



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**COCCIDIOIDOMICOSIS MENÍNGEA EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL
INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. NATALIA CONTRERAS NAVARRO.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**COCCIDIOIDOMICOSIS MENÍNGEA EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL
INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA.**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. NATALIA CONTRERAS NAVARRO

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2012



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**COCCIDIOIDOMICOSIS MENÍNGEA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE
SONORA.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DRA. NATALIA CONTRERAS NAVARRO.

Dra. Elba Vásquez Pizaña

Directora de Enseñanza y capacitación

Dr. Luis Antonio González Ramos

Director general del HIES-HIMES

Dr. Ramiro García Álvarez

Profesor Titular del Curso Universitario de Pediatría

Dr. Manuel Alberto Cano Rangel

Director de tesis

Dra. María de los Ángeles Durazo Arvizu

Asesor de Tesis

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2012

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme estar en este lugar, en este tiempo, vivir el presente; dejándome aprender por mis propios tropiezos dándome esperanza. Por darme la oportunidad de caer, levantarme, hacerme fuerte dejándome ver el camino que debo seguir.

A mis padres quienes me forjaron, enseñaron y dedicaron su vida y tiempo para que yo pudiera superarme enseñándome los valores de la vida con su dedicación y empeño, grandes ejemplos a seguir.

A mi esposo Luis, quien me ha apoyado en toda esta travesía dándome consuelo y ánimo, en momentos difíciles por no dejar de creer en mí. Por siempre estar a mi lado incondicionalmente.

Al Dr. Luis Antonio González Ramos y Dra. Elba Vázquez quienes me han apoyado en lo profesional y personal en mi desarrollo como pediatra. Por su gran ímpetu y energía, y por su integridad como personas.

A la Dra. María de los Ángeles Durazo Arvizu, Dr. Roberto Dorame Castillo y Dr. Manuel Alberto Cano Rangel quienes me instruyeron; por ser un apoyo, por confiar, por empujarnos a ser grandes y creer en nosotros.

A mi alma mater Hospital Infantil del Estado de Sonora, a todas sus enseñanzas y a todo momento de felicidad que pase al ver sonreír y al recibir un abrazo de agradecimiento de un pacientito por su más sincero detalle de afecto y agradecimiento, por recordarme porque estoy aquí.

INDICE

	Pag
INTRODUCCION	1
RESUMEN	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
MARCO TEORICO	6
OBJETIVOS	16
JUSTIFICACION	17
ALCANCES Y LIMITACIONES	19
MATERIAL Y METODOS	20
RESULTADOS	22
ANALISIS	32
DISCUSION	34
CONCLUSIONES	36
RECOMENDACIONES	37
BIBLIOGRAFIA	38

INTRODUCCION

La coccidioidomicosis es una micosis profunda, endémica en ciertas áreas del continente Americano, conocida como reumatismo del desierto ó fiebre del valle.¹

Es producida por un hongo dimórfico, *Coccidioides* spp, del cual hay dos especies: *C. immitis* confinada al sur de California y probablemente la región fronteriza con Tijuana, Baja California, y la especie *C. posadasii*, fuera de esta área, ambas con fenotipo idéntico pero con algunas diferencias genotípicas, que no representan diferencias clínicas o de respuesta al tratamiento.²

Este hongo se caracteriza por presentarse con una forma miceliar o saprofítica, este habitualmente se encuentra en los 20 cm superficiales de la tierra y de ahí se desprende la forma infectante conocida como artrospora o artroconidia y se reconoce además una forma parasitaria la cual ocurre en los tejidos del huésped y son caracterizados por las estructuras conocidas como esférulas y/o endosporas, sin embargo en el huésped también se pueden encontrar formas miceliales, las cuales se encuentran en la pared de cavernas pulmonares y aditamentos de derivación ventriculoperitoneal.³

La infección primaria comúnmente involucra pulmones al inhalar la forma infectante, pudiendo también presentarse como una infección cutánea primaria cuando la vía de entrada es la piel. La diseminación de la presentación pulmonar es menos de 1% de los casos. La enfermedad extrapulmonar involucra piel, el sistema nervioso central, los huesos y las articulaciones, ganglios linfáticos y tiene capacidad de infectar cualquier órgano o tejido.⁴

La infección diseminada al sistema nervioso central es la manifestación más seria de la coccidioidomicosis, y su evolución es fatal si no es tratada. Se manifiesta por cefalea,

vómitos, letargia fiebre y alteraciones del estado de conciencia que aparecen semanas a meses después de una infección respiratoria febril. El 30 al 50% de los casos de coccidioidomicosis meníngea desarrollara hidrocefalia, requiriendo derivación ventriculoperitoneal. Otras complicaciones son abscesos, hemorragias e infartos cerebrales.⁵

El diagnóstico definitivo de la coccidioidomicosis se basa en la identificación histológica de las esférulas, la mejor tinción es de metamina plata, o el aislamiento del hongo en cultivo en medio de Agar Sabouraud y/o micocel confirma la coccidioidomicosis meníngea.⁶ Es importante conocer la gran variedad de manifestaciones clínicas, los factores de riesgo asociados con el pronóstico depende del reconocimiento y tratamiento de la enfermedad.⁷ Antes de los avances en nuevas estrategias de tratamiento, la muerte ocurría la muerte en meses.⁶

El Objetivo de este estudio es establecer las características clínico-epidemiológicas de la coccidioidomicosis meníngea en pacientes del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

RESUMEN

INTRODUCCION: La coccidioidomicosis es una micosis endémica en el noroeste del país, siendo la presentación meníngea de alta mortalidad si no es tratada. Por lo que se hablará de las características clínico-epidemiológicas de esta enfermedad.

OBJETIVOS: Describir las características clínico-epidemiológicas de la coccidioidomicosis meníngea en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

MATERIAL Y METODOS: Se trata de un estudio transversal y descriptivo; se basa en la revisión de expedientes clínicos, radiológicos e histopatológicos de los pacientes con diagnóstico de Coccidioidomicosis meníngea en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de coccidioidomicosis meníngea, tomando como base las manifestaciones clínicas, alteraciones en LCR, identificación del hongo por diferentes métodos, así como los títulos de anticuerpos Fijadores de Complemento en LCR. Este estudio comprendió de enero 1978 al diciembre del 2011.

