



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**“VALIDACIÓN DE UNA ESCALA PARA EL  
DIAGNÓSTICO DE COCCIDIOIDOMICOSIS EN  
PEDIATRÍA”**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:

***DR. EDWIN VÁZQUEZ GUERRERO***

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2013.



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 INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**“VALIDACIÓN DE UNA ESCALA PARA EL  
DIAGNÓSTICO DE COCCIDIOIDOMICOSIS EN  
PEDIATRÍA”**

**TESIS**

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

**PRESENTA:**

***DRA. EDWIN VÁZQUEZ GUERRERO***

**DRA. ELBA VÁZQUEZ PIZANA**  
DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA,  
INVESTIGACIÓN Y CALIDAD HIES

**DR. LUIS ANTONIO GONZÁLEZ RAMOS**  
DIRECTOR GENERAL DEL HIES

**DR. RAMIRO ALBERTO GARCIA ALVAREZ**  
PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO DE PEDIATRIA

**DIRECTOR DE TESIS**  
**DR. MANUEL ALBERTO CANO RANGEL**  
PROFESOR ADJUNTO AL CURSO UNIVERSITARIO  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA

**ASESOR DE TESIS**  
**DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES DURAZO ARVIZU**  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA

**ASESOR DE TESIS**  
**DR. ROBERTO DORAME CASTILLO**  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA

**HERMOSILLO, SONORA**

**JULIO 2013.**

## **AGRADECIMIENTOS**

Con la mayor gratitud por los esfuerzos realizados para que Yo lograra terminar mi carrera profesional, siendo para mí la mejor herencia. A mí madre que es el ser más maravilloso del mundo. Gracias por su apoyo moral, cariño y comprensión que desde niño me has brindado, por guiar mi camino y estar junto a mí en los momentos más difíciles. A mí padre porque desde pequeño ha sido para mí un gran hombre al que siempre he admirado. A mis hermanos, inspiración de amor fraternal, quienes me han acompañado también en esta odisea.

A mis compañeros, a quienes jamás encontraré la forma de agradecer el cariño, comprensión y apoyo brindado en los momentos buenos y malos de ésta etapa; hago éste triunfo compartido, sólo esperando que comprendan que mis ideales y esfuerzo son inspirados en cada uno de ustedes.

A mis maestros y futuros colegas, quienes guiaron mi formación, con el cual he logrado culminar mi esfuerzo, terminando así mi carrera profesional.

Al término de ésta etapa de mi vida, quiero expresar un profundo agradecimiento a quienes con su ayuda, apoyo y comprensión me alentaron a lograr ésta hermosa realidad. Gracias.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	4
RESUMEN .....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	6
MARCO TEÓRICO.....	7
OBJETIVOS .....	16
HIPÓTESIS .....	17
JUSTIFICACIÓN .....	18
ALCANCE .....	19
DISEÑO METODOLÓGICO .....	20
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN .....	30
CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFÍA .....	34
ANEXO.....	38

## INTRODUCCIÓN

La coccidioidomicosis, llamada también fiebre del Valle de San Joaquín o reumatismo del desierto; es una micosis sistémica causada por los hongos dimórfico *Coccidioides immitis* o *C. posadasii*.<sup>1</sup>

Se adquiere por inhalación de artroconidias y es una infección usualmente benigna, ocasionalmente puede presentarse como una enfermedad severa y fatal. Es una micosis endémica localizada de norte a sur, desde California hasta Argentina; una patología del continente Americano.<sup>2</sup>

Se estima anualmente en México más de 1500 casos de coccidioidomicosis primaria (1994).<sup>3</sup> El 60% de los pacientes son sintomáticos, y los síntomas más comunes son: tos (74%) fiebre (56%) diaforesis nocturna (35%) dolor pleurítico (33%) escalofrío (28%) disnea (27%) pérdida de peso (21%) artralgia (13%) mialgias (12%) erupción cutánea (14%).<sup>4</sup>

La coccidioidomicosis tiene diferentes presentaciones clínicas; y en pediatría el diagnóstico es difícil, ya que el aislamiento del hongo no siempre se realiza, realizándose el diagnóstico por una suma de factores que incluyen datos epidemiológicos, clínicos, inmunológicos, de laboratorio, gabinete e histopatológicos; para tener un alto índice de sospecha diagnóstica.

Ante la dificultad para establecer el diagnóstico de coccidioidomicosis en la edad pediátrica hemos desarrollado este trabajo para validar una escala, para apoyo del diagnóstico de esta enfermedad.

## RESUMEN

**Objetivo:** Estimar la validez de los CHIES para diagnosticar coccidioidomicosis en el grupo etario de 0 a 18 años, que acudieron al Hospital Infantil del Estado de Sonora, durante el periodo de 1983 al año 2012.

**Diseño del estudio:** Transversal.

**Material y métodos:** Se analizaron los expedientes clínicos de 185 pacientes, de los cuales fueron incluidos 66 expedientes; analizando 18 variables. Se utilizó el paquete estadístico STATA para la regresión logística bivariada, multivariada y curva ROC.

**Resultados:** Se encontraron 6 cultivos positivos y 20 visualizaciones del hongo; con un total de 22 pacientes con el «Gold standar». La sensibilidad de las 3 variables principales fueron: fiebre 72.7%, Igg inicial 72.2% y tos 68.2%. La variable con mayor asociación y poder estadístico fue la determinación de Igg inicial con un valor  $p > 0.024$ . Seguida por la variable coccidioidina positiva con un valor  $p > 0.06$ .

