



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“Características clínicas de pacientes con diagnóstico de coccidioidomicosis
atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el periodo
2007-2017”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

Dra. Erika Barragán Reyes

HERMOSILLO, SONORA

Julio, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AÚTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
COCCIDIOIDOMICOSIS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO
DE SONORA DURANTE EL PERIODO
2007-2017”

TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA
PRESENTA
DRA. ERIKA BARRAGÁN REYES

Dr. José Jesús Contreras Soto
Director General HIES/HIMES

Dr. Homero Rendón García
Jefe del Departamento de
Enseñanza e Investigación,
Calidad y Capacitación

Dr. Jaime Gabriel Hurtado Valenzuela
Profesor Titular de Pediatría

Dr. Manuel Alberto Cano Rangel
Director de Tesis

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2018

AGRADECIMIENTOS

A Dios, mi guía y fuente de la fortaleza para seguir adelante y llegar hasta donde estoy.

A mis Padres por haberme dado la vida, por tener paciencia inquebrantable, por forjar mi carácter y estar conmigo en momentos buenos y difíciles; a ella por mostrarme la perseverancia y el valor del trabajo continuo, a él, aunque ya no está conmigo, la ternura y la ilusión para perseguir mis sueños.

A mi compañero y amigo, César, esposo paciente que me ha acompañado a lo largo de mis proyectos, por más complicados que parezcan.

A mis hermanas y mis sobrinos, que dan sabor a la vida y son capaces de arrancarme sonrisas aunque todo parezca que va mal.

A mi director de tesis por haber confiado en mí, por sus enseñanzas y por dirigirme en este proyecto.

A todo el personal de enseñanza e investigación de este, mi Hospital, por todo su apoyo y por hacerlo todo más fácil.

Al personal médico, paramédico y administrativo del Hospital Infantil que compartieron sus conocimientos y han participado en mi formación, además de brindarme una palmadita en la espalda para seguir adelante.

A mis amigos residentes que son como una familia, por tantas experiencias, por compartir buenos y malos momentos, por darme siempre ánimo y ver las cosas de manera positiva.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
RESUMEN	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	6
HIPÓTESIS	6
JUSTIFICACIÓN Y USO DE RESULTADOS	7
FUNDAMENTO TEÓRICO.....	8
COCCIDIOIDOMICOSIS	8
MORFOLOGÍA	10
PATOGENIA.....	10
FORMAS CLÍNICAS	11
DIAGNÓSTICO.....	13
ESTUDIOS DE GABINETE	14
DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO.....	15

TRATAMIENTO	17
PRONÓSTICO.....	17
EPIDEMIOLOGÍA	18
OBJETIVO GENERAL	21
OBJETIVO ESPECÍFICO.....	21
METODOLOGÍA.....	22
DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES	24
RESULTADOS.....	26
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIONES.....	39
ANEXO 1.....	41
CRONOGRAMA.....	42
BIBLIOGRAFÍA	43

INTRODUCCIÓN

La coccidioidomicosis es una micosis profunda producida por dos especies del hongo dimórfico *Coccidioides spp.* denominados *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*. Es endémica en regiones desérticas y semidesérticas, caracterizadas por suelo alcalino arcilloso y de escasa precipitación pluvial. En México el mapeo de la zona endémica se estableció en la década de 1960 mediante un estudio de reactividad de pruebas cutáneas realizado por Dr. González Ochoa⁽¹⁾; se definieron tres zonas, la principal es la zona norte (frontera con Estados Unidos incluyendo a Baja California, Sonora Chihuahua, Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas), una segunda en el litoral del pacífico mexicano (Sinaloa, Nayarit, Jalisco y Michoacán), y la zona centro (Guanajuato, Durango, Zacatecas, San Luis Potosí), cabe señalar que la reactividad cutánea aumenta de sur a norte y de este a oeste. En el estado de Sonora, la atención se dirige principalmente en 7 municipios: Puerto Peñasco, Caborca, Nacozari, Hermosillo, Guaymas, Empalme, Cajeme y Navjoa.

La vía de transmisión es casi exclusivamente pulmonar, a través de la inhalación de la forma infectante, artroconidias, clásicamente se ha descrito el mayor número de casos asociado a exposición ocupacional o recreativa, sin embargo cualquier persona que viva o viaje a las zonas endémicas puede ser sujeto de la enfermedad, con una incidencia mayor en temporadas de baja precipitación pluvial. Las manifestaciones clínicas se describen como similares entre los adultos y la población pediátrica.