RESULTADOS: Se evaluaron 19 de los casos de coccidioidomicosis meníngea, donde no se encontró predominio de sexo, la edad al diagnóstico se concentró en menores de 14 años, con predominando la residencia en el norte de Sonora. Predominaron la hidrocefalia, vómitos, fiebre y cefalea, náuseas, rigidez de nuca, en menor proporción convulsiones y síntomas respiratorios así como afección de pares craneales. Se encontró coccidioidina positiva en 5 (26.3%), cultivo positivo en 4 (21%) y biopsia positiva a esférulas 2 (10.5%). Se encontró anticuerpos séricos IgM positivos 11 (57.8%), y anticuerpos IgG en LCR positivos 15 (78.9%). Se realizó biopsia en 2 pacientes con resultado positivo para esférulas. Se encontró citoquímico

de líquido cefalorraquídeo (LCR) al ingreso celularidad aumentada, hipogluorraquia y proteinorraquia. El hallazgo principal en la tomografía axial de cráneo fue hidrocefalia. La mayoría de los pacientes requirió de válvula de derivación ventriculoperitoneal en cuanto al manejo quirúrgico. El tratamiento farmacológico fue a base de fluconazol, anfotericina B o la combinación de ambos, con mortalidad de 6 (31.5%), dos pacientes de los cuales fallecieron a consecuencia de choque séptico.

CONCLUSIONES:La coccidioidomicosis es endémica del norte de Sonora y del país requiere mayor auge en cuanto al seguimiento por la alta mortalidad que tiene sin tratamiento. Se debe de sospechar infección meníngea con la triada de hidrocefalia, vómito y cefalea en áreas endémicas, así como realizarles una tomografía axial computarizada. La prueba diagnóstica para meningitis coccidioidal, se basa en la presencia de anticuerpos fijadores de complemento en líquido cefalorraquídeo. Debe de protocolizarse el tratamiento de la coccidioidomicosis para evitar recidivas y establecer el tratamiento con fluconazol de por vida.

PALABRAS CLAVE: Coccidioidomicosis meníngea, fijación del complemento

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La coccidioidomicosis meníngea es la forma más temida de diseminación y se encuentra en la mitad de las personas.⁶ La diseminación de la coccidioidomicosis es una complicación que sin tratamiento tiene una mortalidad de 100%.⁸

El diagnóstico temprano de meningitis por *Coccidioides* spp es fundamental ya que sin tratamiento 90% de los pacientes muere en los siguientes 12 meses.²

La coccidioidomicosis es una enfermedad endémica en el Estado de Sonora, sin embargo no es una patología de notificación obligatoria, por lo que no existe información sobre esta patología, por lo tanto es importante recabar la información clínica y epidemiológica para establecer los datos clínicos fundamentales para el diagnóstico, el comportamiento epidemiológico y tratamiento efectivo, su evolución y pronóstico.

MARCO TEORICO

Generalidades

Coccidioidomicosis, también conocida como fiebre del Valle de San Joaquín, es una micosis profunda endémica de los desiertos de América, ocasionada por el hongo ascomiceto *Coccidioides*.⁹

Descrita por primera vez en 1892 en Argentina por el Dr. Alejandro Posadas, la Coccidioidomicosis se reconoce como un problema de salud importante para los que viven o viajan a regiones endémicas. El género *Coccidioides* se subdivide en dos especies distintas, conocido como *C.immitis* y *C. posadassi*, aunque las diferencias entre los dos son clínicamente irrelevantes.⁵*Coccidioides immitis* es aislado en California, y *Coccidioides posadasii* es más común en áreas no californianas. Sin embargo existen reportes en donde las dos especies se encuentran en Arizona.⁶

La fase saprofítica de *Coccidioides* se encuentra en el suelo de regiones que tienen veranos calurosos y secos, pocas épocas heladas, y bajas precipitaciones anuales. Las esporas unicelulares conocidas como artroconidias viajan por el viento o por movilización de la tierra. Una vez inhaladas, o implantados percutáneamente, las artroconidias entran en la fase parasitaria, convirtiéndose en esférulas y producen cientos de endosporas. Cuando se rompe la esférula, se produce liberación de endosporas en los tejidos invadidos. Cada endospora es capaz de producir una esférula.⁵

La diseminación meníngea es la forma más temida de diseminación y puede encontrarse en casi 1% de los casos de enfermedad diseminada o extrapulmonar.² La mayoría de los casos de diseminación ocurre en semanas a meses después de la infección primaria.⁶

De los 100,000 casos reportados por año, casi el 60 % tienen una evolución subclínica. Del 5 al 10% de las infecciones resultan en secuelas pulmonares usualmente nódulos y cavidades periféricas.¹⁵ La meningitis por coccidioidomycosis ocurre por lo general tres semanas después de iniciada de la enfermedad pulmonar o bien después de la infección asintomática. La evolución natural de la meningitis antes de la introducción de la anfotericina B en 1957, era hacia la muerte a los 2 años en casi el 100% de los casos.

Epidemiología de la Coccidioidomycosis en México

En el año 2000 se estimó que en Estados Unidos la enfermedad afectaba anualmente a más de 100,000 personas y el número de casos registrados ha ido incrementándose a lo largo del tiempo. La situación actual de la coccidioidomycosis en México se desconoce, pero existe evidencia de un incremento del número de casos registrados en California y Arizona, lugares que cuentan con un patrón bioclimática parecido a las regiones mexicanas descritas como endémicas para la coccidioidomycosis hace algunas décadas.⁹

De acuerdo a la Secretaria de Salud, la tasa de incidencia de la coccidioidomycosis en México entre 1988 y 1994 fue de 0.5 a 1.3 por 100,000 habitantes, con una media nacional de 0.8 por 100,000 habitantes, y las tasas de incidencia más elevadas para los Estado de Nuevo León (2.6 por 100,000 habitantes), Tamaulipas (2.1 por 100,000 habitantes), Chihuahua (1.8 por 100,000 habitantes), Baja California (1.2 por 100,000 habitantes), y Sonora (0.7 por 100,000 habitantes).⁹

Durante los años de 1990 a 1994, los grupos de edad más afectados fueron niños menores de 5 años y los adultos mayores de 45 años.⁹

Factores de Riesgo

Los factores de riesgo son actividades que exponen al sujeto a contacto con polvo contaminado, especialmente de áreas desérticas y zonas endémicas. Los arqueólogos son un grupo con riesgo, ya que al trabajar en campo perturban el medio ambiente y al aspirar el polvo de las excavaciones adquieren el hongo y la enfermedad. El personal militar es otro grupo en riesgo.

