

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

***EXPERIENCIA CLINICA DE COCCIDIOIDOMICOSIS OSEA Y ARTICULAR
EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA (HIES). DE 1979-
2004***

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRIA

Presenta:

DR. IVAN PERLTA VALDEZ

Hermosillo, Sonora a septiembre 2007



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
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

***EXPERIENCIA CLINICA DE COCCIDIOIDOMICOSIS OSEA Y ARTICULAR
EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA (HIES). DE 1979-
2004***

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRÍA

Presenta:

DR. IVAN PERALTA VALDEZ

DR. RICARDO FRANCO HERNANDEZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN. HIES

DR. FILIBERTO PÉREZ DUARTE
DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL
INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

DR. RAMIRO GARCIA ALVAREZ
PROFESOR TITULAR CURSO
UNIVERSITARIO

ASESORES

DR. CANO RANGEL MANUEL ALBERTO
JEFE DEL SERVICIO DE
INFECTOLOGIA.

DR. GERARDO ÁLVAREZ HERNÁNDEZ
JEFE DE EPIDEMIOLOGÍA HIES

DR. DORAME CASTILLO ROBERTO
ADSCRITO DEL SERVICIO DE
INFECTOLOGIA HIES.

Hermsillo, Sonora a Septiembre 2007

Agradecimientos.

A mis padres y hermanos

Por el apoyo incondicional y el afecto brindado en cada una de mis pasos, por lo todo lo que me han dado y por permitirme luchar por las metas trazadas.

Un especial agradecimiento a Aide

Que me ha acompañado durante este tiempo brindándome su amor, apoyo y comprensión.

A mis asesores

Dr. Manuel Alberto Cano Rangel, Dr. Dórame Castillo Alberto, Dr. Gerardo Álvarez Hernández. Por la enseñanza y el apoyo brindado para la elaboración de esta tesis.

A mis compañeros

Por su amistad por la complicidad de luchar por una misma meta y por brindarme su apoyo y compañía.

A mis pacientes

Por que en ellos esta la enseñanza que fueron parte fundamental de mi formación como medico especialista.

RESUMEN

La coccidioidomicosis es una micosis profunda causada por un hongo dimórfico del género *Coccidioides*, con dos especies *Coccidioides immitis* y *posadasii*, es endémica exclusivamente del continente Americano, incluyendo la parte norte de México. Existen dos formas de presentación: enfermedad primaria pulmonar y diseminación; esta última ocurriendo en 1% de los casos, de los cuales la mitad corresponde a lesiones osteoarticulares.

Durante el periodo 1979-2004, 21 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. La edad de presentación de la coccidioidomicosis osteoarticular (COA) fue de 6.3 años, con ligero predominio de género masculino (n=12). La incidencia fue de 9.2/10,000 egresos hospitalarios. Los principales síntomas sistémicos al momento del diagnóstico fueron fiebre y artralgia, así como síntomas locales; dolor, aumento de volumen, calor y rubor. Los principales sitios de lesiones encontradas articulares fueron rodilla, codo y cadera, y en hueso fueron tibia, huesos de la mano, columna vertebral y cráneo, ocurriendo con mayor frecuencia las lesiones óseas puras en un 47.6% de los casos. Las imágenes radiológicas predominantes fueron las lesiones osteolíticas y el infiltrado parahiliar en las lesiones pulmonares. El tratamiento fue a base de debridamiento y legrado quirúrgico y uso de desoxicolato de anfotericina B en todos los casos, y en 16 de ellos se usaron azoles como terapia de continuación. Lo que proponemos es crear mejores estrategias para el conocimiento de las características clínicas y epidemiológicas de esta enfermedad para mejorar el registro de la incidencia de la coccidioidomicosis, particularmente de la osteoarticular, así como mejorar la oportunidad diagnóstica y la eficacia del tratamiento en el estado de Sonora.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
ANTECEDENTES.....	5
OBJETIVO.....	14
HIPOTESIS.....	15
JUSTIFICACION.....	16
MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFIA.....	35
ANEXOS.....	37

INTRODUCCIÓN.

La Coccidioidomicosis (fiebre del valle de San Joaquín) es una micosis profunda causada por un hongo dimórfico llamado *Coccidioides* variedad *immitis* y *posadasii*. El hongo se propaga en el suelo de las regiones semiáridas del suroeste de los Estados Unidos de Norte América, México, centro y Sudamérica. La Coccidioidomicosis es capaz de causar enfermedad pulmonar y/o diseminada en individuos previamente sanos. La enfermedad presenta un espectro clínico diverso que incluye una infección asintomática, enfermedad respiratoria primaria, generalmente tiende a la resolución espontánea, no progresiva, o en pocos casos evoluciona a enfermedad pulmonar crónica progresiva, y la diseminación extrapulmonar. En áreas endémicas de Estados Unidos se presentan de 25,000 y 100,000 casos nuevos cada año. Los Afroamericanos, Filipinos, e hispanos son mas susceptibles que desarrollen la enfermedad que los caucásicos ^{1,2}. La coccidioidomicosis se ha considerado una enfermedad reemergente en los últimos años debido al aumento dramático en el número de casos durante la última década. En Estados Unidos se observó una baja incidencia de casos antes de 90`s con menos de 500 casos reportados y posteriormente entre 1991 a 1994, el número de casos aumentó con mas de 4500 casos reportados, los brotes importantes ocurrieron en California, y resurgiendo durante los últimos años en Arizona. En Arizona en el 2001 se menciona aumentó de la incidencia en menores de 20 años más 121% ^{3,4}. Estos brotes se pueden asociar a el aumentó de población en zonas endémicas en personas sin exposición previa al hongo, así como factores climáticos ⁵, la progresión

de la epidemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), las terapias médicas inmunosupresoras como a quimioterapia para el cáncer y el trasplante de órganos nos conduce a reactivación de la coccidioidomicosis en algunos pacientes ⁶.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La coccidioidomicosis es una enfermedad que se conoce desde finales del siglo XVIII, endémica en el suroeste de los Estados Unidos y el norte de México. El estado de Sonora es considerado como zona endémica de Coccidioidomicosis desde el primer caso descrito por Madrid en 1948 ¹. La prevalencia de coccidioidomicosis en Sonora es de 9.7% para los pacientes pediátricos y en la población adulta es de 52.5%, como lo señala por García. Otros estudios realizados por Laborin en Tijuana encontró una prevalencia de 10% en menores de 17 años y para pacientes adultos de 14.2% ⁷.

La forma de presentación mas común de esta micosis es la asintomática pues aproximadamente 60% de las expresiones son corroborados por la presencia de una intradermorreacción positiva ⁸, el restante 40% de los pacientes tienen enfermedad sintomática, manifestado por enfermedad pulmonar primaria o benigna o extrapulmonar progresiva. Afortunadamente la mayoría de los pacientes con enfermedad primaria que se resuelven espontáneamente y conservan inmunidad de por vida a la reinfección exógena. La enfermedad crónica y diseminada se estima que ocurre en aproximadamente 5% de los individuos infectados ⁹.

Los sitios de presentación de infección extrapulmonar son la piel, ganglios linfáticos, huesos, articulaciones y sistema nervioso central. La incidencia de Coccidioidomicosis ósea constituye entre 10 y 50% de los pacientes con infección diseminada y puede ser monostótica o polioestótica ^{10,11}. Para los pacientes con enfermedad diseminada, el curso clínico puede ser

severo y la erradicación de la infección se dificulta, además, muchos pacientes requieren de largos periodos de tratamiento por el riesgo de recurrencia.