En Estados Unidos se ha establecido como un problema de salud pública, mostrando un incremento en los casos en los estados de California y Arizona, con los que el

estado de Sonora comparte características geo-climáticas, sin embargo en el estado de Sonora desconocemos el impacto en salud pública y economía.

Debido a que la evolución de la enfermedad es muy variable, hasta el 60% de los casos pasa desapercibidos al mostrar características de un cuadro respiratorio de baja complejidad, se asume el diagnóstico y registro, no se realizan de manera rutinaria al no ser considerada como diagnóstico en primera intención, sin embargo la Dra Valdivia menciona que una tercera parte de los adultos mayores con cuadros neumónicos adquiridos en la comunidad corresponde a infecciones por *Coccidioides spp.*

En el presente estudio se describen características epidemiológicas clínicas, estrategias diagnósticas terapéuticas empleadas en pacientes a los que se confirmó diagnóstico de coccidiomicosis.

RESUMEN

Objetivo. Describir las características clínicas de coccidioidomicosis en la población pediátrica del Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el periodo 2007-2017.

Material y métodos. Se realizó un estudio descriptivo de las características sociodemográficas, presentación clínica y métodos para confirmación diagnóstica de coccidioidomicosis en pacientes atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el período 2007-2017.

Resultados. Se incluyeron 35 pacientes; predominio masculino (62.9%), el mayor número de casos concentrados en el grupo de 1 a 4 años de edad (51.4%). El 54.3% de los pacientes residían en Hermosillo. La confirmación se realizó en la forma pulmonar en 51.4% y meníngea en 25.7% de los casos. Los signos/síntomas que se presentaron en orden de mayor a menor frecuencia fueron fiebre (65.7%), tos (60%), erupción cutánea (14.1%), dolor torácico (8.6%), adenopatías/adenomegalias (14.3%), cefalea (11.4%) y disnea (5.3%). Se identificaron factores de riesgo en 7 (20%) pacientes. Los métodos confirmatorios empleados fueron microscopia (tinciones de líquidos, secreciones y muestras de patología) en 62.9%, cultivos 20%, fijación de complemento en líquido cefalorraquídeo 11.4% y necropsia 5.7%. El tratamiento fue iniciado en 31 (88.6%) casos, actualmente se encuentran en tratamiento 3 (8.6%), libres de enfermedad 8 (22.8) %, fallecieron 5 (14.3%) y se desconoce situación actual en 19 (54.3%) de los casos. No se incluyeron pacientes con diagnóstico probable de coccidioidomicosis.

Conclusiones. En el presente estudio se observó que mayor número de casos tienen residencia en Hermosillo. El grupo de varones concentro la mayor parte de casos, siendo la población preescolar la más afectada. Los signos/síntomas que se

presentaron en orden de frecuencia fueron fiebre, tos, erupción cutánea, dolor torácico, disnea, adenopatías/adenomegalías y cefalea. A los pacientes que presentan síntomas generales y respiratorios que vivan o tengan el antecedente de tránsito o viaje reciente a zona endémica se debe descartar coccidiodomicosis, sobre todo si se encuentran presentes factores de riesgo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, actualmente no hay una estadística confiable respecto a la casuística de coccidioidomicosis, ya que la vigilancia epidemiológica de la misma no es obligatoria, por lo que hay un desconocimiento de la incidencia y prevalencia de la misma en sus diferentes presentaciones clínicas. Al ser una enfermedad que no está sujeta a reporte obligatorio, se supone no es un problema de salud pública con lo que no permite establecer el impacto de la misma en el estado y el país, resultando frecuente el diagnóstico erróneo, por no ser sospechada, y por lo tanto no se indique un tratamiento adecuado, lo que permita el desarrollo de complicaciones y en ocasiones desenlace fatal de la misma.

El Hospital Infantil del Estado de Sonora es una Unidad Médica de Segundo Nivel que concentra a la población pediátrica del Noroeste de México, que abarca una de las zonas endémicas de esta enfermedad. Sin embargo, es de llamar la atención que al ser una enfermedad que tiende a ser autolimitada, en esta unidad se reciben aproximadamente de 6 a 7 casos anualmente en sus formas pulmonar o diseminada; además la importancia de conocer el perfil epidemiológico, la presentación clínica y el pronóstico de los pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas de coccidioidomicosis pulmonar y diseminada en los pacientes atendidos en el HIES en el periodo 2007-2017?