La enfermedad puede afectar individuos de cualquier edad, niños o ancianos en quienes el pronóstico es más desfavorable. Los varones son más susceptibles a la enfermedad.²

La coccidioidomycosis meníngea es poco frecuente en los pacientes menores de 20 años, sin una predisposición marcada a alguna década de la vida. Los varones representaron más de dos tercios de los casos. Se consideraba que los hispanos, los sujetos de raza negra y asiáticos son más susceptibles que los sajones, pudiendo deberse a aspectos ocupacionales fundamentalmente. Menos de la mitad de los pacientes (42%) tienen compromiso de la inmunidad mediada por células. El VIH / SIDA (15; 21%) y tratamiento con esteroides (10-14%) representaron la mayoría de los pacientes inmunocomprometidos. Otros factores de riesgo incluyen la insuficiencia hepática crónica, linfadenopatías malignas, y falla renal en etapa terminal.⁷

Los enfermos con padecimientos que afectan la capacidad de respuesta inmunitaria celular, que aun con un inóculo mínimo fácilmente tienen la enfermedad, y el sistema de defensa será rebasado por la capacidad invasora del hongo. Por tanto, los pacientes con infección por el

virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los diabéticos, los sometidos a trasplante y los que reciben tratamiento con inmunosupresores, los que padecen neoplasias están expuestos a padecer la enfermedad crónica o diseminada.²

Patogenia

La diseminación linfática y linfohematógena puede ocurrir a cualquier parte. La meningitis es la más temida y se encuentra en la mitad de los individuos con enfermedad diseminada.⁶

Los micelios tienen morfología tubular, cuando maduran se fragmentan formando artroconidias, siendo esta la forma infectante del hongo. Estas esporas se desprenden al moverse la tierra seca, o bien, se desplazan con las corrientes de aire, hasta llegar a otro sitio en el suelo (ciclo saprobiótico); sin embargo, también pueden ser inhaladas por los animales o el hombre. Dentro de los alveolos, el microorganismo induce una respuesta inflamatoria aguda y se desarrolla formando una esférula (30-80 μm) de pared gruesa y birrefringente, que contiene en su interior endosporas (1-5 μm). Una esférula madura puede contener hasta 800 endosporas y cuando se liberan, las endosporas quedan libres y cada una de ellas tiene la capacidad de formar una nueva esférula (ciclo parasitario-tisular). Cuando las esférulas presentes en los exudados o en los restos de los animales muertos regresan al suelo, la endospora forma una yema alargada que se transforma en túbulos, continuando así, un nuevo ciclo saprobiótico.⁴

La respuesta inmune inicial es la respuesta transitoria de leucocitos polimorfonucleares directa a las artroconidias. Mientras se desarrollan las esférulas, la respuesta inflamatoria se convierte en mononuclear y persiste a través del curso de la infección.¹⁰

La infección primaria es pulmonar y asintomática en 60% de los individuos. El otro 40% desarrollan síntomas moderados parecidos a influenza de 1 a 3 semanas después de la exposición. El riesgo de diseminación del foco primario pulmonar es de 0.5% en la población sana, y 30% en pacientes con SIDA. Un tercio de la diseminación afecta el sistema nervioso central. La infección del sistema nervioso ocurre después de meses iniciada la infección pulmonar.¹⁰

Cuadro Clínico

La afección al sistema nervioso central ocurre en 30 a 50% de los casos con enfermedad diseminada. La meningoencefalitis por *Coccidioides* spp es clínicamente semejante a la tuberculosa: evolución crónica, líquido cefalorraquídeo con aspecto de agua de roca y baja glucosa; afección de núcleos basales y tendencia a obstruir la circulación del LCR conduciendo a hidrocefalia. El paciente puede referir como único síntoma cefalea; generalmente sin irritación meníngea.²

La aparición de signos clínicos de meningitis coccidioidal suele tener una evolución subaguda. Los síntomas más comunes incluyen cefalea, náuseas, vómitos, alteración del estado mental, rigidez de nuca y, en ocasiones, neuropatías craneales. Estos síntomas varían de acuerdo a las zonas afectadas y de acuerdo a la extensión del daño del parénquima. En ocasiones, los abscesos cerebrales pueden complicar el proceso.¹¹

Diagnóstico

La meningitis es una complicación de infección por *Coccidioides* spp que pone en riesgo la vida.¹³ Se manifiesta más frecuentemente como una infección pulmonar limitada y benigna. En menos del 1% de las formas diseminada puede alcanzar el SNC, el líquido

cefalorraquídeo(LCR) mostrará elhongo o BAAR, reacción en cadena polimerasa en el caso de tuberculosis meníngea, incluyendo la leucocitosis agranulocítica, un elevado recuento de proteínas y un bajo nivel de glucosa.¹²

Las personas con niveles bajos de inmunidad celular tienen un riesgo incrementado para coccidioidomicosis diseminada, incluyendo la presentaciónmeníngea. Los factores de riesgo más comunes fueron VIH/SIDA, y tratamiento con esteroides.⁷

Al tiempo del diagnóstico se encontró anormalidades en el LCR. La glucosa en el líquido cefalorraquídeo estaba baja en 69% y las proteínas altas, pero ocasionalmente se encontraban normales.⁷

Respecto a la medición de anticuerpos, 50% de 46 pacientes tenían al momento de la presentación anticuerpos fijadores de complemento positivos contra coccidioidomicosis en el líquido cefalorraquídeo, desarrollando41% de cultivos positivos.⁷

Las pruebas de intradermorreacción a la coccidioidina, se lee a las 48 horas y se considera positiva cuando existe una zona de induración mayor de 5 mm o más.⁴

Se utilizan dos tipos de antígenos obtenidos de *Coccidioides immitis* para demostrar contacto previo con este agente.¹³

a) Coccidioidina: polisacárido obtenido de la fase micelial (fase saprófita).

b) Esferulina: constituida por la pared de las esférulas (fase parasitaria). Se utiliza para estudios epidemiológicos aunque ha demostrado ser más sensible que la anterior.⁸

Se vuelve positiva de una a tres semanas de iniciado el cuadro clínico y perdura hasta por 15 años.¹³

La intradermorreacción a coccidioidina no es útil para el diagnóstico de enfermedad activa, se aplica con fines pronósticos, ya que si es positiva y se correlaciona con una adecuada respuesta celular.¹³

La prueba de precipitación en tubo se hace positiva en las primeras semanas de la infección y se negativiza a los cuatro meses, con presencia de anticuerpos de la clase IgM. Esta prueba es muy específica y las reacciones cruzadas son excepcionales. La prueba de fijación del complemento aparece en el plazo de dos o tres meses en 90% de los pacientes sintomáticos, y generalmente, los títulos decaen a los seis u ocho meses y por sí sola es diagnóstica de coccidioidomicosis meníngea cuando es desarrollada en LCR. Se recomienda efectuar una batería combinada de seropuebas seriadas, con el objeto de tener una interpretación más precisa de los resultados serológicos.⁴

El estándar de oro diagnóstico es el obtener y demostrar el hongo en una biopsia de tejido para estudio histopatológico y/o aislarlo en medio de cultivo.

