorias III Congreso Mexicano Dermatología. Monterrey, N. L. 1965.
- 20.- Gámez H. Coccidioidomycosis. Estudio de dos casos originados en Noroeste del Estado de Sinaloa considerados como netamente autóctonos. Memorias III Congreso Mexicano Dermatología. Monterrey, N. L. 1965.
- 21.- González J. Narváez T. Anfotericina B en Coccidioidomycosis cutánea. Memorias VII Congreso Mexicano Dermatología, 1973.
- 22.- Rosenthal S, Routien J. Contagiousness of Coccidioidomycosis; an experimental study. *Arch Int Med* 1947; 80: 343.
- 23.- Lindsquit R. Coccidioidomycosis: seis años de experiencia en un área endémica. *Dermatología Rev Mex* 1978; 22: 298.
- 24.- Edwards P, Palmer C. Prevalence of sensitivity to coccidioidin, with especial reference to specific and nonspecific reactions to coccidioidin and to histoplasmin. *Dis Chest* 1957; 31: 35-60.
- 25.- Rutala P, Smith J. Coccidioidomycosis in potentially compromised hosts: the effect of immunosuppressive therapy in dissemination. *Am J Med Sci* 1978; 275: 283-295.
- 26.- Galgiani J. Coccidioidomycosis : a regional disease of national importance. Rethinking approaches for control. *Ann Intern Med* 1999; 130: 293-300.
27. Jones J, Fleming P, Ciesielski C, et al. Coccidioidomycosis among persons with AIDS in the United States. *J Infect Dis* 1995; 171: 961-966.

28. Singh V, Smith D, Lawrence J, et al. Coccidioidomycosis in patients infected with human immunodeficiency virus: review of 91 cases at a single institution. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 563-568.
29. Ampel N, Dols C, Galgiani J. Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection: results of a prospective study in a coccidioidal endemic area. *Am J Med* 1993; 94: 235-240.
30. Pappagianis D, Sun R, Werner M, et al. Leads from the morbidity and mortality weekly report, Atlanta, Ga. Coccidioidomycosis-United States, 1991-1992. *JAMA* 1993; 269: 1098-1099
31. American Medical Association. Coccidioidomycosis-Arizona, 1990-1995. *Arch Dermatol* 1997; 133: 403-404.
32. Padua A, Martinez V, Velasco V, et al. Prevalence of skin reactivity to coccidioidin and associated risks factors in subject living in a northern city of Mexico. *Arch Med Res* 1999; 30: 388-392.
33. Tietz H, Brehmer D, Janisch W, et al. Incidence of endomycoses in the autopsy material of the Berlin Charite Hospital. *Mycoses* 1998; 41: 81-85.
34. Carol G. Coccidioidomycosis primaria cutánea. *Dermatología Rev Mex* 1977; 21: 81.
35. Fitzpatrick T, et al. *Dermatology in General Medicine*. Fifth Ed. Boston, Mass. McGraw-Hill 1999; 2: 2372-2388.
36. Silva E, Logemann H. Coccidioidomycosis asociada a esporotricosis. *Dermatología Rev Mex* 1993; 37: 332-334.
37. Ajello L. The second symposium of Coccidioidomycosis. Phoenix, Arizona. 1965: 3-9
38. Lavalle P. Memorias. III Congreso Ibero Latinoamericano de Dermatología 1959; 197-202.
39. González A, Velasco O. Inoculación primaria cutánea accidental de Coccidioidomycosis a partir de un caso clínico. *Rev Inv Salud Pública* 1976; 36: 227-233.
40. Alvarado F, Peñaloza J. Coccidioidomycosis diseminada crónica en niños: presentación de tres casos. *Infectología* 1983; 2: 65-69.