No obstante lo anterior, el estudio de Coccidioidomicosis en nuestro país ha sido dirigido casi exclusivamente a estimar la prevalencia de intradermorreacción a la coccidioidina, análisis de mortalidad hospitalaria y numerosos reportes de casos clínicos; sin embargo, existen pocas referencias que hayan abordado la forma osteoarticular de esta micosis y sobre todo en edad pediátrica. Por tal motivo, este estudio se dirigió a realizar una revisión clínica y epidemiológica sobre Coccidioidomicosis osteoarticular en pacientes pediátricos que acudieron a solicitar atención médica al Hospital Infantil del estado de Sonora durante el periodo 1979-2004.

ANTECEDENTES

HISTORICOS.

En 1982 se describió el primer caso de Coccidioidomicosis en Argentina por el Dr. Alejandro Posadas, confirmada posteriormente por Robert Wernicke en un soldado Argentino llamado Domingo Ezcurra quien presentó enfermedad crónica, progresiva y murió en 1898. El presentaba lesiones en piel de 4 años de evolución que asemejaban una micosis fungoide que contenía microorganismos semejantes a los protozoos ^{12,13}. Rixford y Gilchrist en 1894 describieron el primer caso en California en un portugués de las islas Azores, estudiaron el microorganismo que se encontró en la lesión y sugirieron que se le designara *Coccidioides* por su parecido a los coccidias, e *immitis* por *im* (no) y *mitis* (ligero), y se clasificó como protozoario de la clase *Sporozoa*. En 1990 Ophüls y Moffitt describieron al agente causal como un hongo dimórfico, y para 1905 se publicó su trabajo sobre su ciclo vital ¹⁴.

En el año de 1932 Stewart y Meyer aislaron al agente causal del suelo del Valle de San Joaquín, con lo que se demostró que el suelo era reservorio del microorganismo. Gifford describió por primera vez la presencia de eritema nodoso y posteriormente el desarrollo de granulomas coccidioideo. Smith desarrolló la prueba de precipitinas y estandarizó la prueba de coccidioidina, además observó que la disminución del polvo reducía considerablemente la transmisión de la enfermedad.

MARCO TEORICO.

La coccidioidomicosis es una micosis profunda causada por un hongo dimórfico llamado *Coccidioides* en su variedad *immitis* y *posadasii*. El *Coccidioides immitis* es un hongo que vive en los suelos y requiere ciertas condiciones para su subsistencia, encontrándose en zonas de clima semiárido^{4,5,9,13,14,15}. Es quizá el más virulento entre los hongos patógenos.

Las regiones donde mejor se desarrolla el hongo son semiáridas, de bajas precipitaciones pluvial (entre 150 y 500 *mm* anuales), con temperaturas promedio de 28 a 38°C. El otoño es la época de mayor riesgo para adquirir la enfermedad. La reproducción habitual del hongo se produce durante la temporada de calor y de mayor precipitación pluvial. Es quizá por ello que la coccidioidomicosis es endémica en el sureste de Estados Unidos: Arizona Nevada, Nuevo México, Texas y Utah, así como en el norte de México. Se han presentado casos también en América Central y en la región central de América del Sur, incluyendo Brasil^{13,16}.

Coccidioides immitis se ha aislado de suelos que con alto contenido de materia orgánica carbonizada y una alta concentración de sales, en particular CaSO₄ y boratos. Las esférulas y los artroconidios sobreviven en el suelo por largos periodos. En estas zonas la vegetación predominante está constituida por mezquite, cactáceas y gobernadora^{1,2,14}. La fauna habitual de zona está formada por diferentes especies de roedores, como *Citellus* (ardilla de campo), *Dipodomus* (rata canguro), *Perognatatus* (ratón de bolsillo), Zarigüeyas, Murciélagos, Zorras y Lechuzas.

Las regiones endémicas para el *C. immitis* se mantienen exclusivamente dentro del hemisferio occidental y entre los 40° de las latitudes norte y sur. Se tiene bien identificadas las zonas donde esta micosis es endémica. La más importante es la región suroeste de Estados Unidos. Ahí, el condado de Kern, en California, es el de mayor endemidad en el mundo, con un índice de pruebas cutáneas positivas hasta casi 70 por ciento. Otros focos endémicos se encuentran en los estados de Arizona, Nevada, Nuevo México, Texas y Utah ¹⁴.

En México se han señalado tres áreas de importancia de acuerdo a la encuesta por prueba cutánea del Dr. González Ochoa: (a) Zona norte, que comprende los estados de Baja California, Sonora y Chihuahua, Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas. En esta región el índice de reactividad cutánea es superior al 50% y esta reactividad cutánea aumenta de este a oeste; (b) Zona litoral del Pacífico, que comprende los estados de Sinaloa, Colima, Michoacán, Nayarit y Guerrero. En esta zona el índice de reactividad cutánea es de alrededor de 50% y aumenta de sur a norte; y (c) Zona centro, que comprende los estados de Nuevo León, Coahuila, San Luís Potosí, Guanajuato, la Comarca Lagunera. Aquí, el índice de reactividad cutánea es menor al 40% y aumenta de sur a norte. Por otro lado, en América Central se han documentado casos en Honduras, Guatemala y Nicaragua. En América del Sur la enfermedad se encuentra en Colombia, Venezuela, Paraguay y Argentina ¹⁴.

En su ciclo biológico *coccidioides* presenta una fase saprofítica o infectante que se caracteriza por la presencia de micelios que produce artroconidios, y una fase parasitaria que se caracteriza por la endosporulación de las esférulas. En la fase saprofítica la reproducción se efectúa por

artroconidios libres que miden de 2.5 a 1 μm de ancho y 3 a 6 μm de longitud. Siendo lo suficientemente pequeñas para alcanzar los alvéolos pulmonares. Los artroconidios son llevados a través del aire y llegan finalmente al pulmón, donde comienza la fase de crecimiento hístico formando la esférula, una esférula madura pueden contener de 200 a 300 endosporas y cada una de ellas forma otra esférula ^{8,17}. La vía de entrada cutánea es muy rara, por solución de continuidad generalmente por medio de traumatismo. No se ha definido la duración del periodo de incubación, ya que la mayor parte de los enfermos permanecen asintomáticos, pero se ubica entre 10 y 20 días, aunque varían de una hasta cuatro semanas ^{13,14}.

Descripción clínica

Como ha sido comentado anteriormente 60% de del las infecciones primarias son asintomáticos, solamente se les reconoce por la conversión de una prueba cutánea. De los que presentan síntomas su espectro clínico común incluye fiebre, tos, dolor torácico y cefalea. Otros síntomas que se presentan en menor proporción son irritación faríngea, mialgias, anorexia, eritema nodoso y eritema morbiliforme, estos síntomas pueden ser leves y pasajeros pero ocasionalmente persisten por varias semanas. Cuando los síntomas clínicos se prolongan por más de 6 semanas se considera la posibilidad de coccidioidomicosis pulmonar persistente la cual se puede clasificar en: (1) neumonía coccidioidal (aguda, persistente o progresiva crónica); (2) Coccidioidomicosis cavitaria (aguda o crónica); (3) Coccidioidomicosis nodular; y (4) Coccidioidomicosis miliar. Una vez que la barrera pulmonar ha sido rebasada se presenta la coccidioidomicosis diseminada que puede afectar a

cualquier sitio pero los más afectados son ganglios linfáticos, hueso y articulaciones, así como el sistema nervioso central entre otros ^{14,17}.

La coccidioidomicosis cutánea primaria, afecta fundamentalmente la cara, brazos y piernas. La lesión que se produce es un nódulo endurecido indoloro, o una placa nodular con ulceración central, similar a un chancro, y concurre con adenitis regional y linfangitis ¹⁴.