Los hallazgos más importantes en cuanto a las anomalías neuroradiológicas para pacientes con meningitis por coccidioidomicosis son la hidrocefalia, la meningitis basilar y el infarto cerebral.¹⁴ Los estudios de imagen revelan hidrocefalia en 30 a 50% de los pacientes en el curso de la enfermedad.⁶ La Resonancia magnética ayuda más a identificar y evaluar aracnoiditis espinal.⁶

El diagnóstico diferencial debe incluir tuberculosis, histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, cromoblastomicosis, leishmaniasis y los micetomas.⁴

Tratamiento

El tratamiento para la coccidioidiomycosis meníngea es un reto hasta para clínicos con experiencia. El tratamiento de la coccidioidiomycosis meníngea comenzó hace 50 años cuando William Winn le administró a un paciente anfotericina B intratecal. Se convirtió en el tratamiento estándar de oro por más de 50 años.⁶

Se dio un giro en el paradigma del tratamiento con el estudio de Galgiani y cols. Con fluconazol. Este estudio sugiere que la terapia con fluconazol a una dosis de 400mg al día se compara favorablemente con los resultados de anfotericina B.⁶ Actualmente se ha referido que el tratamiento con azoles (fluconazol) debe ser de por vida.²

El voriconazol fue usado en dos casos publicados de falla al tratamiento. Voriconazol se asocia a toxicidad, incluyendo anomalías transitorias en la visión.⁶

Los antimicóticos azoles han cambiado el panorama ya que ofrecen la ventaja de administración oral y mejor tolerancia y menos toxicidad. Sin embargo, tanto el ketoconazol como el itraconazol tienen inconvenientes como intolerancia, efectos adversos y de poca penetración al SNC.⁸

Actualmente es preferido el tratamiento con fluconazol oral. La dosis reportada en ensayos clínicos es de 400 mg/día. Algunos médicos empiezan con dosis de 800 a 1000mg/día de fluconazol. Las dosis de itraconazol van de 400 a 600 mg/día se han reportado que son igualmente efectivas al compararse con el fluconazol. Los pacientes que responden al tratamiento con azoles deben de continuar con este tratamiento indefinidamente.¹⁵

Los pacientes que no responden a fluconazol o itraconazol son candidatos a tratamiento con anfotericina B intratecal con o sin continuación del tratamiento con azoles. La dosis de anfotericina B intratecal va desde 0.01 a 1.5 mg, se administra en intervalos diarios o por semana, empezando de una dosis baja incrementándola hasta que aparezca intolerancia del paciente.¹⁵

La hidrocefalia casi siempre requiere de una derivación para descompresión. La hidrocefalia se puede desarrollar sin importar que tratamiento se esté llevando.¹⁵

PREGUNTA

¿Cuál es el comportamiento clínico y las características epidemiológicas de la coccidioidomicosis meníngea?

OBJETIVOS

Objetivo General

Conocer las características Clínico-epidemiológicas de los pacientes con Coccidioidomicosis meníngea atendidos en el HIES.

Objetivo Específicos

1. Investigar la evolución de los pacientes con infección meníngea por *Coccidioides* spp atendidos en nuestro hospital.
2. Definir la prevalencia de la coccidioidomicosis meníngea.
3. Conocer cuales fueron los exámenes de laboratorio y gabinete determinantes para el diagnóstico.
4. Establecer la comorbilidad de la coccidioidomicosis meníngea.
5. Conocer la mortalidad de esta enfermedad.

JUSTIFICACION

En México y particularmente en Sonora, el reporte de coccidioidomicosis no es obligatorio, por lo tanto desconocemos las características clínico epidemiológicas de esta patología.

La coccidioidomicosis meníngea es una complicación secundaria de una diseminación pulmonar. Dada las características geográficas, climáticas, pluviales semejantes al estado de Arizona en EEUU, se espera una alta incidencia y prevalencia de esta enfermedad en nuestro estado similar al vecino del norte, por lo que resulta importante revisar la experiencia regional en Coccidioidomicosis meníngea y observar el comportamiento de esta patología, su diagnóstico y tratamiento. Conociendo las características clínicas y epidemiológicas de esta entidad, podemos destacar un cuadro clínico específico que nos permita sospechar de esta patología y establecer diagnóstico diferencial con tuberculosis y tratar el cuadro reduciendo la mortalidad.

MOTIVACION

La inquietud por Coccidioidomicosis nació por que Sonora se encuentra incluida en una de las áreas de mayor endemicidad de México, siendo una enfermedad de importancia regional, y además curso la residencia en un hospital de concentración de la región Noroeste, donde observo frecuente casos de Coccidioidomicosis en sus diferentes presentaciones clínicas. Por lo que consideramos importante desarrollar un conocimiento propio, nacido de la experiencia que se tiene en el tratamiento de este tipo de pacientes, estrategias para reconocer tempranamente la enfermedad, y este conocimiento nos permita poder brindarle una mejor atención a los pacientes que reclaman atención en nuestros unidades hospitalarias y de primer nivel. Además que no existe publicaciones que incluyan un volumen considerables de pacientes en nuestro país.

Es importante para mí conocer esta micosis, tratarla a tiempo, por la alta mortalidad sin tratamiento, para poder ofrecer a los pacientes tratamiento y evitar secuelas.

ALCANCES Y LIMITACIONES

Casos presentados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora con antecedente de Coccidioidomicosis Meníngea.

Como limitaciones puedo mencionar que no se encontraron todos los expedientes con diagnostico de coccidioidomicosis Meníngea ni todos los expedientes radiológicos.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio transversal y descriptivo; basado en la revisión de expedientes clínicos, radiológicos e histopatológicos.