**Conclusiones:** La conclusión de la escala se encuentra en la fase de la regresión logística multivariada para conformar el modelo estadístico más idóneo para obtener la curva ROC y estratificar las variables en la tabla.

**Palabras claves:** Coccidioidomicosis, validación escala

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La coccidioidomicosis es un problema de salud pública subestimado debido a un sub-registro, la cual no es de reporte obligatorio.

Al momento no contamos con una metodología de estudio que le facilite al clínico el diagnóstico de ésta patología, de tal manera que se utilizan criterios epidemiológico, clínico, inmunológicos, radiológico y de laboratorio; para apoyar el diagnóstico.

Por lo que al momento el presente trabajo trata de estratificar la importancia de los antecedente epidemiológico, clínico, inmunológico, radiológicos, de laboratorio e histopatológicos; con el fin de establecer un protocolo diagnóstico que facilite el trabajo del clínico; a éstos criterios los llamaremos criterios HIES (CHIES).

### **Pregunta de investigación:**

¿Cuál es la validez de los criterios epidemiológicos, clínicos, inmunológicos, de laboratorio, de gabinete e histopatológicos, para el diagnóstico de coccidioidomicosis en niños?



## MARCO TEÓRICO

La coccidioidomicosis es una micosis profunda endémica en ciertas áreas del continente Americano, conocida como reumatismo del desierto ó fiebre del valle. Esta infección es producida por los hongos dimórficos *Coccidioides* en sus dos especies *immitis* o *posadassi*.<sup>5</sup> La forma libre o miceliar del hongo se encuentra en el medio ambiente y contiene artrosporas que es la forma infectante; mientras la fase parasitaria se encuentra en el tejido del huésped infectado, y es caracterizado por la presencia de esférulas.<sup>6</sup>

Investigaciones a finales del siglo pasado han demostrado lesiones típicas de *C. immitis* en antiguos esqueletos de habitantes de Arizona que pertenecieron a la cultura Sinagua en el año 1400 a 1000 a.c.<sup>7</sup>

Fue descrita por Posadas y Wernike a finales del siglo XVIII, posteriormente Perrín y Cicero informan del primer caso en México en 1932 y en Sonora el primer caso autóctono descrito en 1948 por Gastón Madrid.<sup>8</sup>

La enfermedad es endémica en la región geográfica del hemisferio occidental localizada entre California y Argentina, específicamente en el suroeste de Estados Unidos de Norteamérica (USA), la región fronteriza del norte de México, y en algunas zonas limitadas de América Central y Sudamérica. Se reportan brotes epidémicos de Coccidioidomicosis en años con lluvias abundantes al final del invierno y principio de primavera, seguidas de sequías posteriores, lo que ocasiona un incremento en el número de casos reportados en otoño, aunque también se ha asociado con desastres naturales como los terremotos y tormentas de arena.<sup>9</sup>

Actualmente en nuestro país no hay una estadística confiable de coccidioidomicosis, debido a falta de legislación al respecto, y a que no es obligatorio dar reporte. En todo caso no es un problema de salud pública, al contrario de lo ocurre en Estados Unidos. Sin embargo, el problema es subestimado; es mucho más importante de lo que creemos. En México numerosas micosis; de las 36 descritas en todo el mundo según la OMS, 32 existen en nuestro país, donde la epidemiología de la coccidioidomicosis es incierta y contradictoria.<sup>10</sup>

Los factores de riesgo son actividades que exponen al sujeto a contacto con polvo contaminado, especialmente de áreas no cultivadas en zonas endémicas.<sup>11</sup> Los arqueólogos constituyen un grupo con riesgo.<sup>12</sup> Se sabe que cuando realizan trabajo en campo perturban el medio ambiente y al aspirar el polvo de las excavaciones adquieren el hongo y la enfermedad. Los militares representan otro grupo en riesgo.<sup>13</sup>

La coccidioidomicosis no parece transmitirse de humano a humano debido, probablemente, a que la virulencia del hongo se debe a la cantidad más que al volumen del inóculo. Además, la expectoración transportaría endosporas y esférulas y no artroconidias, que son las formas infectantes.<sup>14</sup>

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. Se pensaba que se debía al tipo de ocupación con exposición a polvo contaminado; sin embargo, los varones tienen mayor tendencia a la diseminación, y se observa el mismo comportamiento en niños, lo que sugiere un componente genético u hormonal. También se ha descrito una asociación de la

enfermedad diseminada en filipinos o en individuos de raza negra, pero no se ha visto predisposición racial.<sup>15</sup>

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 que tienen un trasplante y están bajo tratamiento con inmunosupresores, y los que padecen neoplasias están expuestos a padecer la enfermedad crónica o diseminada.<sup>16</sup>

## **Patogenia**

En el suelo de regiones endémicas, *Coccidioides* spp se encuentra en su fase saprobia o infectante, compuesta por hifas que contienen estructuras denominadas arthroconidios. Las hifas se fragmentan incluso con las corrientes de aire más tenues y los arthroconidios así son transportados por el viento a grandes distancias. Habitualmente *C. immitis* crece a una profundidad entre 5 y 30 cm por debajo de la superficie del suelo, especialmente alrededor de los agujeros de madrigueras de roedores o reptiles.<sup>10</sup>