Por otra parte las lesiones óseas se encuentran hasta en un 50% de los pacientes con Coccidioidomicosis diseminada ¹⁸. La afectación de las articulaciones causa sinovitis, y la rodilla es la articulación más comúnmente afectadas, seguidos por los tobillos y las muñecas. La infección del hueso causa típicamente osteomielitis crónica, drenando a menudo material purulento y creando con frecuencia fístulas a piel. Las lesiones afectan principalmente la metáfisis y epífisis de los huesos largos, pero la diáfisis puede estar comprometida en los huesos cortos de manos y pies. Los huesos largos, huesos de la mano, pies, pelvis y cráneo pueden estar implicados, pero se considera que la columna vertebral es la localización más frecuente ^{10,18,19}. La osteomielitis vertebral puede afectar a cualquier parte de la columna, respetando el disco, pero poniendo al paciente en riesgo de meningitis. Asimismo aproximadamente el 60% de los pacientes con coccidioidomicosis osteoarticular se encuentra una lesión ósea, hasta en un 20% se encuentran dos, y en un 10% están implicadas 3 o mas lesiones ²⁰. Otros estudios han reportan hasta un 90% de los casos se presenta como lesión articular única ²¹.

Diagnostico.

Las pruebas de laboratorio como la VSG generalmente se encuentran elevadas, en la BH es posible observar leucocitosis y eosinofilia.

1.- **Examen directo con KOH**, Para este estudio se utiliza una muestra de esputo, líquido de lavado bronquial o exudado, que se somete a examen directo en fresco con KOH al 20%. La muestra se observa al microscopio en busca de esférulas; estas tienen forma esférica, con una doble membrana de 20 a 70 *nm* de diámetro, y en etapas tempranas son más pequeñas, de 20 a 30 *nm*, y no poseen endosporas, lo que puede llevar a confundirlas con algunas estructuras fúngicas, como las células de *Blastomyces dermatitidis*.

2.- **Intradermorreacción**. Esta prueba se realiza con antígeno de *C. immitis*, del cual se aplica una décima (dilución 1:100). La lectura se realiza a las 24 y 48 hrs; la reacción se considera positiva si se observa induración y eritema mayor de 5 *mm*. No obstante, una respuesta negativa no descarta la enfermedad, ya que en casos diseminados o graves puede resultar en anergia cutánea, los cuales son de mal pronóstico.

3.- Las pruebas serológicas son eficaces para establecer un diagnóstico temprano y para conocer el pronóstico de la infección, las pruebas falsas positivas de las serologías son raras. Entre estas pruebas destacan las siguientes:

- a. **Precipitinas y aglutininas (IgM)**. Estas se presentan en el 75% de los pacientes con infección aguda y es más sensible que la fijación del complemento para la infección temprana. La IgM aparece en un lapso de 1-3 semanas después del inicio de los síntomas y dura

generalmente de 3-4 meses, sin embargo, la IgM puede persistir y/o reaparecer con la reactivación de la enfermedad.

- b. **Reacción de fijación del complemento (IgG).** Es útil como medida cuantitativa para el grado y progresión de la enfermedad. Los títulos generalmente son positivos al primer mes después de iniciada la infección, persisten elevados entre 6-8 meses, y desaparecen con la resolución de la infección o los títulos pueden estar bajos o ausentes en enfermedad leve, asintomáticos o en pacientes inmunosuprimidos. Los títulos superiores a 1:16 sugieren enfermedad diseminada. Los títulos de la fijación del complemento en suero o LCR se pueden seguir para el efecto del tratamiento y para predecir recaídas ^{22,23,24}.
- c. **PCR para *coccidioides immitis*,** que se ha desarrollado en los últimos años es altamente sensible y específica, y se considera una prueba rápida para el diagnóstico ²⁵.

4.- **Radiografía.** Este estudio es útil para los casos pulmonares, óseos y osteoarticulares. Los datos más importantes son la presencia de infiltrado de tipo neumónico y derrame pleural. En las lesiones óseas o articulares se pueden observar lesiones líticas, en saca bocado o elevación del periostio. La tomografía axial computada y la resonancia magnética resultan útiles para la valoración de casos con extensas zonas de necrosis y cavitación pulmonar, así como en los casos con diseminación al sistema nervioso central.

5.- **Cultivos.** Se recomienda sembrar las muestras antes mencionadas en tubo de ensayo con Sabouraud ó micocel no en cajas de Petri, debido al peligro de infección en el laboratorio, presentando crecimiento en tres a cuatro días.

6.- **La biopsia** sinovial y de lesiones óseas pueden ser necesarias para documentar la infección, el estudio histopatológico puede revelar esférulas que son patognomónicas de la enfermedad.

Tratamiento

El tratamiento con antimicótico se debe iniciar solamente cuando los síntomas o infiltrados radiológicos persistan más de seis meses o cuando el paciente presente una enfermedad subyacente o alteración en la inmunidad mediada por células medida por intradermorreacción a la coccidioidina, altos títulos de fijación de complemento, los de raza negra o asiáticos o aquellos que luzcan tóxicos con fiebre y pérdida de peso ^{17,26}.

El tratamiento consiste en anfotericina B para aquellos pacientes con enfermedad pulmonar severa o enfermedad diseminada. Inicialmente las dosis de anfotericina deben de ser bajas para valorar la tolerancia del paciente, la dosis inicial es de 0.1 mg/kg/día, incrementando la dosis a razón de 0.1 mg/kg/día hasta alcanzar una dosis de sostén de 1 mg/kg/día tres veces por semana hasta alcanzar una dosis acumulada de 7.5 (moderada) a 100 (severa) mg/kg en promedio, aunque la mayoría responde a una dosis de 25 a 45 mg/kg (dosis total acumulada). La duración del tratamiento con anfotericina B depende de la respuesta del paciente, así como del resultado de las pruebas

micológicas e inmunitarias, mejoría clínica y radiológica. Después de observar una clara mejoría, la terapia se puede combinar con un azol oral para terminar un curso prolongado de terapia antimicótico ^{26,27,28}.

La contraindicación para administración de Anfotericina B es la hipersensibilidad documentada. Una de las principales reacciones secundarias son la hipokalemia y la nefrotoxicidad, que mejoran al suspender el tratamiento y se reinicia el tratamiento una vez que se resuelva. Los agentes antineoplásicos pueden aumentar el potencial toxico de anfotericina B, los corticoesteroides, la digital, y las tiazidas pueden aumentar el riesgo de hipokalemia; el riesgo de toxicidad renal se aumenta con ciclosporina. En cuanto a los triazoles, se ha utilizado itraconazol, con un resultado superior a los de ketoconazol y fluconazol en lesiones óseas y articulares. La dosis utilizada es de 3-6 mg/kg/día con dosis máxima 100 a 200 mg/día. Algunos autores han llegado a utilizar hasta 400 mg/día ^{27,28}.