Criterios de Inclusión

- Pacientes diagnosticados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora para coccidioidomicosis meníngea.
- Edades comprendidas 0 a 18 años.

Criterios de Exclusión

- Pacientes quienes no contaron con diagnóstico de coccidioidomicosis Meníngea.
- Expedientes clínicos incompletos.

Variables:

Género

Síntomas al diagnóstico: cefalea, náuseas y vómitos, estado mental, fiebre, síntomas neurológicos, rigidez de nuca, convulsiones, hiponatremia, pérdida de peso

Hallazgos de laboratorio: coccidioidina, precipitinas y fijación del complemento sérico y en líquido cefalorraquídeo, cultivo de hongo, frotis de líquido cefalorraquídeo, características del líquido cefalorraquídeo, biopsia.

Hallazgos radiológicos: placa de tórax, tomografía y resonancia magnética

Complicaciones: hidrocefalia, infarto cerebral

Tratamiento quirúrgico: derivación válvula ventriculoperitoneal, revisión de válvula

Tratamiento: fluconazol, anfotericina B

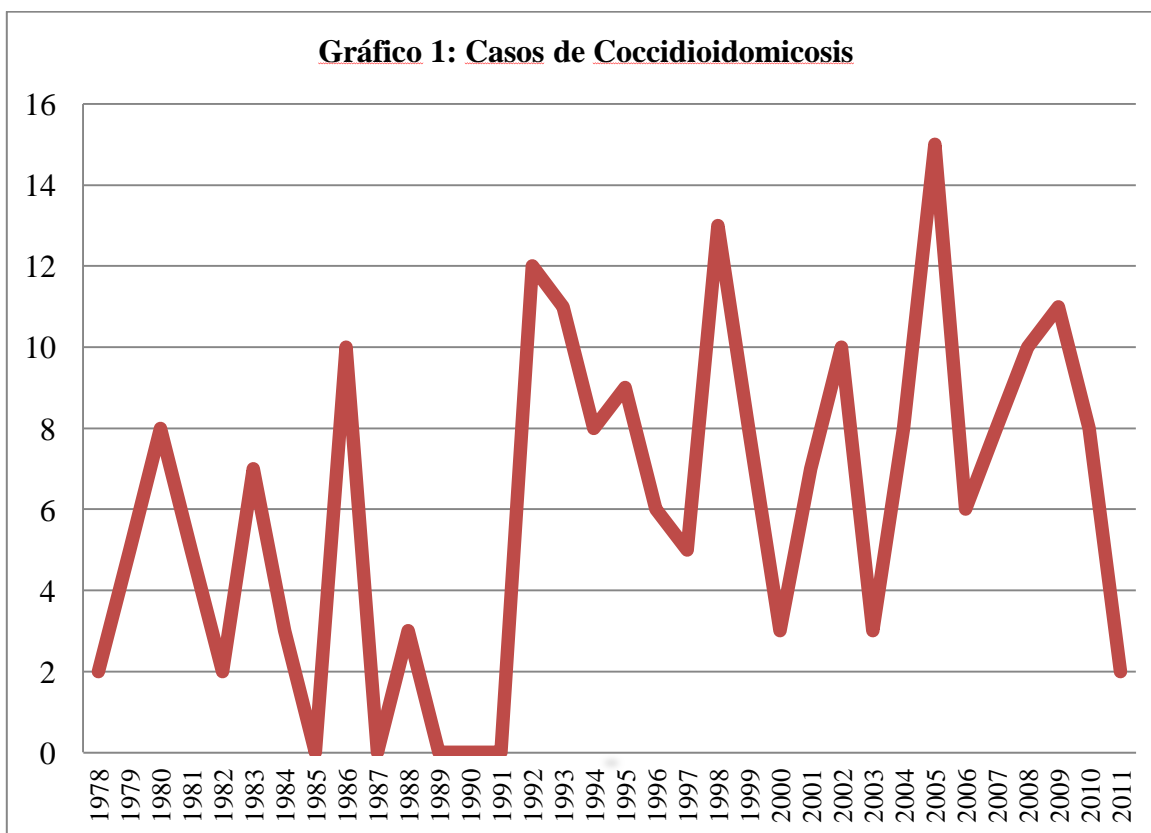
Mortalidad

RESULTADOS

Se analizaron los expedientes con la clave CIE B384 y B389, la primera correspondiente a coccidioidomicosis meníngea y la siguiente a coccidioidomicosis no especificada en búsqueda de diagnóstico de coccidioidomicosis meníngea. El periodo analizado fue el comprendido desde la fundación del Hospital Infantil del Estado de Sonora en 1978 hasta 2011.

Del 100% (208) expedientes con diagnóstico de coccidioidomicosis, 13.4% (28) se clasificó como coccidioidomicosis meníngea, se evaluó el 69.8%(19) de estos casos ya que no se encontraron el 100% de los expedientes en el Archivo Clínico. En el Grafico 1 se menciona los casos por año de coccidioidomicosis en el HIES.

Gráfico 1: Casos por año coccidioomicosis HIES



Fuente: Archivo clínico del HIES

En cuanto a las características sociodemográficas ver (Cuadro 1), podemos mencionar que no hubo un predominio en cuanto al sexo de los pacientes, 10 (52.6%) fueron masculinos y 9 (47.3%) femeninos. La edad al diagnóstico se concentra entre el año y los cuatro años y entre los 5 y los 14 años, ambos grupos con 9 (47.3%) cada uno y solo un caso registrado menor de 1 año.

Respecto al municipio de residencia durante el último año de los pacientes en orden de frecuencia fue Hermosillo 8 (42.1%), Caborca 4 (21.0%), Obregón 2 (10.5%) y Altar, Navojoa, San Luis Río Colorado Etchojoa con un caso cada uno.

Más de la mitad 11 (57.8%) Habitan en medio rural, 18 (94.7%) pertenecen al nivel socioeconómico bajo. Se identifica que 15.7% se asociaban además a desnutrición,

correspondiendo 10.5% a una desnutrición de segundo grado y 5.2% de primer grado según la Clasificación de Gómez.