HIPÓTESIS

Las principales características clínicas de los pacientes con diagnóstico de coccidioidomicosis son la fiebre, tos con duración mayor a 2 semanas, adenopatías asociadas a manifestaciones cutáneas como exantema.

JUSTIFICACIÓN Y USO DE RESULTADOS

En 2008 se publicó en la Revista Mexicana de Pediatría el reporte de la experiencia del Hospital Infantil del Estado de Sonora en la coccidioidomicosis mediante revisión de la casuística de 24 años. Al tener un registro fidedigno de la enfermedad, intencionadamente se debe buscar cualquiera de sus variedades clínicas, dada la amplia gama de presentaciones clínicas, evitando así demora en los tratamientos o complicaciones debidas al mal diagnóstico y por tanto manejo de la enfermedad.

Al igual que para los datos epidemiológicos registrados en Estados Unidos, una proporción importante de casos en México se observa en niños menores de cinco años, lo que sugiere la necesidad de coordinar esfuerzos y colaborar a nivel interinstitucional para determinar la situación actual de esta enfermedad endémica y ejecutar un plan viable de detección temprana de la enfermedad en Sonora, en los diferentes niveles de atención para la salud, que pudiese ser aplicable a otras regiones endémicas de México.

FUNDAMENTO TEÓRICO

COCCIDIOIDOMICOSIS

La coccidioidomicosis o fiebre del Valle de San Joaquín es una micosis sistémica, causada por los hongos dimorfos *Coccidioides immitis* o *C. posadasii*, el primero localizado en el Valle de San Joaquín California, y el segundo en estados vecinos y región norte de México, ambos morfológicamente idénticos⁽³⁾. La forma más frecuente de adquirirla es por inhalación de artroconidios, sin embargo algunos casos son relacionados a inoculación directa; en general su curso es autolimitado, aunque en el paciente inmunocomprometido puede tener un curso clínico severo y fatal⁽⁴⁾. La distribución del mismo ha sido localizada al Hemisferio Occidental, entre latitudes 40° Norte y 40° Sur, con altitud menor a 1200 metros sobre nivel del mar, así como suelo alcalino y salitroso⁽⁵⁾. En 1960, Sotomayor, Madrid y Torres aislaron por primera vez el hongo de muestras de suelo obtenidas en Hermosillo, Sonora, considerándose desde entonces una de las más graves micosis profundas existentes en México⁽⁶⁾, siendo considerada endémica por la distribución geográfica, sin embargo, se han descritos otras áreas endémicas en Centro y Sudamérica. En México hay tres zonas endémicas, una en la franja fronteriza norte (Chihuahua, Coahuila, Nuevo León, Tamaulipas, parte de Durango, Zacatecas y San Luis Potosí); en el litoral del Pacífico (Sonora, Sinaloa y Nayarit) y zonas semidesérticas en Colima, Michoacán y Guerrero⁽⁷⁾. En América se han descrito otras zonas endémicas de menor importancia en Guatemala, Honduras, El Salvador, Venezuela, Paraguay, Colombia, Argentina y Brasil⁽⁸⁾.

La mayor parte de presentación clínica incluye a la forma pulmonar, puede tener un curso invasor a cualquier órgano, principalmente sistema nervioso central, articulaciones y piel. La inmunidad generada por la infección es específica, creando memoria inmunológica permanente⁽⁹⁾.

Coccidioides spp, se distribuye desigualmente en los suelos de las zonas endémicas, de características alcalinas, con mayor estación seca seguida de varios meses de lluvias intermitentes pero con poca precipitación pluvial (de 50 a 500 mm anuales), calurosas (temperatura anual promedio de 30°C), con alta temperatura en el verano y baja altitud⁽¹⁰⁾.

La vía de infección es aérea, a través de la inhalación de los artroconidios por parte del hospedero mamífero (humanos, perros, gatos) en un 60-65%. Es rara la presentación de casos cutáneos primarios, por solución de continuidad; sin transmisión por contacto directo o vector. La dosis infecciosa es desconocida, sin embargo un solo artroconidio puede ser responsable de desencadenar los síntomas, además de que pueden sobrevivir durante meses o años en el suelo. La incubación de la enfermedad es de una a cuatro semanas. Se presenta en cualquier sexo o edad. La infección depende de la exposición, por lo que es más frecuente en aquellas personas que visitan o habitan en áreas endémicas y principalmente relacionadas con actividades y profesiones que impliquen erosión del suelo, así como inmunocomprometidos y personal de laboratorio⁽¹⁰⁾.