En el paciente con coccidioidomicosis osteomielitis crónica y articular, el drenaje del tejido lesionado y debridamiento del tejido fibrinopurulento a menudo es necesario, aunque a veces pueden ser necesarias sinovectomía y artrodesis. La inmovilización de los miembros afectados también es necesaria en la mayoría de los casos. La ventaja de la irrigación y de la instalación local de Anfotericina en las articulaciones, cavidades o los abscesos es polémica, no hay ningún dato claro de esta práctica ^{11,18}.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

Determinar la prevalencia de la coccidioidomicosis ósea y articular en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en pacientes atendidos en el periodo 1979-2004 y describir el comportamiento clínico de los casos identificados.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir los hallazgos clínicos específicos de los pacientes con Coccidioidomicosis ósea y articular.
2. Determinar la prevalencia hospitalaria de Coccidioidomicosis ósea y articular.
3. Identificar cual es la localización topográfica mas común en la edad pediátrica de las lesiones osteoarticulares presentes en la enfermedad.
4. Evaluar el seguimiento de los pacientes
5. Estimar la validez de pruebas diagnósticas como las pruebas serológicas (IgG e IgM) y la intradermorreacción

HIPOTESIS

La prevalencia de coccidioidomicosis osteoarticular pediátrica es semejante a la reportada en otras zonas endémicas, y el perfil clínico de los pacientes identificados es semejante al descrito en la literatura médica

JUSTIFICACION

Este estudio puede contribuir a un mejor entendimiento del comportamiento clínico y epidemiológico de la coccidioidomicosis osteoarticular en pediatría, pues permitirá identificar los rasgos clínicos más característicos que han solicitado atención médica en el HIES. Se vincula bien a las prioridades de investigación regional acerca del tema y puede responder a interrogantes que aún no han sido respondidas en la región, por ejemplo, la utilidad diagnóstica de pruebas serológicas y la IDR. Los resultados que se obtengan pueden ser utilizados tanto en el ámbito hospitalario para diseñar protocolos de diagnóstico y seguimiento clínico, como en el espacio de la salud pública, pues puede proporcionar información a tomadores de decisiones acerca de intervenciones preventivas de tipo poblacional.

MATERIAL Y METODOS.

Descripción general.

Se realizó un estudio transversal de los casos con diagnóstico de Coccidioidomicosis ósea y articular ingresados en el servicio de infectología del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES), en el periodo comprendido de 1979 al 2002. La fuente de datos para este estudio procedió de los expedientes clínicos. Se revisó la totalidad de casos registrados (22) en el periodo de estudio.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de Coccidioidomicosis ósea y articular que hubiera sido corroborado por medio de cultivo, estudios histopatológicos y/o serología positiva, y que además presentara uno o mas de los siguientes signos y/o síntomas: datos de infección respiratoria (fiebre, dolor de tórax, mialgias, artralgias y/o cefalea), neumonía u otra lesión pulmonar diagnosticada por radiografía de tórax, eritema nodoso o eritema multiforme, así como evidencia de lesión ósea, articular o diseminada a piel, meningitis, con involucramiento de vísceras y nódulos linfáticos.

Los criterios diagnósticos de laboratorio incluyeron: (a) evidencia de *C. immitis* o *posadasii* por cultivo, histopatología o molecular; (b) pruebas inmunológicas positivas en suero o LCR: por inmunoensayo, aglutinación en látex o precipitinas en tubo; (c) detección de títulos elevados de IgG por inmunodifusión, inmunoensayo o fijadores de complemento; y/o (d) Intradermorreacción positiva o conversión a positiva a coccidioidina después del inicio de los signos y síntomas.

Criterios de exclusión:

Que el expediente medico o clínico no se encontrara completo. Que no se hubiera corroborado el diagnostico de coccidioidomicosis osteoarticular por ninguno de los métodos diagnósticos arriba citados

Variables de estudio

- Sexo
- Edad
- Origen
- Residencia
- Tiempo de evolución al momento del diagnostico
- Manifestaciones clínicas sistémicas:
 - lesiones en piel
 - tos
 - fiebre
 - pérdida de peso
 - exantema
 - artralgias
- Articulación afectada
- Hueso afectado
- Presencia de dolor, rubor, calor del área afectada.
- Presencia de ganglios
- Diagnostico de coccidioidomicosis:
 - Cultivos
 - Biopsia
 - Serología
- Hallazgos en las radiografías de tórax
- Intradermorreacción positiva a coccidioidina
- Uso de Anfotericina B
- Presencia de hipokalemia y/o alteraciones renales secundarias al uso de anfotericina B

- Uso de Ketoconazol, Itraconazol o Fluconazol como terapia de continuación
- Periodos de tratamiento utilizados
- Años en control

Plan de análisis

Los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva y presentados convenientemente en tablas de frecuencia simple y medidas de dispersión. La significancia estadística de los mismos fue evaluada mediante prueba de χ^2 para igualdad de proporciones y T de Student para diferencia de medias. Valores de $p < .05$ fueron considerados significativos. El análisis se llevó a cabo mediante el paquete JMP 6.0.

RESULTADOS.

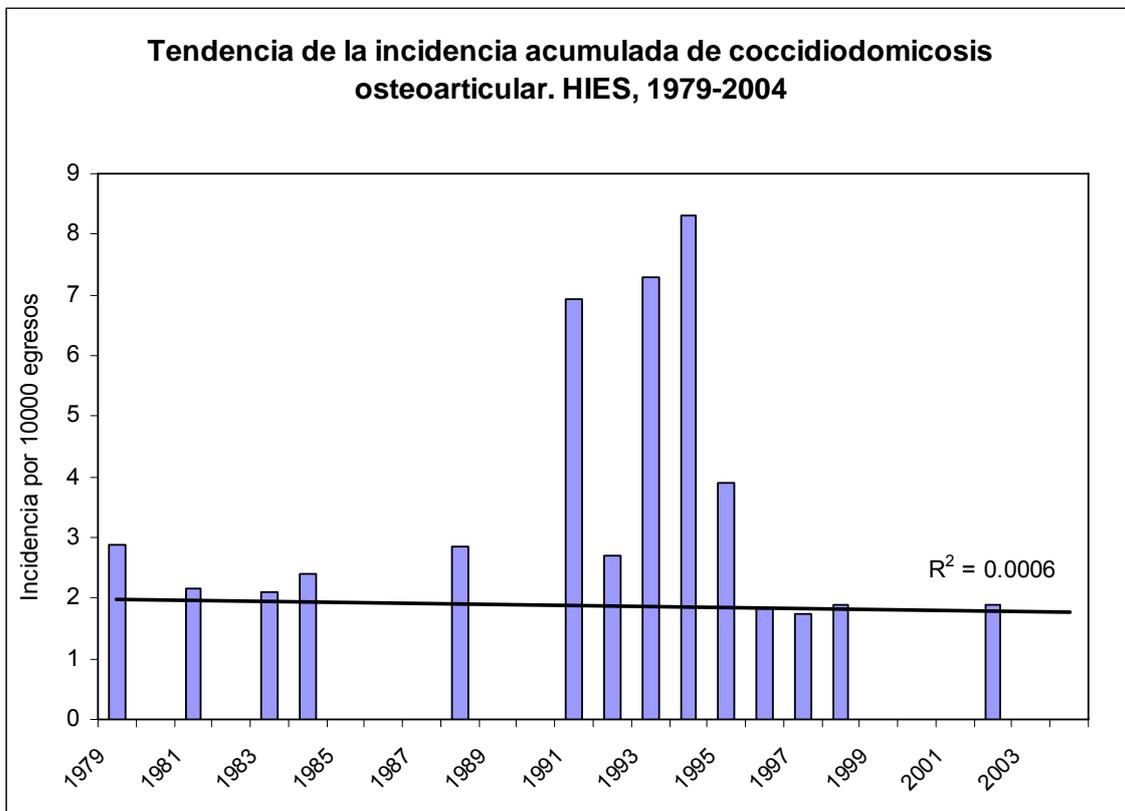
Se revisaron 110 expedientes médicos que habían sido identificados con infección por coccidioidosis de los cuales 22 pacientes tenían un diagnóstico de coccidioidomycosis osteoarticular, y 21 de ellos cumplieron con los criterios de inclusión. De estos últimos 57% fueron del sexo masculino y los restantes corresponden al sexo femenino. La edad promedio al diagnóstico fue de 6.3 años con un rango que fluctuó entre los 5 meses a los 15 años de edad [desviación estándar (DE) \pm 4.5]. El mayor número de casos (9/21) ocurrió en el grupo etáreo de los 5 a los 14 años de edad, como se hace referencia en la tabla No.1. Al analizar la distribución geográfica de los casos, se observó que el mayor número de pacientes procedían de la zona norte del estado de Sonora, con poco más del 90% de estos, y el municipio con mayor prevalencia fue el de Hermosillo como se aprecia en la tabla No. 1.