Una vez inhalados los arthroconidios, se alojan en los alvéolos pulmonares y provocan la primera línea de defensa, a cargo de los polimorfonucleares y macrófagos.<sup>17</sup> Los primeros producen quimiotácticos para desencadenar el proceso inflamatorio y provocar mayor respuesta ante el microorganismo; también se activa el sistema de complemento, los macrófagos fagocitan las arthroconidias pero no pueden, sino hasta que sean activados o sensibilizados por

los linfocitos TH1,<sup>31</sup> lo cual sucederá posteriormente, cuando, después de acudir al llamado del polimorfonuclear y todas sus sustancias quimiotácticas, se encuentren con los macrófagos y los conviertan en células presentadoras de antígenos; éstas, a su vez, activarán a los linfocitos B, que producirán anticuerpos específicos; así mismo activarán a los linfocitos TH2, que son fundamentales para activar las células NK específicas para combatir al hongo en su fase parásita. Otras células que acuden al llamado son los eosinófilos y los mastocitos que liberan histamina e IgE en grandes cantidades (figura 2). Por lo general, esta extraordinaria coordinación de nuestro sistema inmunitario es suficiente para controlar un inóculo pequeño, como generalmente ocurre, y la enfermedad no progresa ni tiene traducción clínica, más allá de una “fiebre del valle”; la cual se recupera espontáneamente en unos días. Por esta razón los pacientes con escasa capacidad de respuesta inmunitaria celular sufren formas diseminadas de la enfermedad, casi siempre mortales.<sup>18</sup>

### **Cuadro clínico**

El espectro de la enfermedad debido a *Coccidioides* spp es muy amplio y depende de las defensas del huésped, del tamaño del inóculo y, posiblemente, de factores específicos de la virulencia o de la resistencia del microorganismo.<sup>19</sup>

Cerca de 60% de infecciones tienen pocos o ningún síntoma respiratorio; 40% restante se presentan en forma sintomática y frecuentemente como un síndrome pulmonar subagudo de alivio espontáneo. Varias semanas o meses después desaparece el problema pulmonar, a menudo sin tratamiento.<sup>20</sup> La enfermedad aguda o subaguda se presenta como una simple infección de vías respiratorias

superiores o puede ser una neumonía adquirida en la comunidad que se confunde con una neumonía de origen bacteriano. La única demostración de infección es la conversión de la prueba cutánea con coccidioidina o esferulina. En el resto de los casos, los síntomas aparecen aproximadamente tres semanas después de haber adquirido la infección. Los síntomas comienzan generalmente en 7 a 21 días de la inhalación de artroconidios. Los pacientes se quejan de fiebre, tos, malestar, mialgias y disfagia y 20% con neumonía adquirida en la comunidad por *Coccidioides* sufría dolor de cabeza.<sup>21</sup>

Los pacientes generalmente tienen tres o cuatro síntomas; los más comunes son: tos (74%), fiebre (56%), diaforesis nocturna (35%), dolor de pecho pleurítico (33%), escalofríos (28%), disnea (27%), artralgia (13%), mialgias (12%), pérdida de peso (21%) y erupción cutánea (14%). Los síntomas duran generalmente menos de tres semanas, aunque la fatiga puede ser prolongada. Los que padecen enfermedad diseminada muestran afección de la piel más comúnmente, por probable daño fungicida.<sup>22</sup>

Este cuadro se conoce como “fiebre del valle de San Joaquín” (que es la zona hiperendémica del sur de California).<sup>23</sup>

## **Diagnóstico**

Hay muchas formas clínicas de coccidioidomicosis. Se requiere un alto índice de sospecha diagnóstica, sobre todo en zonas endémicas y una buena historia clínica, que investigue antecedentes de visitas o estancias en esas zonas.

La dificultad principal del diagnóstico es no considerar coccidioidomicosis como una posibilidad donde los principales auxiliares diagnósticos siguen siendo la microscopia, el cultivo y la serología.<sup>9</sup>

El diagnóstico definitivo de coccidioidomicosis se basa en la identificación del hongo mediante cultivo, muestras de tejidos o fluidos. El hongo crece en tres o cuatro días, y lo hace en casi todos los medios de cultivo, pero es mejor en Agar dextrosa Sabouraud o Agar micosel.<sup>24</sup>

La visualización de esférulas en secreciones o tejidos con varias tinciones, incluida la de Papanicolau, también es un criterio diagnóstico definitivo, sin embargo la que mejor rendimiento tiene es tinción de Grocott metamina.<sup>25</sup>

Las pruebas serológicas son importantes para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes; deben realizarse en laboratorios con experiencia. La IgM contra *Coccidioides* se detecta en 75% de los pacientes en la primoinfección, mientras que la IgG suele aparecer después; persiste elevada por más tiempo. Títulos superiores a 1:32 indican enfermedad diseminada. Se exceptúan los pacientes con meningitis por *Coccidioides* que no suelen presentar títulos elevados de IgG. El seguimiento de los pacientes se hace con mediciones de IgG en serie para valorar la respuesta al tratamiento.<sup>26</sup>

## **Radiología**

En un estudio en pacientes pediátricos, se observó que los datos radiológicos en coccidioidomicosis pulmonar son variados, mostrando como manifestaciones radiológicas más frecuentes a: infiltrado reticulogranular (31.8%), ampliación del mediastino (24%), derrame pleural (15.6%) y condensaciones lobulares (4.7%).<sup>27</sup>

## Microscopía

Las preparaciones teñidas con hidróxido del potasio (KOH) son útiles y fácilmente disponibles, pero carecen de sensibilidad y especificidad. La tinción fluorescente de Withe con fluoruro de calcio (CaF) es la mejor para detectar hongos; permite la unión a la quitina y a la celulosa de la pared celular.<sup>28</sup> La lectura de la tinción requiere personal capacitado y atención a los detalles morfológicos.