MORFOLOGÍA

Se considera que *Coccidioides spp.* es un hongo dimórfico. La fase micelial con producción de artroconidios, forma infectiva, es encontrada en el ambiente, en los cultivos de laboratorio y tejidos del hospedero infectado; tras la inhalación, se convierten en esférula/endospora (fase parásita) en el hospedero infectado ⁽¹¹⁾.

PATOGENIA

Coccidioides spp. es uno de los hongos más virulentos para el humano. No es necesaria una exposición prolongada ni masiva al agente para adquirir la infección, los mecanismos por los cuales causa enfermedad aún no han sido definidos. Una vez inhalados, se alargan y redondean hasta convertirse en esférulas en 24-48 horas. La esférula madura mide 20–150 µm de diámetro con un número variable, de pocas a cientos de endosporas de 2–4 µm de diámetro. Estas endosporas pueden liberarse, por un mecanismo de liberación que aún no bien definido. Las endosporas libres crecen y producen esférulas endoesporulantes, que en su momento, pueden liberar otra generación de endoesporas, continuando su ciclo en el huésped⁽¹²⁾.

Una vez inhalados los artroconidios, se alojan en los alvéolos pulmonares y provocan la primera línea de defensa, a cargo de los polimorfonucleares y macrófagos ⁽¹³⁾. Los primeros producen sustancias quimiotácticas⁽¹⁴⁾ para desencadenar el proceso inflamatorio y provocar mayor respuesta ante el microorganismo; también se activa el sistema de complemento, los macrófagos fagocitan las artroconidias no pudiendo lisarlas, sino hasta que sean activados o sensibilizados por los linfocitos TH1, lo cual sucederá hasta ser convertidos en células presentadoras que activarán a los

linfocitos B, para producir anticuerpos específicos; así mismo activarán a los linfocitos TH2, que activarán las células NK específicas para combatir al hongo en su fase parásita. Otras células participantes son los eosinófilos y los mastocitos que liberan histamina e IgE en grandes cantidades ⁽¹⁵⁾.

Los arthroconidios de *Coccidioides spp.* Poseen varios mecanismos de evasión de respuesta inmune del hospedero, la parte exterior de la pared del conidio, es una envoltura hidrofóbica, adaptada para la dispersión aérea a partir del suelo, siendo medio de protección pasiva contra la lisis enzimática y productos oxidativos liberados por las células de defensa del hospedero; asimismo la gran cantidad de endosporas que son liberadas por cada esférula y que cada una de ellas es una esférula potencial. La formación de granulomas también se considera factor de virulencia ⁽¹⁶⁾.

FORMAS CLÍNICAS

La infección con *Coccidioides spp.* usualmente sigue a la inhalación de los arthroconidios que se depositan en los bronquiolos terminales, con un periodo de incubación promedio de 2 a 3 semanas. De manera esporádica, la introducción traumática del organismo en la piel permite la infección y enfermedad. En ambos casos, los ganglios linfáticos regionales se ven frecuentemente involucrados. El 60% de los sujetos infectados se encuentran asintomáticos ⁽¹⁷⁾.

Los síntomas reportados son fiebre (76%), tos (73%), dolor torácico (44%), fatiga (39%), disnea (32%), escalofríos (29%), eritema nodoso (29%), así como sudores nocturnos, pérdida ponderal, urticaria y artralgias⁽¹⁸⁾.

Escala de la sintomatología de Coccidioidomicosis

Asintomática	60%
Con síntomas leves a moderados	30%
Con complicaciones	5-10%
Letal	1%

- Pulmonar. Los pulmones son casi siempre el foco primario de infección. Los signos y síntomas asociados (influenza-like), ordenados en forma de frecuencia descendente son: tos, fiebre, malestar general, erupciones cutáneas, odinofagia, cefalea, artralgias y/o mialgias. La anorexia, pérdida de peso y sudoración nocturna se presentan con poca frecuencia, 95% de los pacientes se recuperan sin secuelas. El dolor torácico se presenta en el 75% de los pacientes sintomáticos. 5% de los casos se asocia neumonía y desarrollo de nódulos pulmonares.
- Cutánea. Presentación más frecuente de coccidioidomicosis diseminada en el adulto. Habitualmente semanas/meses después de la infección primaria pulmonar pasa a la circulación linfática con posterior diseminación hematogena. Las lesiones son variadas: pápulas, nódulos, placas verrugosas, vegetantes, pústulas, úlceras; únicas o múltiples. Otras presentaciones reactivas son eritema nodoso, exantema agudo ("tóxico"), eritema morbiliforme, dermatitis granulomatosa intersticial y el síndrome de Sweet. La fiebre, artralgias, eritema nodoso son los que definen la "Fiebre del Valle" ⁽¹⁹⁾.
- Osteo-articular. Los huesos y las articulaciones son sitios frecuentes de diseminación