Tabla No. 1 Características sociodemográficas de pacientes con coccidioidomycosis osteoarticular HIES, 1979-2004

Variable	n= 21	Porcentaje*	X ²
Sexo			
Masculino	12	57.1	P=0.51
Femenino	9	42.9	
Edad			
< 1 año	2	9.5	P=0.10
1 a 4	7	33.3	
5 a 14	9	42.9	
>15	3	14.3	
Lugar de origen			
Hermosillo	9	42.9	P=0.001
Otros Municipios	10	47.6	
Foráneos	2	9.5	
Lugar de residencia			
Hermosillo	11	52.4	P=0.82
Otros Municipios	10	47.6	

Prueba de X² para igualdad de proporciones, sin significancia estadística.

Respecto a la incidencia, observamos que fue de 9.2/10,000 egresos hospitalarios y que aparentemente había una tendencia ascendente pues entre 1979 y 1990 se reportó un caso aproximadamente cada 2 años, mientras que entre 1991 y 1995 hubo un total de 12 casos, con mayor incidencia durante el año 1994 con 4 casos reportados, y posteriormente un reporte de un caso por año hasta 1998, y en el 2002 con un caso. No obstante lo anterior, al estimar la incidencia acumulada observamos que la tendencia del padecimiento fue estable durante el periodo de estudio como se aprecia en la figura No. 1



De los 21 casos revisados para este estudio todos tenían presencia de un síntoma sistémico y/o osteoarticular asociado por lo menos a 2 métodos diagnósticos positivos en estudios serológico y/o demostración de agente causal por medio de histopatología y/o cultivo, o intradermorreacción positiva.

Por otro lado en los sujetos estudiados la evolución previa al diagnóstico fue en promedio de 8.1 meses ($DE \pm 4$), con rangos que oscilaron entre 3 semanas hasta 48 meses. Nosotros observamos que los síntomas sistémicos más frecuentes fueron fiebre y artralgias en 9 pacientes (48%) respectivamente, seguidos por la presencia de lesiones en piel, tos y pérdida de peso. La expresión cutánea de infección se presentó en 2 casos (9.5%), fue identificado como eritema nodoso y exantema morbiliforme. Además en seis casos (29%) se observó la presencia de adenomegalias, particularmente las cervicales en 5 pacientes, seguido por las inguinales en 3, y submaxilar y axilar con 1 caso para cada uno, en dos de estos pacientes coexistieron en los 2 sitios simultáneamente. En cuanto a síntomas osteoarticulares, los principales fueron dolor y aumento de volumen en el sitio de lesión los cuales se observó en la mayoría de los pacientes. Ver tabla No. 2

Tabla No. 2 Distribución de síntomas sistémicos y osteoarticulares en pacientes con coccidioidomicosis osteoarticular HIES, 1979-2004

Variable	n= 21	Porcentaje*	χ^2
Síntomas sistémico			
Fiebre	9	42.9	P=0.20
Artralgias	9	42.9	
Adenomegalias	6	28.6	
Lesiones en piel	5	23.8	
Perdida de peso	4	19.0	
Exantema	2	9.5	
Síntomas Osteoarticulares			
Dolor	20	95.2	P=0.10
Aumento de volumen	19	90.4	
Calor	11	52.4	
Rubor	10	47.6	

Prueba de χ^2 para igualdad de proporciones, sin significancia estadística.

El compromiso óseo fue más frecuentemente encontrado fue la lesión articular pura. En cuanto al número de lesiones observadas las lesiones únicas fueron más frecuentes que las múltiples. Como se describe en la Tabla 3

Tabla No. 3 Distribución de las lesiones osteoarticulares en pacientes con coccidioidomicosis HIES, 1979-2004

Variables	N= 21	Porcentaje*	X ²
Sitio de lesión			
Articular	6	28.6	P=0.36
Hueso	10	47.6	
Articular y hueso	5	23.8	
Numero de lesiones osteoarticulares			
Una lesión Osteoarticular	12	57.1	P=0.06
Dos lesiones Oseoarticulares	5	23.8	
3 o mas lesiones Osteoarticulares	4	19.0	

Prueba de X² para igualdad de proporciones, sin significancia estadística.

Las articulaciones mas frecuentemente afectadas fueron rodilla, codo y cadera, y para las lesiones óseas encontradas la que se afecto con más frecuencia fue tibia, seguida por huesos de la mano, columna vertebral y cráneo como se describe en la tabla No. 4.

Tabla No. 4 Número de lesiones presentadas en coccidioidomicosis óseas y articular HIES, 1979-2004

	Numero de presentación	Porcentaje*
Articulación		
Rodilla	5	16.6
Codo	3	10
Cadera	2	6.6
Tobillo	1	3.3
Hombro	1	3.3
Muñeca	1	3.3
Interfalangicas	1	3.3
Hueso		
Tibia	5	16.6
Huesos de mano	3	10
Columna Vertebral	2	6.6
Cráneo	2	6.6
Huesos de pie	1	3.3
Septum nasal	1	3.3
Calcáneo	1	3.3
Cubito	1	3.3

Las lesiones radiológicas osteoarticulares mas frecuentemente descrita fueron la osteólisis (62%), esclerosis (19%), imagen en sacabocado (9.5%). También se apreciaron aumento de volumen, abscesos y xifosis con un caso cada una, y en dos pacientes no se encontró el expediente radiográfico.

En cuanto a las lesiones en tórax la imagen mas comúnmente descrita fue infiltrado parahiliar (14%), mediastino ampliado (9.5%) e infiltrado reticulogranular fino (9.5%); adicionalmente se observó derrame pleural e infiltrado reticular difuso en un paciente cada uno. Cabe mencionar que en dos pacientes se corroboró enfermedad pulmonar activa al momento de diagnóstico.

De los recursos diagnósticos utilizados al ingreso la intradermorreacción fue aplicada en todos los pacientes, siendo positiva en 15 de ellos, con promedio de induración 13.8 mm y rangos desde 5 mm a 130 mm. La cuantificación de anticuerpos IgG fue positiva en 52% de los pacientes, siendo en 4 de ellos las titulaciones mayores de 1:16, mientras para IgM fue positiva en 19%. Se realizó biopsia y cultivo a 19 sujetos, con positividad de 95 y 38% respectivamente. [Tabla No. 5]

Tabla No. 5 Diagnóstico de coccidioidomicosis en los pacientes con lesiones óseas y articulares HIES, 1979-2004

Variable	positivas n=21	Porcentaje	negativas n=21	Porcentaje	No se realizó	Porcentaje	Valor P*
Biopsia para C. immitis	18	85.7	1	4.7	2	9.5	0.02
Cultivos C. immitis	8	38.1	11	52.3	2	9.5	
IgG	11	52.4	8	38	2	9.5	
IgM	4	19.0	15	71.4	2	9.5	
Intradermorreacción	15	71.4	6	28.5	0	0	

Prueba de X^2 para igualdad de proporciones, es estadísticamente significativa.