La tinción de plata de Grocott-metenamina es la más sensible para identificar hongos en preparaciones histopatológicas. Sin embargo, suele ser difícil observarlas y diferenciarlas (endosporas dentro de esférulas) de los elementos de partes blandas (por ejemplo, las gotitas del moco y los gránulos del glucógeno), así como de algunas bacterias. Estas tinciones y su interpretación deben ser hechas por personal muy capacitado.

Otras tinciones histológicas frecuentemente usadas son la tinción ácida de Shiff y la de hematoxilina/eosina. En ocasiones, tinciones con Giemsa, Papanicolau, y con mucicarmín también permiten identificar *Coccidioides*.<sup>29</sup> La observación de una esférula madura de *Coccidioides* con endosporas es patognomónica de infección.

## Cultivo

*Coccidioides* spp se desarrolla en la mayor parte de los medios de cultivo (agar Sabouraud, agar con cicloheximida) y medios bacterianos (agar sangre y chocolate hasta el medio selectivo de extracto de levadura usado para *Legionella*). El crecimiento ocurre generalmente en cuatro o cinco días en la

mayor parte de los medios. Las colonias jóvenes (dos a tres días después del crecimiento) no tienen artroconidias. Las colonias son generalmente blancas “polvorosas” pero pueden tener distintos colores, especialmente al envejecer. La producción del artroconidias ocurre mientras crece la colonia.<sup>30</sup>

La vía respiratoria proporciona el porcentaje más alto de aislamiento en el cultivo de *Coccidioides* spp. En la publicación de Sussland y cols<sup>34</sup> se obtuvo un índice total de aislamiento de 3.2% de todos los especímenes de cultivo de hongos ( $n = 55.788$ ) en un periodo de seis años; de las muestras de vías respiratorias aislaron 8.3% ( $n = 10.372$ ). En el hemocultivo fue de 0.4% ( $n = 5.026$ ) y para urocultivos de 0.6% ( $n = 649$ ). Del sistema nervioso central el porcentaje de aislamiento también fue bajo (0.9%). El método estándar para el diagnóstico de coccidioidomicosis del sistema nervioso central sigue siendo el serológico más que el cultivo.

## **Serología**

En los últimos 50 años, la detección de los anticuerpos anticoccidioides ha sido importante para establecer el diagnóstico de coccidioidomicosis. La IgM (detectada con prueba de precipitinas) llega a ser medible desde la primera (50% de casos) hasta la tercera semana (90% de casos) del inicio. La IgG (medible por fijación de complemento) llega a ser medible algunas veces desde la segunda y la tercera semanas del inicio o más (hasta varios meses). La IgG puede permanecer por meses, y su título se relaciona generalmente con el grado de la infección.



Los títulos de IgG (Fijación de complemento: FC) > 1:32 sugieren actividad aumentada y posible diseminación. Debido a su sensibilidad disminuida, la prueba de fijación de complemento no debe utilizarse como único método de diagnóstico de coccidioidomicosis. Esta prueba sólo es útil para el diagnóstico en la enfermedad meníngea. Los serológicos negativos no excluyen el diagnóstico de coccidioidomicosis, sobre todo en fases tempranas de la enfermedad, FC tiene una sensibilidad de sensibilidades de 56%.<sup>31</sup>

Con la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la sensibilidad y especificidad de ésta prueba son del 100% y 98.4% respectivamente cuando la prueba es realizada en tejido fresco del tracto respiratorio sin parafina; del 92.9% y 98.1% en tejido fresco no respiratorio; y sensibilidad del 73.4% en tejidos fijados en parafina.<sup>32</sup>

### **Prueba cutánea**

La inmunidad celular es la protección del huésped, por lo que las reacciones cutáneas de sensibilidad celular al antígeno específico (esferulina o coccidioidina) son el apoyo principal en estudios de vigilancia epidemiológica de coccidioidomicosis. Las pruebas cutáneas no interfieren con las pruebas serológicas, pero su utilidad en el diagnóstico es limitado si existe anergia y porque una prueba positiva indica una infección anterior de duración incierta.<sup>9</sup>

## **OBJETIVOS**

### **General:**

Estimar la validez de los CHIES para diagnosticar coccidioidomicosis en el grupo etario de 0 a 18 años, que acudieron al Hospital Infantil del Estado de Sonora, durante el periodo de 1983 al año 2012.

### **Específico:**

Estimar la validez de cada uno de los CHIES.

Utilizar los CHIES como sustento diagnóstico para el inicio temprano del tratamiento de la coccidioidomicosis en niños.

Estratificar los CHIES de acuerdo a la validez de cada uno de ellos.

## **HIPÓTESIS**

### **Hipótesis alterna:**

Los criterios CHIES son válidos para establecer el diagnóstico de coccidiodomicosis en niños.

### **Hipótesis nula:**

Los criterios CHIES no son válidos para establecer el diagnóstico de coccidiodomicosis en niños.

## **JUSTIFICACIÓN**

El diagnóstico de coccidioidomicosis es difícil de establecer en la edad pediátrica por la poca sensibilidad de las pruebas diagnósticas, por lo que la suma de criterios clínicos, epidemiológicos, inmunológicos, y radiológicos nos llevan al diagnóstico.

Por lo que el definir la validez de estos criterios, nos ayudará a establecer el diagnóstico temprano y como consecuencia el tratamiento oportuno de la coccidioidomicosis en niños.