- Meníngea. Es la forma extrapulmonar más grave, con compromiso de las meninges basales; el examen del líquido cefalorraquídeo suele revelar pleocitosis mononuclear, hipoglucorraquia y elevación de proteínas. Mortalidad cercana a 90% durante el primer año sin tratamiento oportuno. La mortalidad temprana está aumentada en los que desarrollan hidrocefalia (40%) y trombosis de vasos craneales (10%)⁽²⁰⁾.

- Otros sitios. La diseminación puede ser a cualquier parte del cuerpo; ganglios, bazo, hígado y otros órganos. Las diseminaciones extrapulmonares producen cuadros clínicos evidentes, de rápida instauración, y con alta letalidad. En general la diseminación es hematogena, con mayor susceptibilidad en inmunocomprometidos, así mismo en ciertas poblaciones, filipinos y de raza negra ⁽²¹⁾.

Las presentaciones extrapulmonares pueden ser resultado de inoculo directo por punción accidental con objetos contaminados.

Todos los signos y síntomas referidos en las diferentes variedades clínicas no son exclusivos de la enfermedad. Por lo tanto se requieren pruebas de laboratorio específicas para determinar la etiología. Los principales diagnósticos diferenciales son tuberculosis, neoplasias, otras micosis sistémicas, neumonías de origen bacteriano⁽²²⁾.

DIAGNÓSTICO

Se clasifica a los sujetos de estudio en base a los criterios de la EORTC⁽²³⁾ para el diagnóstico de micosis endémicas:

- Probable: Huésped con factor de riesgo más manifestaciones clínicas consistentes en micosis endémicas y pruebas micológicas
- Probada: Huésped con una enfermedad consistente con micosis endémica, con presencia de cultivo y/o histopatología o microscopia directa y/o anticuerpos en líquido cefalorraquídeo.

ESTUDIOS DE GABINETE

La evaluación diagnóstica se guía por la presentación clínica y la sospecha diagnóstica. De primera intención se solicita radiografía simple de tórax. No hay un patrón imagenológico característico; sin embargo, los signos identificados pueden ser orientadores.

Radiología torácica. En la infección pulmonar primaria, de los pacientes con sintomatología, el hallazgo radiográfico más común es la consolidación de los espacios aéreos, con mayor frecuencia en lóbulos pulmonares inferiores, con apariencia típica segmentada o subsegmentada, pudiendo haber pequeños derrames pleurales, la mayoría de ellos de resolución rápida.

En la infección pulmonar primaria persistente, se observan focos de consolidación densa de resolución lenta. En este sitio puede desarrollarse un coccidioidoma, definido como nódulo pulmonar, opaco, esférico (0.5 – 5 cm de diámetro) el cual puede dar lugar a cavitaciones, y su ruptura al espacio pleural puede acompañarse de empiema y neumotórax espontáneo. En la infección pulmonar diseminada, el agrandamiento de nódulos linfáticos mediastinales y el patrón miliar, son signos precursores o indicativos frecuentes de diseminación.

Neurorradiología. En casos de meningitis se puede encontrar hidrocefalia, anomalías en cisterna, materia blanca, en menor frecuencia se aprecian: ventriculitis, granulomas focales y lesiones profundas en sustancia gris. Los infartos se presentan principalmente en ganglios basales, tálamo y materia blanca y menos frecuentemente en tallo cerebral y médula espinal. Pueden observarse lesiones líticas múltiples en el cráneo y la columna con colapso vertebral.

Radiología músculo-esquelética. Solo en el 10-20% de los pacientes con síntomas se observan cambios óseos o articulares, de evolución lenta. Las áreas más involucradas son vértebras, pelvis, manos y extremidades inferiores con pequeños derrames, inflamación sinovial, disminución del espacio articular, osteopenia y lisis ósea. En columna vertebral se encuentra estrechamiento de los espacios discales con cambios erosivos; pudiendo presentar neoformación ósea⁽²⁴⁾.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Los exámenes de laboratorio incluyen a la biometría hemática y velocidad de sedimentación globular⁽²⁵⁾, en los que suele haber linfocitosis leve, monocitosis o eosinofilia y aumento en la velocidad de sedimentación globular. En los casos de sospecha de meningitis está indicada la punción lumbar.