Con respecto a la determinación de anticuerpos al inicio y final del tratamiento se muestran abajo. Ver tabla No. 6

Tabla No. 6 Determinaciones de Inmunoglobulinas al inicio y al final del tratamiento de los pacientes con coccidioidomicosis osteoarticular HIES, 1979-2004

Inmunoglobulinas	Inicio		No realizó	Final		No realizó
	Positiva	Negativa		Positiva	Negativa	
IgM	4	15	2	2	16	3
IgG	12	7	2	5	13	3

Con el propósito de evaluar la validez diagnóstica de la intradermorreacción, los anticuerpos IgM e IgG, así como del cultivo, se calculó la sensibilidad y especificidad de tales métodos, donde se observa que la intradermorreacción tuvo mejor sensibilidad y un alto valor predictivo, los principales resultados se despliegan en las tablas 7 y 8. El índice de Kappa, no mostró valores significativos para ninguno de los métodos diagnósticos.

Tabla No. 7 Validez de métodos diagnósticos usados en coccidioidomicosis osteoarticular utilizando como estándar de oro la Biopsia HIES, 1979-2004

	Sens.	Especif.	VPP	VPN	Kappa	Ic 95%
IgG	62.5	66.7	95.2	14.3	0.11	(-0.20, 0.42)
IgM	25.0	66.7	88.9	7.7	0.11	(-0.18, 0.14)
IDR	66.7	33.3	92.3	7.7	-0.02	(-0.31, 0.31)
Cultivo	44.4	66.7	94.1	9.1	0	(-0.18, 0.24)

(sens= sensibilidad, Especif= especificidad, VPP= valor predictivo positivo, VPN= valor predictivo negativo, Ic= índice de confiabilidad)

Tabla No. 8 Validez de métodos diagnósticos usados en coccidioidomicosis osteoarticular utilizando como estándar de oro el cultivo HIES, 1979-2004

	Sens.	Especif.	VPP	VPN	Kappa	Ic 95%
IgG	66.7	45.9	40.0	71.4	0.10	(-0.3, 0.53)
IgM	16.7	72.7	25.0	61.5	-0.11	(-0.57, 0.34)
IDR	62.5	27.3	38.5	50.0	-0.09	(-0.48, 0.38)
Biopsia	94.1	9.10	44.4	66.7	0.02	(-0.18, 0.24)

(sens= sensibilidad, Especif= especificidad, VPP= valor predictivo positivo, VPN= valor predictivo negativo, Ic= índice de confiabilidad)

Con respecto a la terapéutica utilizada en 19 (90.4%) se les realizó debridación y legrado de la lesión. El tratamiento inicial fue a base de anfotericina B en todos los casos, la dosis promedio utilizada fue de 43.3 mg/kg con rangos de (2.6 a 83.1 mg/kg), y la dosis acumulada en promedio fue de 991.6 mg (media 686, DE \pm 900), el tiempo de administración promedio fue de 4.3 meses con rangos (1 a 16 meses). En un paciente solo recibió una dosis de anfotericina B esto debido a que fue transferido a otra institución.

Para la terapia de continuación se utilizaron azoles, 10 pacientes recibieron Ketoconazol, 3 Fluconazol y 2 Itraconazol, un paciente con diagnóstico de artritis en rodilla fue tratado con dos tipos de azoles inicialmente recibió Ketoconazol y posteriormente Fluconazol, al presentar recaídas con presencia de sintomatología sistémica y persistencia de serología positiva, presentando mejoría importante tanto clínica como radiológicamente posterior al tratamiento.

En las complicaciones secundarias documentadas a la administración de anfotericina B, fueron hipocalcemia en siete pacientes, en los cuales fue necesario suspensión transitoria de anfotericina y administración de suplemento de potasio. En cinco pacientes (24%) se demostró aumento de creatinina sérica por arriba del valor de inicial, en tres de ellos no fue duplico valor sérico al inicio del tratamiento. En dos pacientes el aumento superior al doble, en uno de ellos los controles posteriores se reportaron como normales por lo que no fue necesaria suspensión del tratamiento, en el otro caso fue necesario la suspensión de la terapia con anfotericina B por un lapso aproximado de 1 mes en el cual la creatinina sérica retorno a sus valores normales y fue posible reiniciar su tratamiento. En ningún paciente se documentó alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático durante su tratamiento de azoles.

La evolución clínica de nuestros sujetos de estudio durante el tratamiento y posterior a este fue satisfactoria, para la mayoría de los casos se observó una evolución clínica a la mejoría y los controles radiográficos mostraron una disminución de las lesiones óseas en 16 (76.1%) pacientes, y en algunos casos incluso desaparecieron al final del tratamiento. Dos pacientes

continuaron con su manejo y seguimiento en otras instituciones. Tres casos no acudieron a las citas de control o abandonaron del tratamiento. El tiempo promedio de seguimiento fue de 28.6 meses con rangos desde un mes hasta 72 meses (mediana 12, desviaciones estándar ± 27.8).

DISCUSIÓN

Aunque los hallazgos de este estudio deben ser interpretados con cautela debido a que no incluyen a población pediátrica que cuenta con seguridad social, es conveniente destacar que la incidencia observada fue superior a la reportada en otros estudios,^{15,35} pues los casos de COA constituyeron 19% de toda la incidencia registrada en este hospital. Esta cifra excede al 1% de formas diseminadas que se acepta ocurren en población general, particularmente en adultos.³⁵ Este comportamiento sugiere la necesidad de realizar nuevas investigaciones que incluyan una base poblacional mas amplia, por ejemplo mediante estudios multicéntricos, pues la prevalencia e incidencia del padecimiento podría ser más consistente en la medida que se incorpore a un número mas grande de individuos. Los reportes publicados en el país^{7,8,10} han incluido muestras relativamente pequeñas de sujetos, lo que limita la representatividad de los hallazgos.

La incidencia (9.2/100,00 egresos hospitalarios) de COA fue estable a lo largo del periodo, aunque se apreció un incremento en el numero de casos entre 1990 y 1998, con un pico máximo en 1994 con cuatro casos reportados tal año, esto es similar a lo reportado en estudios en Arizona y California que son las zonas de mas alta endemia, donde se observó un aumento considerable en el numero de casos de coccidioidomicosis en los 90`s.^{3, 4,13} Es posible que tal estabilidad esté relacionada a limitaciones del sistemas de registro epidemiológico que existen en el estado de Sonora, lo que consecuentemente provocaría una subestimación de la incidencia. Además, debe considerarse la posibilidad de que un volumen de casos de COA no sea correctamente diagnosticado debido a insuficiente conocimiento médico acerca de los signos y síntomas del padecimiento.

Los resultados de este estudio demuestran un ligero predominio del sexo masculino, que es similar a lo reportado en otros estudios.^{13,14} El grupo etáreo de mayor incidencia fue de los 5 a los 14 años de edad, esto probablemente se deba al mayor riesgo de exposición por actividades recreativas como se ha descrito en la literatura.⁵

Por lo que respecta a la distribución geográfica, se observó una mayor prevalencia en la región norte del estado con más del 70% de los casos, la mayoría (50%) residentes del municipio de Hermosillo, siendo esto muy similar a otros reportes sobre coccidioidomicosis pediátrica, esto determinado por la endemicidad del Sonoran desert life como lo describe Einstein.¹⁰ Dos de nuestros pacientes provenían de los estados de Sinaloa y Oaxaca, aunque no se conoce bien el tiempo que lo pacientes radicaban en el estado de Sonora, sin embargo, el estado de Sinaloa se considera como zona endémica perteneciente a la zona litoral pacifico descrita por González-Ochoa.¹⁴

En nuestro estudio observamos lesiones intrarticulares únicas en 57.1% como se reporta en otras series.^{10,11,18,29} La localización mas frecuente de lesiones osteoarticulares en orden de frecuencia fue; tibia, rodilla, huesos de mano, codo, columna, cráneo y cadera. Los hallazgos en la sintomatología sistémica y osteoarticulares nosotros podemos aseverar que la presencia de fiebre y artralgia, además de dolor y aumento de volumen, con presencia de fístulas en el sitio de lesión deben de alertar al medico por la alta sospecha de coccidioidomicosis osteoarticular, y sugerimos que sean utilizados como signos y síntomas clave para el desarrollo de una definición operacional de caso que sea utilizada sistemáticamente en el sistema de salud del estado de Sonora. Esto contribuiría a una mejor oportunidad diagnóstica y terapéutica.