Cuadro 1: Características socio-demográficas de pacientes con Coccidioidomicosis Meníngea (n=19)

Grupos de Edad	No.	Porcentaje
Menor de 1 año	1	5.2
1-4 años	9	47.3
5-14 años	9	47.3
Mayor de 15 años	0	0
Genero		
Femenino	9	47.3
Masculino	10	52.6
Municipio de residencia en el último año		
Hermosillo	8	42.7
Altar, Navojoa, San Luis Rio Colorado, Etchojoa, Bahía de Kino con un caso cada uno	5	52.3
Caborca	4	21.0
Obregón	2	10.5
Nivel Socioeconómico		
Bajo	18	94.7

Fuente: Archivo clínico del HIES

Se evaluaron además las siguientes variables clínicas ver (Cuadro 2): cefalea, náuseas, vómitos, fiebre, pérdida de peso, rigidez de nuca, convulsiones, afección de los pares craneales, hidrocefalia, si cursaban con síntomas respiratorios. Predominaron la hidrocefalia 89.4%, vómitos 84.2%, fiebre y cefalea 73.6%, náuseas 63.1%, rigidez de nuca en 47.3%, en menor proporción convulsiones y síntomas respiratorios en 31.5% y afección de pares craneales 21% (4 pacientes afectados, el primero de ellos con afección del 3er par, en segundo 6to par, el tercero el 7mo, 9no, 10vo, 11vo y 12vo par y el cuarto el 7mo par), ninguno presento pérdida de peso.

El tiempo de evolución previa al diagnóstico fue en promedio de 3.8 meses.

Cuadro 2: Características Clínicas

Características Clínicas Neurológicas	No.	Porcentaje
Hidrocefalia	17	89.4
Cefalea	14	73.6
Rigidez de Nuca	9	47.3
Convulsiones	6	31.5
Afección de Pares Craneales	4	21
Características Clínicas Sistémicas		
Vómito	16	84.2
Fiebre	14	73.6
Nauseas	12	63.1
Desnutrición	6	31.5

Fuente: Archivo clínico del HIES

En cuanto al diagnóstico, se encontró solo en 5 (26.3%) la intradermorreacción a la coccidioidina positiva, desarrollaron cultivo positivo en 4 (21%), identificación del hongo en tejido 2 (10.5%). El diagnóstico se apoyó también en los títulos de anticuerpos con medición de anticuerpos precipitantes y fijadores de complemento (FC) séricos además de anticuerpos FC en líquido cefalorraquídeo con los siguientes resultados: Los anticuerpos séricos IgM se encontraron positivos 11 (57.8%) pacientes, y en líquido cefalorraquídeo FC positivos 15 (78.9%). En 14 pacientes se le realizó frotis de centrifugado de líquido cefalorraquídeo el cual fue negativo para el 100% en búsqueda de esférulas, y solo se reportando proceso inflamatorio. La búsqueda de esférulas en tejido se encontró positiva en dos pacientes; 1 en pared de quiste interventricular y el otro en biopsia de aracnoides basal. Los hallazgos del citoquímico de LCR al ingreso, demostró pleocitosis aumentada en promedio 185 células rango

de 2 a 540, hipoglucorraquia en promedio de 37.4 mg/dL y proteinorraquia de 160.3 mg/dL rango de 15 a 570 mg/dl como principales hallazgos, los cuales se muestran en el Cuadro 3.

Cuadro 3: Características del Líquido Cefalorraquídeo al Ingreso

	Aspecto	Células	PMN	MN	Proteínas	Glucosa	Gram	Coagulación
1	Xantocrómico	2	-	-	382	43	Negativo	Negativo
2	Claro	295	85	15	578	18	Negativo	Negativo
3	Xantocrómico	340	20	80	100	31	Negativo	-
4	Claro	250	95	5	51	32	Negativo	Negativo
5	Claro	6	-	-	15	38	Negativo	Negativo
6	Turbio	280	60	40	60	31	Negativo	-
7	Turbio	360	60	40	71	20	Negativo	Negativo
8	Xantocrómico	2	-	-	382.5	43	Negativo	Negativo
9	Claro	400	90	10	233	22	Negativo	-
10	Claro	3	-	-	90	24	Negativo	Negativo
11	Turbio	415	40	20	90	20	Negativo	Negativo
12	Turbio	540	60	40	138	6	Negativo	Negativo
13	Claro	21	60	40	111	32	Negativo	Negativo
14	Claro	91	12	88	38	36	Negativo	Negativo
15	Turbio	132	90	10	269	8	Negativo	Negativo
16	Claro	2	-	-	20	47	Negativo	Negativo
17	Claro	20	-	-	100	200	-	-
18	Turbio	125	8	92	128	30	Negativo	-
19	Claro	240	27	68	190	30	Negativo	-

Fuente: Archivo clínico del HIES

En el cuadro 4 se muestra los resultados de los anticuerpos séricos y en el Cuadro 5 los resultados de anticuerpos fijadores de complemento en LCR.

Cuadro 4: Evaluación de los Anticuerpos Séricos

	Inicial		Final	
	IgM	IgG	IgM	IgG
1	-	-	-	-
2	Positivo	1:32	-	-
3	65u/ml	80 u/ml	-	-
4	-	-	-	-
5	Negativo	1:32	Positivo	<1:2
6	Positivo	1:2	Negativo	<1:2
7	-	-	-	-
8	Positivo	1:16	Negativo	<1:2
9	Positivo	1:32	Positivo	1:8
10	Positivo	1:32	Positivo	1:256
11	Positivo	1:16	-	-
12	Positivo	1:2	-	<1:2
13	Positivo	1:32	-	-
14	Positivo	1:64	-	-
15	-	-	-	-
16	Negativo	1:16	-	-
17	0.123	1.087	-	-
18	Negativo	1:2	-	-
19	-		Negativo	Negativo

Fuente: Archivo clínico del HIES

Cuadro 5: Evaluación de los Anticuerpos Fijadores de Complemento en Líquido Cefalorraquídeo

	Inicial IgG	Final IgG
1	1:128	1:8
2	-	-
3	1:512	-
4	90.5 u/ml	<2
5	107 u/ml	2
6	1:16	<1:2
7	1:64	1:8
8	1:16	<1:1
9	1:4	<1:1
10	1:57	1:4
11	1:8	<1:2
12	1:63	<1:2
13	1:16	-
14	1:64	1:64
15	1:32	-
16	Negativo	-
17	0.875	-
18	Negativo	-
19	1:2	Negativo

Fuente: Archivo clínico del HIES

Respecto a los exámenes radiológicos, se le realizaron fue; tomografía a 18 (94.7%) de los pacientes. Hidrocefalia, e hidrocefalia más aracnoiditis fue el descubrimiento más importante en 17 y 3 pacientes respectivamente. La resonancia magnética nuclear se realizó solo en 4 pacientes mostrando proceso inflamatorio e hidrocefalia en 2 casos cada uno.