## **ALCANCE**

La estructuración de una escala nos orientará a la posibilidad diagnóstica con mayor certeza. Al no existir una herramienta de éste tipo que nos ayude para el diagnóstico temprano, enfatiza su importancia y la influencia que tendrá en toda la región endémica de la coccidioidomicosis.

## DISEÑO METODOLÓGICO

Se analizaron los expedientes clínicos de 185 pacientes, de los cuales fueron incluidos 66 expedientes; analizando 18 variables:

### Variable dependiente:

- *Coccidioidomycosis.*

### Variables independientes:

- *Epidemiológicos:* Lugar de origen, residencia en el último año, edad, sexo.
- *Clínicos:* Tos, fiebre, hemoptisis, pérdida de peso, exantema, lesiones verrucosas cutáneas, adenopatías cervicales, supraclaviculares, axilares o inguinales.
- *Inmunológicos:* Coccidioidina, PPD, Ac. precipitantes, Ac. fijadores de complemento.
- *Radiológicos:* Derrame pleural, mediastino ampliado, neumonía del lóbulo medio, condensaciones lobares, infiltrados intersticiales, adenopatías peribronquiales.
- *Laboratorio:* Cultivo en Agar sabouraud ó Agar mycoceel.
- *Histopatológicos:* Tinción plata Grocott metamina, tinción hematoxilina/eosina, tinción ácido peryódico de shiff, frotis con hidróxido de potasio.

### Tipo de estudio:

Transversal, retrospectivo.

**Período de estudio:**

1° de enero de 1983 al 31 de diciembre de 2012.

**Sitio de estudio:**

Hospital Infantil del Estado de Sonora.

**Sujetos de estudio:**

Revisión de expedientes clínicos y radiológicos con diagnóstico de coccidioidomicosis en cualquiera de sus presentaciones clínicas en pacientes de 0 a 18 años, en el periodo comprendido del 1 de enero de 1983 al 31 de diciembre de 2012.

**Método estadístico:**

Se recolectaron datos en tablas de Excel.

Se realizó tabla de 2x2 (sensibilidad , especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo).

Se utilizó el paquete estadístico STATA para la regresión logística bivariada, multivariada y curva ROC.

**Criterios de inclusión**

Expedientes clínicos y radiológicos de pacientes de 0 a 18 años con el diagnóstico de coccidioidomicosis en cualquiera de sus presentaciones clínicas para el grupo control; en los que el diagnóstico se fundamentó en estudios:

1. Crecimiento de esférula de *Coccidioides spp.* en medio de cultivo de agar Sabouraud-dextrosa y/o agar-micosel.

## 2. Estudio histopatológico con visualización del hongo.

Así mismo, se incluyó los expedientes clínicos de todos los pacientes con sospecha de coccidioidomicosis a los cuales se les realizó estudios de microbiología e histológicos para tratar de visualizar el hongo y cumplir cualquiera de los puntos anteriores.

### **Criterios de exclusión**

Expedientes incompleto.



## RESULTADOS

Se revisaron 185 expedientes clínicos, de los cuales 66 expedientes fueron incluidos por cumplir con los criterios. Se encontraron 6 cultivos positivos y 20 visualizaciones del hongo; con un total de 22 pacientes con el «Gold standar» Cuatro pacientes tenían registro tanto de cultivo como de visualización positivos y 44 controles negativos.

La distribución de la muestra por sexo se muestra en la tabla 1:

Sexo	Media	SD	Frecuencia
Masculino	5.19	4.63	34
Femenino	6.58	4.35	32
Total	5.9	4.51	66

*Tabla 1:* Distribución por sexo de los pacientes.

En porcentaje con ligero predominio del sexo masculino con el 52%, sobre el 48% correspondiente al sexo femenino.

En la distribución de los pacientes por los municipios de residencia habitual se encontraron con mayor porcentaje a Hermosillo con 60.6%, tabla 2:

**Tabla 2**

Residencia	Frecuencia	%
Hermosillo	40	60.6
Caborca	8	12.1
Foráneo	7	10.6
Cajeme	3	4.5
Guaymas	2	3.0
Plutarco E. C.	2	3.0
Navojoa	2	3.0
Magdalena	1	1.5
Empalme	1	1.5
<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>100</b>

El tiempo de evolución del cuadro de coccidioidomicosis con un mayor porcentaje del 65.1% con una evolución menor de 1 mes, tabla 3:

**Tabla 3**

Tiempo de evolución	Frecuencia	%
< 1 mes	43	65.1
2-3 meses	11	16.6
4-6 meses	5	7.5
> 6 meses	7	10.6

En la distribución de las formas clínicas de la coccidioidomicosis, se encuentra la forma pulmonar con el 72.7%, seguida por la ganglionar con el 3%, tabla 4:

**Tabla 4**

Forma clínica	Frecuencia	%
Pulmonar	48	72.7
Ganglionar	2	3.0
Osteomuscular	4	6.0
Meningea	8	12.1
Cutanea primaria	4	6.0

En la confiabilidad de las variables estudiadas se encuentra en orden descendente de acuerdo al grado de sensibilidad, tabla 5:

Variable	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	FP	FN	P
<b>Fiebre</b>	72.7	31.8	34.8	70	68.2	27.3	45.5
<b>Igg inicial</b>	72.2	54.8	40.8	82.2	42.5	27.8	60
<b>Tos</b>	68.2	38.6	35.7	70.8	61.4	31.8	48.5
<b>Igm inicial</b>	50	24.2	21.9	53.3	75.8	50	31.9
<b>Igg final</b>	46.2	64.3	37.5	72	35.7	53.8	58.5
<b>Coccidioidina</b>	46.2	24.2	19.4	53.3	75.8	53.8	30.4
<b>Igm final</b>	37.5	73.1	30	79.2	26.9	62.5	64.7