41. Medina F, Echegoyen R, Morales J, y cols. La Coccidioidomycosis en el I.N.E.R. *Rev Inst Nat Enf Resp Méx* 1993; 6: 39-44.
42. Louie L, Hajje R, Johnson R, et al. Influence of host genetics on the severity of Coccidioidomycosis. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 672-680.
43. Jiang C, Magee D, Cox R. Coadministration of interleukin 12 expression vector with antigen 2 cDNA enhances induction of protective immunity against *Coccidioides immitis*. *Infect Immun* 1999; 67: 5848-5853.
44. Hung C, Ampel N, Christian L, et al. A major cell surface antigen of *Coccidioides immitis* which elicits both humoral and cellular immune responses. *Infect Immun* 2000; 68: 584-593.
45. Madrid G. Coccidioidomycosis. Primera edición. Hermosillo, Son. Impresora y Editorial Médica 1974.
46. Arsura E, Kilgore W, Ratnayake S. Erythema nodosum in pregnant patients with Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 1998; 5: 1201-1203.
47. Padua A, Flores H, Jaramillo Y, y cols. Coccidioidomycosis pulmonar y pleural de difícil diagnóstico. Informe de tres casos. *Rev Med IMSS* 1997; 35: 399-404.
48. Braverman M. Protective effects of erythema nodosum in Coccidioidomycosis. *Lancet* 1999; 353: 168-169.
49. Arsura E, Kilgore W, Caldwell J, et al. Association between facial cutaneous Coccidioidomycosis and meningitis. *West J Med* 1998; 169: 13-16.
50. Escalona E. *Dermatología*. 4ª. Ed. México, D. F. Impresiones Modernas 1971: 55-58.
51. Cardone S, Vinson R, Anderson L. Coccidioidomycosis: the other great imitator. *Cutis* 1995; 56: 33-36.
52. Quimby S, Connolly S, Winkelmann R, et al. Clinicopathologic spectrum of specific cutaneous lesions of disseminated Coccidioidomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 79-85.
53. Arsura E, Kilgore W. Miliary Coccidioidomycosis in the immunocompetent. *Chest* 2000; 117: 404-409.

54. Larsen R, Jacobsen J, Morris A, et al. Acute respiratory failure caused by primary pulmonary Coccidioidomycosis: two cases reports and review of the literature. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 797-799.
55. Castellot J, Creveling R, Pitts F. Fatal miliary Coccidioidomycosis complicating prolonged prednisone therapy in a patient with myelofibrosis. *Ann Intern Med* 1960; 52: 254-258.
56. Conger J, Farrell T, Douglas S. Lupus nephritis complicated by fatal disseminated Coccidioidomycosis. *Calif Med* 1973; 118: 60-65.
57. Harris R. Coccidioidomycosis complicating pregnancy: report of 3 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1966; 28: 400-405.
58. Andersen F, Cuckian J. Systemic lupus erythematosus associated with fatal pulmonary Coccidioidomycosis. *Tex Rep Biol Med* 1968; 26: 94-99.
59. Kushwaha V, Sahw B, Gerardi J, et al. Musculoskeletal Coccidioidomycosis: a review of 25 cases. *Clin Orthop Rel Res* 1996; 332: 190-199.
60. Low W, Seid A, Pransky S, et al. Coccidioides immitis subperiosteal abscess of the temporal bone in a child. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 189-192.
61. Frauenfelder D, Schwartz A. Coccidioidomycosis involving the head and neck. *Plast Reconstr Surg* 1967; 39: 549-553.
62. Boyle J, Coulthard S, Mandel R. Laryngeal involvement in disseminated Coccidioidomycosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117: 433-438.
63. Cunningham E, Seiff S, Lizotte P, et al. Intraocular Coccidioidomycosis diagnosed by skin biopsy. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 674-677.
64. Smilack J, Argueta R. Coccidioidal infection of the thyroid. *Arch Intern Med* 1998; 158: 89-92.
65. Erly W, Labadie E, Williams P, et al. Disseminated Coccidioidomycosis complicated by vasculitis: a cause of fatal subarachnoid hemorrhage in two cases. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1605-1608.
66. Faul J, Hoang K, Schmoker J, et al. Constrictive pericarditis due to Coccidioidomycosis. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1407-1409.