En nuestro trabajo observamos una evolución previa al diagnostico prolongada de 8.1 meses, lo que puede atribuirse a diferentes razones; 1) en la mayoría de nuestros paciente no se encontró evidencia de enfermedad pulmonar previa y 2) la diseminación puede ocurrir después de los primeros 6 meses o en años posteriores dificultando con esto el diagnostico como lo refieren otros autores.³⁰

Encontramos que las lesiones radiográficas mas frecuentemente descritas en nuestra serie de casos fueron; lesiones líticas, seguido por de zonas de esclerosis ósea lo que es similar a lo descrito en otros trabajos^{10,29}.

La enfermedad pulmonar activa al momento del diagnóstico se presentó en 9.5 % de los casos. Sin embargo la descripción radiológica demostró

afección pulmonar en 8 de 21 pacientes, las lesiones más frecuentemente observadas infiltrado parahiliar, mediastino ampliado, infiltrado reticulogranular, derrame pleural semejante a lo reportado por Kafka y Catanzaro.³⁰ Esto corrobora la dificultad que entraña el diagnóstico ante la falta de síntomas y signos de enfermedad pulmonar previa como se demuestra en el trabajo Torres Nájera en pacientes mexicanos.¹⁰

En cuanto a la respuesta inmunológica medida a través de intradermorreacción, nos demostró una reactividad de 71.4%, lo que sugiere una buena respuesta de inmunidad celular retardada manifestada por la positividad a la coccidioidina, la cual es referida por algunos autores³¹ como protectora contra la diseminación, sin embargo la respuesta esperada en estos pacientes es de no reactividad a la coccidioidina.^{31,32} Nuestros resultados sugieren que la intradermorreacción es la que muestra mayor sensibilidad, aunque su especificidad es baja. La IDR mostró incluso mejor sensibilidad que el cultivo, no obstante esto, los hallazgos son limitados y no representativos debido al pequeño tamaño de la muestra, sugiriendo que debe ampliarse la misma para darle valor a nuestros hallazgos.

Las determinaciones de inmunoglobulinas por medio de anticuerpos precipitantes IgM resultaron positivas en únicamente 4 pacientes al momento del diagnóstico, la posible explicación a este hecho es la larga evolución previa al diagnóstico, ya que la elevación de los títulos de IgM sucede entre la primera —donde se encuentra incremento en 50% de los títulos— y la tercera semana en donde alcanza el 90%, posteriormente los niveles tienden a disminuir.³¹ Por otra parte, los títulos de anticuerpos fijadores de complemento IgG se encontraron positivos en 57.1% y en cuatro pacientes estos títulos superaron los valores de 1:16 que sugiere diseminación.^{14,23} Se ha señalado que la respuesta serológica se ve alterada en pacientes inmunocomprometidos, no obstante esto, dada la buena evolución clínica y radiológica al tratamiento podemos inferir que nuestros pacientes eran inmunocompetentes.^{25,31} Posterior a la institución del tratamiento y al final del mismo la expresión serológica de la infección por IgM fue positiva en 2 de 18 pacientes en que se realizó y los títulos fijadores de complemento se encontraron positivos en 5 de 18, en todos

excepto uno hubo considerable reducción de los títulos, en el paciente que no mostró disminución de los títulos de anticuerpos presentó mejoría clínica y radiológica en el seguimiento durante 6 años posteriormente lo perdimos. Por lo que en nuestra experiencia la mayoría de los pacientes presentaron mejoría con la caída de los títulos de anticuerpos aunque estos no desaparezcan, ya que se ha encontrado en formas diseminadas que algunas ocasiones no se asocian la gravedad con la titulación de anticuerpos ³⁰.

En la mayoría de los casos el diagnóstico se realizó por medio de la identificaciones de *coccidioides immitis* por método histopatológico y/o cultivos, el estudio histopatológico fue positivo en 85.7% casos. El cultivo sólo fue positivo en el 38% casos. El estándar de oro para el diagnóstico de coccidioidomicosis puede ser por cultivo o en estudio citológico, lo que pudo ser corroborado en nuestro estudio.

El tratamiento inicial para nuestros pacientes en su mayoría fue quirúrgico con debridación de las lesiones seguido de administración de desoxicolato de anfotericina B como establece algunos autores,¹¹ la dosis de anfotericina B en promedio fue de 43.3 mg/kg siendo la dosis adecuada según lo descrito por algunos autores.²⁷ En la literatura se describen efectos tóxicos por el uso de anfotericina B como nefrotoxicidad, en nuestro estudio, solo en 2 (9.5%) de los casos fue documentado elevación de creatinina sérica por arriba del doble de los valores al inicio del tratamiento, y en los dos casos después de una suspensión transitoria y retorno a los niveles iniciales de creatinina reiniciándose el tratamiento con anfotericina B, por lo que los datos de toxicidad medidos por duplicación de la creatinina al inicio fue muy baja comparada por los estudios de Goldman y Luber que varían del 40 a 80%.^{33,34} Otra complicación frecuente es la hipokalemia la cual se presentó en 7(33.3%) de los pacientes, remitiendo con la suspensión transitoria y a la administración de suplementos de potasio con mejoría inmediata. Relacionada con tubulopatía distal ³⁴. En 16 de los 21 pacientes recibieron tratamiento con azoles posterior a la administración de anfotericina B, en 10 casos se utilizó Ketoconazol siendo este medicamento utilizado hasta 1993, en 3 casos se usó Fluconazol y Itraconazol fue administrado en 2 pacientes, un paciente recibió terapia con dos

tipos diferentes de azoles inicialmente con Ketoconazol y posteriormente con Itraconazol. El uso de triazoles fue hasta después de 1990 en nuestro medio. Se ha visto mejores resultados con el uso de Itraconazol en casos de coccidioidomicosis osteoarticular, sin embargo en la edad pediátrica el tratamiento de elección sigue siendo el uso de anfotericina B.^{11,27}

El seguimiento de nuestros pacientes fue en promedio de 28 meses con remisión del proceso infección en la mayoría de los casos esto corroborado por mejoría clínica, disminución de anticuerpos y la mejoría de las lesiones en las radiográficas en el 76% de los casos, sin embargo en un paciente los títulos de los anticuerpos fijadores del complemento no disminuyeron pero la evolución clínica y radiología fue satisfactoria por lo que se consideramos remisión del proceso infeccioso como lo descrito por Kafka y Catanzaro.³⁰ Desafortunadamente se perdieron algunos casos durante el seguimiento al abandonar su tratamiento y/o continuaron tratamiento en otras instituciones. Habría que desarrollar mejores estrategias de seguimiento para nuestros pacientes, sobre todo en nuestro medio donde las condiciones socioeconómicas y culturales son factores determinantes para que los pacientes continúen con su tratamiento.