Variable	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	FP	FN	P
<b>Adenopatías</b>	27.3	65.9	28.6	64.4	34.1	72.7	53
<b>Pérdida de peso</b>	27.3	70.5	31.6	66	29.5	72.7	56.1
<b>Exantema</b>	27.3	70.5	31.6	66	29.5	72.7	56.1
<b>Exantema morbiliforme</b>	18.2	90.9	50	69	9.1	81.8	66.7
<b>Adenopatía inguinal</b>	13.6	79.5	25	64.8	20.5	86.4	57.6
<b>Adenopatía cervical</b>	9.1	72.7	14.3	61.5	27.3	90.9	51.5
<b>Eritema nodoso</b>	9.1	79.5	18.2	63.6	20.5	90.9	56.1
<b>Mediastino ampliado</b>	9.1	95.5	50	67.7	4.5	90.9	66.7
<b>Adenopatía peribronquial</b>	4.5	93.2	25	66.1	6.8	95.5	63.6
<b>Adenopatía axilar</b>	4.5	97.7	50	67.2	2.3	95.5	66.7
<b>Hemoptisis</b>	4.5	100	100	67.7	0	95.5	68.2
<b>Adenopatía supraclavicular</b>	0	97.7	0	66.2	2.3	100	65.2

**Tabla 5.** VPP: Valor predictivo positivo. VPN: Valor predictivo negativo. FP: Falso positivo. FN: Falso negativo. P: Precisión.

En la regresión logística bivariada de Dx. de coccidioidomicosis con fiebre no se encuentra una asociación fuerte, con una  $p > 0.79$ . **Tabla 6.**

Logistic regression	Number of obs	=	61
	LR chi2(1)	=	0.07
	Prob > chi2	=	0.7962
Log likelihood = -38.558842	Pseudo R2	=	0.0009

---

Dx. Coccidioidomicosis	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Fiebre	.8555556	.5149973	-0.26	0.796	.2629492 2.783714
Gold Standar	.5454545	.2768286	-1.19	0.232	.2017239 1.47489

---

En la regresión logística bivariada de Dx. de coccidioidomicosis con coccidioidina, solo se observa una débil asociación con una  $p > 0.06$ . **Tabla 7.**

Logistic regression	Number of obs	=	39
	LR chi2(1)	=	4.41
	Prob > chi2	=	0.0357
Log likelihood = -19.996185	Pseudo R2	=	0.0993

---

Dx. Coccidioidomicosis	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Coccidioidina	.8772812	.0610684	-1.88	0.060	.7653953 1.005523
Gold Standar	.7607125	.3861988	-0.54	0.590	.2812433 2.05759

---

En la regresión logística bivariada de Dx. de coccidioidomicosis con la determinación de Igg inicial, se observa una fuerte asociación, al tener una  $p > 0.024$ . **Tabla 8.**

Logistic regression	Number of obs	=	54			
	LR chi2(1)	=	5.60			
	Prob > chi2	=	0.0179			
Log likelihood = -29.104073	Pseudo R2	=	0.0878			
-----						
Dx. Coccidioidomicosis	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
-----+-----						
Igg inicial	1.308244	.1559321	2.25	0.024	1.035696	1.652514
Gold Standar	.184917	.0882889	-3.54	0.000	.0725387	.4713942
-----						

En la regresión logística bivariada de Dx. de coccidioidomicodis con determinación de Igm inicial se encuentra una débil asociación con una  $p > 0.069$ .

En la regresión logística bivariada de Dx. de coccidioidomicodis con tos no se encuentra una asociación fuerte con una  $p > 0.471$ .

En la regresión logística bivariada de Dx. de coccidioidomicodis con pérdida de peso no se encuentra una asociación fuerte con una  $p > 0.727$ .

En la regresión logística bivariada de Dx. de coccidioidomicodis con eritema nodoso no se encuentra una asociación fuerte con una  $p > 0.470$ .

En la regresión logística bivariada de Dx. de coccidioidomicosis con presencia de intradermo-reacción no se encuentra una asociación fuerte con una  $p > 0.103$ .

En la regresión logística multivariada del Dx. de coccidioidomicosis con determinación de Igg inicial y coccidioidina, permanece la fuerte asociación con Igg inicial con  $p > 0.27$ , sin embargo coccidioidina disminuye su poder estadístico con  $p > 0.082$ . **Tabla 9.**

Logistic regression	Number of obs	=	36
	LR chi2(2)	=	8.34
	Prob > chi2	=	0.0155
Log likelihood = -14.899962	Pseudo R2	=	0.2186

---

Dx. Coccidioidomicosis	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
Coccidioidina	.8722981	.0686253	-1.74	0.082	.7476517 1.017725
Igg inicial	1.455583	.2465147	2.22	0.027	1.044429 2.028593
Gold Standar	.2488719	.1805524	-1.92	0.055	.0600404 1.031593

---

En la regresión logística multivariada del Dx. de coccidioidomicosis con determinación de Igm inicial y coccidioidina, pierde poder estadístico de asociación con Igm inicial en  $p > 0.48$ , sin embargo coccidioidina disminuye su poder estadístico con  $p > 0.213$

## DISCUSIÓN

En nuestra institución se tuvo un índice de aislamiento del 6.2% en una experiencia de 29 años del periodo 1983 a 2012, a comparación del índice total de aislamiento de 3.2% de todos los especímenes de cultivo de hongos en un periodo de seis años observado por investigadores de Arizona.<sup>34</sup> Muestra la capacidad de nuestro laboratorio de microbiología para lograr la visualización del hongo por crecimiento en medio de cultivo.