Por más de medio siglo la detección de anticuerpos ha sido la forma de establecer el diagnóstico y monitorizar a los pacientes bajo tratamiento. Debido a que presentan una tasa de falsos positivos baja son un buen método para evaluar la respuesta del paciente en el contexto clínico adecuado (diagnóstico o seguimiento), sin embargo ante resultados negativos no se excluye el diagnóstico⁽²⁶⁾.

La medición de IgM o precipitina es el indicador serológico más sensible de la primoinfección, detectada en el 50% de los pacientes en la primer semana y 90% a las 3 semanas, disminuye hacia los 6 meses, pudiendo persistir o elevarse en casos de cronicidad o diseminación sistémica. Solo tiene significado cualitativo.

La medición de IgG es positiva después del tercer mes de la infección, persistiendo por 6 a 8 meses, desaparece al resolverse la infección, por lo que puede permanecer elevado. Puede usarse como medida de fijación de complemento en la cual tiene ya uso para la medición cuantitativa y progresión de la enfermedad, títulos menores a 1:16 generalmente indican enfermedad localizada, en tanto mayores a 1:32 indican persistencia o enfermedad extrapulmonar⁽²⁷⁾.

Ante la sospecha de meningitis la serología la medición de títulos de fijación se realiza en suero como en líquido cefalorraquídeo⁽²⁸⁾, siendo confirmatoria con presencia de fijación de complemento en líquidos cefalorraquídeo.

La observación de hongo en el espécimen de estudio establece el diagnóstico. El cultivo en medios específicos (agar Mycosel o agar dextrosa-Sabouraud) es el método definitivo para aislamiento con nivel de bioseguridad 3. La identificación puede hacerse mediante kit comerciales de identificación de secuencias de ácidos nucleicos.

Prueba de hipersensibilidad. La prueba cutánea (IDR) se lleva a cabo con el filtrado de cultivos lisados de la forma hifal (coccidioidina) o de la forma esférula/endospora (esferulina). Únicamente una conversión reciente hacia la positividad es de ayuda en el diagnóstico de una infección coccidioidal aguda primaria. Una reacción positiva en

individuos sanos denota resistencia a la infección exógena. La anergia se presenta en cerca de la mitad de los pacientes de la forma diseminada. Es posible obtener falsos negativos en pacientes expuestos a *Histoplasma* o *Blastomyces*. En el 15-20% de los pacientes con enfermedad no diseminada (una cavidad pulmonar crónica o nódulo), la IDR es negativa⁽²⁹⁾.

Histopatología. Las lesiones gruesas pueden proveer la clave para los cambios histopatológicos, que pueden incluir respuesta granulomatosa, los cambios granulomatosos, fibrosis y ocasionalmente calcificación pueden representar lesiones crónicas, pero únicamente la presencia de *Coccidioides spp.* la distingue sobre lesiones causadas por otras enfermedades⁽³⁰⁾.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son la resolución de la infección, disminución de los títulos de anticuerpos y la prevención de la reinfección, debiendo ser individualizado.

Los fármacos que han demostrado alta sensibilidad y ofrecen una buena respuesta en los casos de coccidioidomicosis son: amfotericina B convencional, itraconazol, fluconazol, posaconazol y voriconazol^(31,32), siendo la duración muy variable, pudiendo ser de pocos meses a tratamiento de por vida^(33,34,35, 36,37).

PRONÓSTICO

La historia natural usualmente es hacia la autolimitación a un cuadro respiratorio. La diseminación ocurre en menos de 1% de los pacientes.

La mortalidad es cercana al 1% (0.07%), más frecuente entre los que tienen la forma diseminada y factores de riesgo para inmunosupresión. En la población pediátrica, la enfermedad diseminada con las tasa más altas de mortalidad las presentan los neonatos y lactantes. La presentación clínica con mayor mortalidad es la meníngea, con letalidad de 90% a 1 año⁽³⁸⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