Radiografía de tórax: en 6 pacientes que corresponde al 31.5% fue normal este estudio, en 2 pacientes se sospechó la presencia de adenopatías peribronquiales, como lo muestra en (cuadro 6).

Se resume los hallazgos radiológicos en el Cuadro 6.

Cuadro 6: Características Radiológicas de los pacientes con Meningitis Coccidioidal

Estudio	Descripción	No.	Porcentaje
TAC	Hidrocefalia	17	89.4
	Hidrocefalia y aracnoiditis	3	15.7
	Aracnoiditis basal	1	5.2
	Granuloma	1	5.2
	Hidrocefalia y granuloma	1	5.2
	Proceso inflamatorio de meninges	1	5.2
	No se encontró reporte	1	5.2
RM	Cerebelitis derecha y aumento de captación en tálamo	1	5.2
	Proceso inflamatorio e hidrocefalia	1	5.2
	Dilatación ventricular	1	5.2
	Proceso Inflamatorio	1	5.2
	No se realizó	15	78.9
Radiografía de Tórax	Normal	6	31.5
	Miliar	1	5.2
	Empastamiento parahiliar	1	5.2
	Empastamiento parahiliar y adenopatías peribronquiales	1	5.2
	Infiltrado micronodular e intersticial más adenopatías peribronquiales	1	5.2
	Infiltrado intersticial y sobredistensión pulmonar	1	5.2
	Infiltrado intersticial y cisuritis	1	5.2

Infiltrado micronodular e intersticial	1	5.2
Micronodular difuso	1	5.2
No se realizó	2	10.5

Fuente: Archivo clínico del HIES

En cuanto al tratamiento médico 2 pacientes se les administró anfotericina intratecal por medio del reservorio de Ommaya.

El en caso del tratamiento quirúrgico 17 pacientes (89.4%) requirieron de válvula de derivación ventrículo-peritoneal, y 15 (78.9%) revisión de la misma por disfunción.

Tratamiento farmacológico:

Los pacientes se trataron a base de anfotericina B, fluconazol o la combinación de ambos. En dos de los primeros pacientes se usó la terapia de anfotericina intratecal a través del reservorio de Ommaya. La dosis usada de anfotericina intratecal vario de 0.025mg a 0.5mg, la administración de anfotericina intravenosa se inicia a 0.1mg/kg/día, con incrementos de 0.1 mg/kg hasta alcanzar una dosis promedio de 1mg/kg/día, y dosis intraventricular de 0.025mg a 0.1 mg.

Cuando se administraba fluconazol, se establecían dosis de 6mg/kg/día, ver cuadro 7.

Der los 19 pacientes, 6 (31.5%) fallecieron, los restantes 13 pacientes 10 de ellos no llevaron su seguimiento en nuestra institución, ya que cuando estaban estables se trasladaron a otra institución para continuar el tratamiento (Tucson Medical Center, IMSS, y HGE). Los tres restantes se encuentra con seguimiento y tratamiento con fluconazol y los otros 2 continuaban

asintomáticos y con tratamiento con fluconazol al momento de la última consulta y no regresaron, a ello se les indico tratamiento con fluconazol de por vida.

ANALISIS

La coccidioidomicosis meníngea es una enfermedad endémica que se presenta del Norte del país. La prevalencia de meningitis coccidioidal es de 2.6 casos por cada 10,000 egresos hospitalarios. No hubo predominio en cuanto al género afectado, según la literatura hay un predominio en el sexo masculino que se relaciona con la ocupación. Se puede presentar en cualquier grupo etario, en este caso hablamos de niños donde la frecuencia predomino entre 1 y 14 años.

Según la encuesta por intradermorreacción del Dr. González Ochoa (finales de los 60's). La coccidioidina aumenta su reactividad de norte a sur y del Océano pacífico al atlántico, por lo tanto en el Estado de Sonora con un estado inferimos existe gran subregistro (Castañón).²

En cuanto a la evolución clínica de la meningitis coccidioidal las características más comunes son cefalea, vómitos, nauseas, déficit neurológico e hidrocefalia. ⁶los resultados los cuales son semejantes a la expresión clínica encontrada en nuestros pacientes.

En una gran proporción de casos (6), no se encontraron hallazgos radiológico en tórax, solo en 5 pacientes, las imágenes radiológicas sugieren la posibilidad de coccidioidomicosis, entre ellos el infiltrado miliar, adenopatías peribronquiales, sobredistención pulmonar, y cisuritis. La evolución previa al diagnóstico fue en promedio de 3.8 meses, difiriendo de la literatura donde se establece el periodo de evolución con síntomas meníngeos es de 1 a 3 semanas.¹⁰ lo que infiere un bajo índice de sospecha del médico tratante.

Encontramos que el 94.7% de los pacientes fueron de nivel socioeconómico bajo, y 15.7% presentaron desnutrición como factores asociados, lo cual es esperado ya que este grupo de población habita invasiones y sus recursos económicos son deficientes.

Todos los pacientes fueron diagnosticados por medio de biopsia, Frotis positivo para esférulas o FC en LCR para coccidioidomicosis.

Se encontró como hallazgo en el LCR hipogluorraquia, proteinorraquia y celularidad aumentada en nuestros pacientes, que también concuerda con lo registrado en la literatura, además es muy semejante al proceso inflamatorio del SNC por *M. tuberculosis*.

Se menciona que títulos mayores de 1:32 FC se asocian a diseminación de la coccidioidomicosis.

DISCUSION

La meningitis coccidioidal es una patología poco frecuente, en la literatura se conoce poco respecto a la descripción pediátrica, en nuestro trabajo en 18 (94.7%) de individuos se encontraron entre el año y los 14 años, lo sugiere que nuestros pacientes adquieren la enfermedad a edades tempranas por exposición ambiental. Respecto al género no se encontró evidencia de predominio de sexo en nuestro trabajo, sin embargo la literatura muestra un ligero predominio en hombres.⁷

En cuanto al municipio de residencia, 19 pacientes corresponde a municipios incluidos en la parte baja del Sonoran Desert Life, y de estos la mayoría de estos municipios son del centro y norte del estado de Sonora, lo cual ya fue descrito por González Ochoa, quien describe que la reactividad incrementa de sur a norte y este al oeste.^{1,9,16} El nivel socioeconómico fue bajo en la mayoría de los pacientes, dado que la mayoría de estas familias viven en áreas menos urbanizadas, con escasos servicios públicos y exposición al polvo.