Se observó que los varones son más susceptibles a la enfermedad. Con una frecuencia de 34 comparada con las mujeres que fue de 32; los varones tienen mayor tendencia a la diseminación<sup>8</sup>, y se observa el mismo comportamiento a cualquier edad en hombres, lo que sugiere un componente genético u hormonal.<sup>4</sup>

En la distribución de nuestra población de estudio se centra en Hermosillo con un 60.6% seguido por Caborca con el 12.1%, aunque se establece que la incidencia de coccidioidomicosis aumenta cada vez más estando más al norte y al oeste del país; teniendo eso en cuenta las poblaciones al noroeste del estado como San Luis Rio Colorado se tendría un reporte de mayores casos; sin embargo influye el hecho que no es una enfermedad de notificación obligada.

En lo que relacionada a Coccidioidomicosis pulmonar, es la forma clínica observada con mayor frecuencia, debido a que la vía respiratoria es la puerta de entrada de las artrosporas. Los hallazgos del presente estudio está de acuerdo con el hecho de que la exposición al agente pudieron haber ocurrido en cualquier actividad al aire libre desarrollada por los niños. Teniendo un porcentaje de



Coccidioidomicosis pulmonar del 72.7%, seguida de Coccidioidomicosis meníngea del 12.1%.

En la evaluación de la sensibilidad y especificidad de nuestras variables, se logra observar dentro de las variables clínicas se encuentran la fiebre con 72.7% y 31.8% respectivamente; seguido por tos con 68.2% y 38.6%; pérdida de peso con 27.3% y 70.5%; en lo inmunológico la intradermorreacción con coccidioidina con 46.2% y 24.2% respectivamente. En el grupo de serología se encontró la determinación de Igg inicial con una sensibilidad de 72.2% y una especificidad del 54.8%, en comparación con lo reportado para la sensibilidad de Igg inicial en 56%.<sup>31</sup>

En las regresiones logísticas bivariadas se observa que el diagnóstico definitivo de coccidioidomicosis con fiebre no tiene una fuerte asociación ya que cuenta con un valor de  $p > 0.7$ ; sin embargo el diagnóstico de coccidioidomicosis con la determinación de Igg inicial, se observa una fuerte asociación estadística, al tener un valor de  $p > 0.024$ . En la determinación de Igm inicial se encuentra una débil asociación con una  $p > 0.069$ . Con tos no se encuentra una asociación fuerte con un valor de  $p > 0.471$ . Con la intradermorreacción con coccidioidina, solo se observa una débil asociación con una  $p > 0.06$ . La fuerte asociación estadística de la determinación de Igg inicial para el diagnóstico de Coccidioidomicosis la convierte en la variable de mayor peso para la conformación de la escala diagnóstica; seguida por la intradermorreacción con coccidioidina.

En la regresión logística multivariada del Dx. de coccidioidomicosis con determinación de Igg inicial y coccidioidina, permanece la fuerte asociación con

Igg inicial con  $p > 0.27$ , sin embargo coccidioidina disminuye su poder estadístico con  $p > 0.082$ , por lo que faltará la integración en el modelo estadístico de las variables correspondientes a los datos clínicos y radiológicos, y observar el comportamiento de un modelo estadístico más sólido.

## CONCLUSIONES

El diseño de un programa de prevención y control de esta enfermedad en las áreas endémicas es indispensable con objeto de desarrollar estrategias para la capacitación del personal médico y paramédico, tanto en aspectos relacionados con la clínica como en lo concerniente a la epidemiología de esta enfermedad. Es importante incorporar a la coccidioidomicosis entre los padecimientos de notificación obligatoria en el sistema único de información para la vigilancia epidemiológica, particularmente en áreas endémicas, como la de Sonora.

La conclusión sobre la serología en la coccidioidomicosis es que por sí sola no es suficiente; que es de vital importancia conocer qué pruebas se realizan en nuestro laboratorio, y qué experiencia tienen al respecto, pues una prueba positiva no siempre indica que exista la enfermedad y una negativa no descarta que la haya.

En nuestro estudio se encontró un índice de aislamiento del 6% a comparación del 3% reportado en la literatura.

La sensibilidad y especificidad de las variables estudiadas comparten similitud con lo registrado por otros autores.

La conclusión de la escala se encuentra en la fase de la regresión logística multivariada para conformar el modelo estadístico más idóneo para obtener la curva ROC y estratificar las variables en la tabla.

## ANEXO

### Escala para el diagnóstico de Coccidioidomicosis en pediatría

Variable	Valor
Total	

## BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz B, Castanon LR, Calderon I, Vazquez ME, Manjarrez ME. Parasitic mycelial forms of coccidioides species in Mexican patients. *J Clin Microbiol.* 2004 Mar;42(3):1247-9.
2. Pappagianis D. Marked Increase in cases of coccidioidomycosis in California: 1991, 1992, and 1993. *Clin Infec Dis* 1994; 19: S14-8.
3. Raúl C. Baptista, M. Riquelme. Epidemiología de la coccidioidomycosis en México. *Rev Iberoam Micol.* 2007; 24: 102-103.
4. Crum NF, Lederman ER, Stafford CM, Parrish JS, Wallace MR. Coccidioidomycosis: a descriptive survey of a reemerging disease. Clinical characteristics and current controversies. *Medicine.* 2004;83:149-75.
5. Castañon OLR, Aroch CA, y cols. Coccidioidomycosis y su escaso conocimiento en nuestro país. *Rev Fac Med UNAM.* 2004; 4: 145-8.
6. Cano RM, Sotelo CN, Contreras SJ. Coccidioidomycosis diseminada con lesión cutánea tipo cancroide. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2002; 59: 645-50.
7. Harrison WR, Merbs CF y Lathers CR. Evidence of coccidioidomycosis in the Skeleton of an ancient Arizona Indian. *JID.*1991; 164: 436-7.
8. Cano RM, Dorame CR, Gómez RN, Contreras SJ. Coccidioidomycosis 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: 10-4.
9. Stevens DA. Current Concepts: Coccidioidomycosis. *N Engl J Med.* 1995; 16: 1077-82.