En México, la situación epidemiológica actual de la coccidioidomicosis se desconoce. Las publicaciones sobre estudios epidemiológicos en México cubren el periodo de 1944 a 2005, posteriormente existen escasos estudios epidemiológicos sobre prevalencia de esta infección en algunos estados, sin embargo, en la mayoría, no se han realizado este tipo de estudios desde el año 1960⁽³⁹⁾. En estos estudios se presentan tasas elevadas de prevalencia y orientan a que se ha incrementado el número de casos con la misma tendencia que en los Estados Unidos, de 1988 a 2011, la incidencia de casos en Arizona, California, Nevada, Nuevo México y Utah aumentaron de 5.3 en 100,000 a 42.6 por 100.000 habitantes. De acuerdo a la información disponible, se estiman anualmente en México más de 1.500 casos de coccidioidomicosis primaria y 15 casos de enfermedad diseminada, esta estimación está basada en la situación epidemiológica previa a 1994. Desde el año 1995, no se cuentan con registros de la incidencia de la coccidioidomicosis en México, ya que dicha infección fue excluida del informe para el registro epidemiológico nacional. De acuerdo a la Secretaría de Salud, la tasa de incidencia de la coccidioidomicosis en México entre 1988 y 1994 fue de 0,5 a 1,3 por 100.000 habitantes, con una media nacional de 0,8 por 100.000 habitantes, y con las tasas de incidencia más elevadas

para los estados de Nuevo León (2,6 por 100.000 habitantes), Tamaulipas (2,1 por 100.000 habitantes), Chihuahua (1,8 por 100.000 habitantes), Baja California (1,2 por 100.000 habitantes) y Sonora (0,7 por 100.000 habitantes). Durante los años 1990 a 1994, los grupos de edad más afectados fueron los niños menores de cinco años y los adultos mayores de 45 años. Hasta 1994, entidades federativas del sureste del país, como Morelos, Nayarit, Campeche, Quintana Roo, Colima y Oaxaca, registraron un incremento en el número de casos, lo que los sitúa entre los de tasas mayores comparada a los de la región endémica del noroeste. Pese a la incidencia elevada entre 1988 y 1994 de coccidioidomicosis, inclusive a otras enfermedades endémicas sujetas al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, la enfermedad se desenvuelve en el horizonte subclínico, ya que es considerada una micosis poco frecuente y no se incluye generalmente en los diagnósticos diferenciales.

La incidencia de esta micosis varía con la estación del año, con más casos registrados en verano. En el año 2000 se estimó que en Estados Unidos la enfermedad afectaba anualmente a más de 150.000 personas y el número de casos registrados ha ido incrementándose a lo largo del tiempo. Aproximadamente 60% de las infecciones agudas son asintomáticas. En 2012 CDC (Centers for Disease Control) reporta 170,000 nuevos casos de coccidioidomicosis, siendo 17,000 de ellos ocurridos en 2012 con 70% de localización en el estado de Arizona⁽³⁹⁾, cuyas características bioclimáticas son similares a las del Estado de Sonora, México.

También se han descrito casos de coccidioidomicosis en presentaciones pulmonar y diseminada en sujetos que han viajado a regiones endémicas y al llegar a su lugar de

origen desarrollan la enfermedad y en sujetos con residencia en otros continentes no descritos como zonas endémicas^(40,41,42).

En 2008, se publica la experiencia en el manejo de coccidioidomicosis en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, mediante descripción analítica se dan los hallazgos de pacientes atendidos en 24 años (1983-2006), mediante la revisión de 127 expedientes de los niños con el diagnóstico atendidos en el Servicio de Infectología; en ese lapso se diagnosticó esta enfermedad en 11.1 por 10,000 ingresos al hospital; siendo seleccionados 64 niños en los que el diagnóstico se fundamentó mediante cultivo, estudios histopatología y concentraciones séricas de fijación de complemento y precipitinas fuesen positivas. Se incluyeron como variables el sexo, edad, lugar de origen y residencia. Se concluyó que la edad promedio era de 5 años a momento del diagnóstico los que a su vez eran sintomáticos, con intradermorreacción positiva en 65% de los casos, con residencia en municipios de características desérticas, con mejoría clínica tras tratamiento convencional en 75% de los casos; reportando hallazgos similares a los reportados en otros estudios⁽⁴³⁾. De manera similar en 2014 se reporta experiencia del servicio de infectología del Hospital General del Estado de Sonora, cuya población de atención incluye las mismas zonas de influencia que la del Hospital infantil del Estado de Sonora, encontrándose en el periodo 2008-2013 el reporte de 63 casos⁽⁴⁴⁾.

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas de coccidioidomicosis en la población pediátrica del Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el periodo 2007-2017.