La expresión clínica presentada por nuestros pacientes la triada de hidrocefalia, vómito y cefalea, deben alertar al clínico sobre la sospecha clínica de meningitis coccidioidal, en áreas endémicas. La afección de pares craneales se presenta solamente en 4 pacientes. En relación al estado nutricional una tercera parte presentó desnutrición que influye en el desarrollo de la infección por la inmunosupresión que acompaña al paciente desnutrido, así también explica el bajo porcentaje de reactividad a la coccidioidina, asociado al grado de gravedad que presentan estos pacientes, este comportamiento también se presenta en meningitis tuberculosa. De estos 3 pacientes presentaron desnutrición severa y la respuesta a la intradermoreacción a la coccidioidina fue negativa, reflejando indirectamente una inmunidad celular tardía deficiente.

Los anticuerpos séricos FC en 9 pacientes presentaron títulos mayores de 1:16, lo que algunos autores asocian a diseminación extratorácica.¹⁶ En 16 de 19 pacientes se pudo corroborar títulos positivos FC en LCR, los cuales en se consideran criterio diagnóstico de meningitis coccidioidal.

Respecto al tratamiento la asociación de anfotericina más fluconazol es la que mostro la mejor evolución clínica. Los últimos años ya se administra fluconazol de por vida.

CONCLUSIONES

La hidrocefalia, vómito y cefalea debe considerarse como la triada que indique un alto índice de sospecha de meningitis coccidioidal en áreas endémicas.

Que Coccidioidomycosis se considera una enfermedad de reporte obligatorio en nuestro estado, ya que es una zona endémica de infección por *Coccidioides* spp.

Todos los pacientes con sospecha de meningitis coccidioidal deben realizarse estudios de imagen como Tomografía Axial Computada, ya que en una alta proporción de pacientes desarrollan hidrocefalia.

La presencia de anticuerpos Fijadores de Complemento en Líquido ceforraquídeo, debe considerarse una prueba diagnóstica para meningitis Coccidioidal, no así para Coccidioidomycosis no meníngea.

La terapia combinada con anfotericina IV asociada con fluconazol al inicio del tratamiento resultan en beneficio para el paciente, sin embargo deberá realizarse un estudio con diseño adecuado para evaluar esta posibilidad.

El tratamiento con fluconazol debe establecerse de por vida.

RECOMENDACIONES

- 1.- Dado que la coccidioidomicosis es una enfermedad de importancia regional, resulta de vital importancia tener información epidemiológica adecuada, por lo que las autoridades de salud en el Estado de Sonora la deben catalogar como una enfermedad de reporte obligatorio.
- 2.- Establecer la importancia de la caracterización clínica de la triada de hidrocefalia, vómito y cefalea, para diagnóstico temprano de meningitis coccidioidal.
- 3.- El diagnóstico es difícil en la edad pediátrica, y la posibilidad de aislar el hongo es escasa, por lo que deben medirse los anticuerpos FC en LCR como prueba diagnóstica.
- 4.- El tratamiento actual de meningitis coccidioidal es sin duda fluconazol, y este debe administrarse de por vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cano Rangel MA, Dorame Castillo R, Gómez Rivera N, Contreras Soto J. Coccidioidomicosis Diseminada con Afección de Nódulos Linfáticos: Experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (1983-2004). *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2006; 23(1): 10-14.
2. Moroyoqui Navarro LA, Figueroa Saucedo SR. Coccidioidomicosis. *Med Int Mex* 2008; 24 (2): 125-41.
3. Cano Rangel Manuel A, Álvarez Hernández G, Contreras Soto J, Dórame Castillo R, Peralta Valdez I. Coccidioidomicosis Diseminada con Afección Osteoarticular: Experiencia del Hospital Infantil del Estado de Sonora, 1979-2004. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2008; 25(2): 63-70.
4. Avilés Salas A, Quintero Cuadra Y, Cornejo Juárez P. Coccidioidomicosis extrapulmonar. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev. Chil. Infect* 2007; 24(5); 398-401.
5. Montenegro BL, Arnold JC. North American Dimorphic Fungal Infections in Children. *Pediatrics in Review*. 2010; 31: 40-48
<http://pedsinreview.aappublications.org/cgi/content/full/31/6/e40>
6. Johnson Royce H, Einstein Hans E. Coccidioidal Meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2006; 42: 103-7.
7. Kendra W. Drake, Rodney D. Adam. Coccidioidal meningitis and brain abscesses Analysis of 71 cases at a referral center. *Neurology*. 2009, 73: 1780-1786.
8. Ayala Gaytan JP, Condarco-Cortes BA, Perez Zuñudo JA, Moreno Cuevara P. El Fluconazol en la coccidioidomicosis meníngea. *Rev. Invest. Clin*. 1997, 49: 205-8.

9. Baptista Rosas R., RiquelmeMeritxell. Epidemiología de la coccidiomicosis en México. *Rev. Iberoam Micol.* 2007; 24: 100-105.
10. Davis LE, Porter BS. Central Nervous System *Coccidioides Immitis* Infections. *Current Treatment Options in Neurology* 2005. 7: 157-165.
11. Suresh JA, Jurczyk P, Brumble L. Successful Use of Combination Antifungal Therapy in the Treatment of *Coccidioides Meningitis*. *Journal of the national medical association.* 2006, 98: 940-942.
12. Shetter AG, Fisher DW, Flom RA. Computed Tomography in cases of coccidioidal meningitis with clinical correlation. *West J Med* 1985; 142:782-786
13. Rodríguez AM, Lizárraga GC, Jurado SCF. Intradermorreacciones en dermatología. *Dermatol Rev Mex* 2008; 52(4):160-74.
14. Arsura EL, Johnson R, Penrose J. Neuroimaging as a Guide to Predict Outcomes for Patients with Coccidioidal Meningitis. *Clinical Infectious Diseases.* 2005; 40: 625-7.
15. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson Royce H, Stevens A, Williams PL. Practice Guidelines for the Treatment of Coccidiomycosis. *Clinical Infectious Diseases.* 2000; 30: 368-61.
16. Laniado Laborín R. Coccidioidomycosis and other endemic mycoses in Mexico. *Rev Iberoam Micol* 2007; 24: 249-258