10. Baptista R, Riquelme M. La coccidioidomicosis, una enfermedad letal que se estudia en CICESE. Gaceta Electrónica del Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada (CICESE), Universidad Autónoma de Baja California (UABC). 2006;1(110).
11. Catanzaro A. Coccidioidomycosis. Semin Respir Crit Care Med 2004;25:123-8.
12. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Coccidioidomycosis in workers at an archeologic site-Dinosaur National Monument, Utah, June-July 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2001; 50:1005-8.
13. Crum N, Lamb C, Utz G, Amundson D, Wallace M. Coccidioidomycosis outbreak among United States Navy SEALs training in a *Coccidioides immitis* endemic area Coalinga, California. J Infect Dis. 2002;186:865-8.
14. Kirkland TN, Fierer J. Coccidioidomycosis: a reemerging infectious disease. Emerg Infect Dis. 1996;2:192-9.
15. Crum NF, Lederman ER, Stafford CM, Parrish JS, Wallace MR. Coccidioidomycosis: a descriptive survey of a reemerging disease. Clinical characteristics and current controversies. Medicine. 2004;83:149-75.
16. Ampel NM, Ryan KJ, Carry PJ, Wieden MA, Schiffman RB. Fungemia due to *Coccidioides immitis*. An analysis of 16 episodes in 15 patients and a review of the literature. Medicine. 1986;65:312-21.
17. Galgiani JN, Yam P, Petz LD, Williams PL, Stevens DA. Complement activation by *Coccidioides immitis*: in vitro and clinical studies. Infect Immun. 1980;28:944-9.

18. Ampel NM, Galgiani JN. Interaction of human peripheral blood mononuclear cells with *Coccidioides immitis* arthroconidia. *Cell Immunol.* 1991;133(1):253-62.
19. Mirbod-Donovan F, Schaller R, Hung CY, Xue J, Reichard U, Cole GT. Urease produced by *Coccidioides posadasii* contributes to the virulence of this respiratory pathogen. *Infect Immun.* 2006;74:504-15.
20. Johnson RH, Caldwell JW, Welch G, Einstein HE. The great coccidioidomycosis epidemic: clinical features. In: *Coccidioidomycosis: Fifth International Conference, Washington.* 1996: 17-18
21. Valdivia LD, Nix M, Wright E, Lindberg T, Fagan D, et al. Coccidioidomycosis as a common cause of community-acquired pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2006;12(9):58-62.
22. Crum NF, Lederman ER, Stafford CM, Parrish JS, Wallace MR. Coccidioidomycosis: a descriptive survey of a reemerging disease. Clinical characteristics and current controversies. *Medicine* 2004;83:149-75.
23. Stevens DA. Coccidioidomycosis. *N Engl J Med* 1995;332:1077-82.
24. Ampel N. Coccidioidomycosis. In: Sarosi GA, Davies SF, editors. *Fungal diseases of the lung.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000:59-77.
25. Warlick MA, Quan SF, Sobonya RE. Rapid diagnostic of pulmonary coccidioidomycosis. Cytologic v potassium hydroxide preparations. *Arch Intern Med.* 1983;143:723-5.
26. Laniado-Laborín R, Coccidioidomycosis. Más que una enfermedad regional. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2006;19(4):301-8.

27. Cano RM, Álvarez HG, Durazo AM. Coccidioidomycosis pulmonar: 24 años de experiencia en el HIES. *Rev. Mex. Ped.* 2008; 75: 162-167.
28. Wieden MA, Saubolle MA. The histopathology of coccidioidomycosis. In: Einstein HE, Catanzaro A, editors. *Coccidioidomycosis: proceedings of the 5th international conference*. National Foundation for Infectious Diseases, Washington, 1996:12-17.
29. Wieden MA, Saubolle MA. The histopathology of coccidioidomycosis. In: Einstein HE, Catanzaro A, editors. *Coccidioidomycosis: proceedings of the 5th international conference*. National Foundation for Infectious Diseases, Washington, 1996:12-17.
30. Saubolle MA. Mycology and the clinical laboratory in the diagnosis of respiratory mycoses. In: Sarosi GA, Davies SF, editors. *Fungal diseases of the lung*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:1-16.
31. Pollage CP, Billetdeaux E, Phansalkar A, Litwin M, Petti CA, Annual Meeting of the American Society of Microbiology, abstr. F-005. 2011:193
32. Binnicker MJ, Buckwalter SP, Eisberner J et al. Detection of coccidioides species in clinical specimens by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 173-78.
33. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2005;41:1217-23.
34. Saubolle MA, McKellar P, Sussland D. Epidemiologic, clinical, and diagnostics aspects of coccidioidomycosis. *J Clin Microbiol.* 2007; 45: 26-30.