67. Acree T, Abreo F, Bagby J. Coccidioidomycosis of the knee diagnosed by fine-needle aspiration: a case report. *Diagn Cytopathol* 1998; 19: 110-112.
68. Papadopoulos K, Castor B, Klingspor L, et al. Bilateral isolated adrenal Coccidioidomycosis. *J Int Med* 1996; 239: 275-278.
69. Arsura E, Bellinghausen P, Kilgore W, et al. Septic shock in Coccidioidomycosis. *Crit Care Med* 1998; 26: 62-65.
70. López A, Williams P, Ampel N. Acute pulmonary Coccidioidomycosis mimicking bacterial pneumonia and septic shock: a report of two cases. *Am J Med* 1993; 95: 236-239.
71. Lee J, Catanzaro A, Parthemore J et al. Hypercalcemia in disseminated Coccidioidomycosis. *N Engl J Med* 1977; 297: 431-433.
72. Westphal S. Disseminated Coccidioidomycosis associated with hypercalcemia. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 893-894.
73. Toriello C, Reyes M, Taylor L. Producción de antígenos fúngicos autóctonos en el inmunodiagnóstico de micosis en México. *Rev Invest Clin* 1997; 49: 501-505.
74. Aguilar F. Técnica de contraelectroforesis en el diagnóstico rápido de la Coccidioidomycosis. *Dermatología Rev Mex* 1979; 23: 99.
75. Martins T, Jaskowski T, Mouritesen C, et al. Comparison of commercially available enzyme immunoassay with traditional serological tests for detection of antibodies to *Coccidioides immitis*. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 940-943.
76. Dewsnup D, Galgiani J, Graybill J, et al. Is it ever safe to stop azole therapy for Coccidioidomycosis meningitis?. *Ann Intern Med* 1996; 124: 305-310.
77. Hevctor R, Zimmer B, Pappagianis D. Evaluation of nikkomycins X and Z in murine models of Coccidioidomycosis, histoplasmosis and blastomycosis. *Antimicrob Agents Chemoter* 1990; 34: 587-593.
78. Graybill J, Lundberg G, Donovan W, et al. Immunologic and clinical improvement of progressive Coccidioidomycosis following administration of transfer factor. *Rev Inf Dis* 1980; 2: 611-673.
79. Jacob E, García J, Idoria C, y cols. Coccidioidomycosis. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Fac Cienc Med Córdoba* 1984; 42: 33-42.

80. Johnson S, Zimmermann C, Kerekes K. et al. Evaluation of the susceptibility of *Coccidioides immitis* to lufenuron, a chitin synthase inhibitor. *Med Mycol* 1998; 37: 441-444.
81. Tucker R, Denning D, Dupont B. Itraconazole therapy for chronic coccidioidal meningitis. *Ann Intern Med* 1990; 112: 102-112.
82. Tucker R, Denning D, Arathoon E, et al. Itraconazole therapy for nonmeningeal *Coccidioidomycosis*: clinical and laboratory observations. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 593-601.
83. Pérez J, Johnson R, Caldwell J, et al. Fluconazole therapy in coccidioidal meningitis maintained with intrathecal amphotericin B. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1665-1668.
84. Galgiani J, Catanzaro A, Cloud G, et al. Fluconazole therapy for coccidioidal meningitis. *Ann Int Med* 1993; 119: 28-35.
85. Graybill J. Treatment of *Coccidioidomycosis*. *Curr Top Med Mycol* 1994; 5: 151.
86. Amaya M, Salas J. *Coccidioidomycosis* cutánea. Informe de dos casos tratados con fluconazol y uno con itraconazol. *Dermatología Rev Mex* 1995; 39: 335-338.
87. Ayala G, Condarco B, Pérez J, et al. El fluconazol en la *Coccidioidomycosis* meníngea. *Rev Invest Clin* 1997; 49: 205-208.
88. Lavalle P, Súcil P, De Ovando F y cols. Itraconazole for deep mycoses: preliminary experience in Mexico. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 64-70.
89. Jackson M. Fluconazole in the treatment of chronic pulmonary and nonmeningeal disseminated *Coccidioidomycosis*. *Am J Med* 1995; 98: 249-256.
90. Aboudeh R, Shubitz L, Snyder S, et al. Resistance to *Coccidioides immitis* in mice after immunization with recombinant protein or a DNA vaccine of a proline-rich antigen. *Infec Immun* 1999; 67: 2935-2940.
91. Fernández D, De la Garza S, Cortés L. *Coccidioidomycosis* en Nuevo León. *Gac Med Méx* 1975; 5: 327-334.