CONCLUSIONES

- Los resultados de esta revisión pueden justificar el desarrollo de proyectos futuros de investigación acerca de la coccidiodomycosis osteoarticular. Dado el carácter exploratorio del estudio y a que los resultados no pueden ser generalizables a otras poblaciones pediátricas del estado, debe usarse cautela para interpretar los hallazgos, pero si llama la atención la elevada proporción (20%) de COA entre los casos de coccidiodomycosis registrados en este hospital durante el periodo de estudio. Esta proporción es 20 veces mayor que la usualmente reconocida.³¹
- Los futuros estudios deben incrementar el número de sujetos investigados y para ello es conveniente que se diseñen proyectos multicéntricos.
- También es pertinente que la coccidiodomycosis en general, y la osteoarticular en especial, sean considerados como padecimientos de notificación obligatoria en el sistema de vigilancia epidemiológica del estado de Sonora. Ello proporcionaría información para el análisis rutinario acerca de la prevalencia y distribución del padecimiento.
- Aunque este estudio no fue diseñado con el propósito de evaluar el nivel de conocimientos médicos respecto a la COA, los hallazgos nos permiten inferir que existe un limitado conocimiento acerca de las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad, lo que pudo ser uno de los factores que explican el retraso en el diagnóstico y consecuentemente en el comienzo del tratamiento específico.
- El fortalecimiento de estrategias de educación médica continua e información en salud, particularmente en unidades de atención primaria, acerca de la presencia de fiebre, artralgias, dolor, edema, adenopatías y pérdida de peso en pacientes residentes de municipios ubicados en el norte del Estado, pueden constituir signos y síntomas claves para desarrollar una definición operacional de caso que contribuya a una mejor oportunidad diagnóstica del padecimiento. En tal sentido, proponemos el uso de la ruta diagnóstica anotada en el anexo 1.

- La mejoría clínica y radiológica debe acompañarse de un riguroso seguimiento serológico de los pacientes con COA pues esto permitiría evaluar la respuesta durante y posterior al tratamiento farmacológico.
- El tratamiento quirúrgico junto con la terapia con anfotericina B sigue siendo el tratamiento de elección —con poco riesgo de toxicidad para los pacientes— de la COA en edad pediátrica

BIBLIOGRAFÍA

1. Cano RMA, Dorame CR, Gomes RN, Contreras SJ. Coccidioidomicosis diseminada con afección linfática. *Bol Clin Hosp Infan Edo Son* 2006; 23 (1): 10-14
2. Andrew C Comrie. Climate and Coccidioidomycosis. *E Haeth P* June 2005; 113 (3): 688-692
3. Komatsu K. Increase in Coccidioidomycosis Arizona, 1998-2001. *Weekly. February* 2003 ; 52(06): 109-112
4. Rutherford DW, Barret FM. Epidemiology and Control of Coccidioidomycosis in California. *WJM* Oct 1996; 165 (4): 221-222
5. Kirkland NT, Fierer J, Coccidioidomycosis: A Reemerging Infectious Disease. *Emerging Infectious Diseases* July-September 1996; 3 (2): 192-199
6. Galgiani NJ and et al. Coccidioidomycosis. *Wets J Med* August 1993; 159 (2): 153-171
7. Laborin RL, Cárdenas MR, Álvarez CM. Tijuana zona endémica de infección por *Coccidioides immitis*. *Salud Pub Mex* May-Jun 1991; 33 (3): 235-239
8. Castañón OL, Aroch CA, Bazán ME, Córdova ME. Coccidioidomicosis y su escaso conocimiento en nuestro país. *Rev Fac Med UNAM* Julio-Agosto 2004; 45 (4): 145-148
9. Richart F Hector, Laniado-Laborin R. Coccidioidomycosis A fungal Diseases of the America. *PLoS Med* 2005; 2 (1): 1371-1376
10. Torres-Nájera M, Garza GS, Cerda FR, Necedal RF, Calderon GA. Coccidioidomicosis Osteoarticular: estudio clínico patológico de una serie de 36 pacientes Mexicanos. *Rev Invest Clin* 2006; 58 (3): 211-216
11. Blair J, state-of- art treatment of coccidioidomycosis: skeletal infections, A of the NY academy of sciences dec 2006; www.nyas.org/forthcoming: 1-28
12. Negroni R, Arechavala A. La Coccidioidomicosis a través de la historia. *Rev Argen Microbio* 2006; 38: 31
13. Rebecca AC, Mitchell MD. Coccidioidomycosis: Host Response and Vaccine Development, *Clin Microbiol Rev.* 2004 October; 17(4): 804–839
14. Napoleón González Saldaña, Coccidioidomicosis, *Infectología clínica pediatría séptima edición*, editorial Mc Graw Hill 2004, cap. 72; 987-993
15. Nelson. Coccidioidomicosis. *Tratado de pediatría 17ª. edición en español*, editorial Elsevier 2004, cap. 221; 1021-1023
16. 16.- Red Book American Academy of Pediatrics, Coccidioidomicosis. Pickering LK (ed.). 2003. 26a ed. México: Intersistemas, 2004: 276-278
17. Antonio Catanzaro, *Clínica pediátricas de norte América* 1980: 64 (3) 461-463
18. Keith H, Muldoon M, Tasker S. *Coccidioides imittis* Osteomyelitis: A case series review. *Orthopeics* August 2002; 25 (8): 827-832
19. Jerome BT, Kodros S. Muculoskeletal Coccidioidomicosis, *Am J Clin Pathol* 2005; 124: 693-696
20. Michele M. Coccidioidomycosis. August 2007; www.emedicine.com/ped/topic423.htm
21. Stevens DA. Coccidioidomycosis. *NEJM* April 1995; 332 (16): 1077-1082

22. Johnson SM, Pappagianis D, the coccidioidal complement fixation and immunodiffusion-complement fixation antigen is a chitinase, *infect immunity* 1992; 60 (7): 2588-2592
23. Cole GT, Kruse D, Seshan KR. Antigen complex of *Coccidioides immitis* which elicits a precipitin antibody response in patients, *infect immunity* 1991; 59 (7): 2434-2446
24. Pappagianis, D, Zimmer BL Serology of Coccidioidomycosis, *clin micro r* 1990; 3 (3): 247-268
25. Binnicker JM and et al. Detection of Coccidioidomycosis species in clinical real-time PCR, *J clin micro* 2007; 45 (1): 17-178
26. Galgiani JN. Coccidioidomycosis a regional Diseases of nacional importace. *An Inter Med* Feb 1999; 130 (4): 293-300
27. Shehab ZM. Coccidioidomycosis. En: Feigin RD, Cherry JD, editors. *Textbook of pediatric infectious disease*. 4ta ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994: 2314-22
28. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL. Coccidioidomycosis. *CID* Nov 2005; 41: 1217-1223
29. Arbustner GT, Goergen TG, Resnick D, Catanzaro A. Utility of bone scanning in disseminated coccidioidomycosis: case report, *J nucl med* 1977; 18 (5): 450-454
30. John A. Kafka, Antonio Catanzaro, Disseminated Coccidioidomycosis in children, *J of pediatrics* 1981; 98 (3): 355-361
31. Michael A. Saubolle, Peter P. McKellar and Den Sussland, Aspectos epidemiológicos, clínicos y diagnóstico de coccidioidomycosis *Jornal of clinical microbiology*, Jan. 2007: 26-30.
32. Hans E. Einsele, Royce H. Johnson, coccidioidomycosis: new aspects of epidemiology and therapy, *Clin infect diseases* 1993; 16: 349-356
33. Andrew D. Luber, Lucy Maa, Factores de riesgo para nefrotoxicidad inducida por anfotericina B, *J antimicrobiol chemotherapy* 1999; 43: 267-271
34. Ran D. Goldman, Gideon Koren, Amphotericin B nephrotoxicity in children, *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26 (7): 421-424
35. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA & Williams PL. Coccidioidomycosis. IDSA guidelines. *Clin Infect Disease* 2005; 41: 1217-23

Anexo No.1

Ruta para el diagnostico de coccidioidomicosis osteoarticular