OBJETIVO ESPECÍFICO

Describir la frecuencia de coccidioidomicosis pulmonar y diseminada en la población atendida en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el periodo 2007-2017.

Describir las características clínicas por edad, sexo y las comorbilidades presentes en pacientes con coccidioidomicosis atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el periodo 2007-2017.

Describir el tratamiento administrado a los pacientes con diagnóstico de coccidioidomicosis atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el periodo 2007-2017.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de serie de casos con diagnóstico de coccidioidomicosis, en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. La búsqueda de la información fue dirigida mediante la revisión de expediente clínico, archivos histopatológicos y radiológico, mediante la información proporcionada por el servicio de estadística y epidemiología de esta unidad en sus formas pulmonar, y diseminada (meníngea, osteo-articular, ganglionar y cutánea) que hayan sido hospitalizados en el periodo comprendido de Enero de 2007 Diciembre de 2017 en las áreas de urgencias, medicina interna, infectología, oncología, neonatología y unidad de cuidados intensivos pediátricos. Se excluyeron todos aquellos expedientes, en que pese a la sospecha diagnóstica en el paciente, no se disponía de la presencia de método confirmatorio (cultivo de secreciones y fluidos, material obtenido en biopsias, citologías y autopsia). De la revisión de los expedientes se obtuvieron las variables: edad, sexo, lugar de residencia, tipo de asentamiento de residencia, manifestaciones clínicas (manifestaciones respiratorias, neurológicas, cutáneas y sistémicas), realización de intradermorreacción, realización de estudios de radiología, determinación de precipitinas y fijación de complemento, método diagnóstico empleado (cultivo, tinción de espécimen, biopsia, pieza de histopatología o necropsia), tratamiento y duración del mismo; seguimiento, comorbilidades o estado de inmunosupresión agregados (desnutrición, co-infección por tuberculosis y/o virus de inmunodeficiencia humana, portador de válvula de derivación ventrículo-peritoneal, hidrocefalia, anomalías anatómicas, leucemia, embarazo) y seguimiento (curación, pérdida, defunción). Una vez obtenidas las variables se realizó el análisis de frecuencia de cada una de ellas,

con registro en hoja de cálculo en paquetería Microsoft Excel 2010 con captura de las variables registradas, la que fue verificada, procediendo al análisis de la información. Se realizó el registro de las diferentes presentaciones clínicas, grupos etarios principalmente afectados, media de presentación de las mismas, características clínicas de presentación de la enfermedad, estudios auxiliares diagnósticos realizados, terapéutica empleada y seguimiento de los mismos hasta el 31 de diciembre de 2017 (curación, pérdida de caso, defunción). Se aplicaron medidas de estadística descriptiva a variantes mencionadas con las respectivas medidas de tendencia central, dispersión, análisis de proporciones y frecuencias, se incluyeron cuadros de frecuencia y gráficos para su interpretación.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

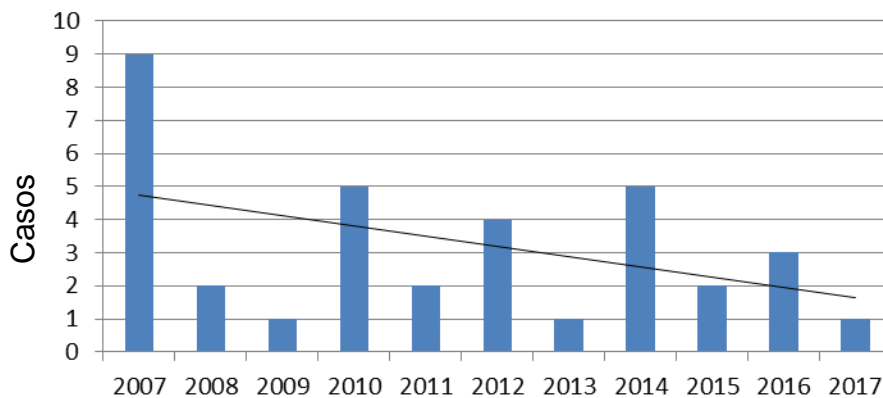
VARIABLE	CONCEPTO O DEFINICIÓN	MEDICIÓN	ESCALA
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de coccidioidomicosis, años cumplidos	Años	1. Menor a 1 año 2. 1-4 años 3. 5-14 años 4. 15 años y más
SEXO	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer	Nominal dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
LUGAR DE RESIDENCIA	Lugar en que la persona vive en el momento del diagnóstico	Descriptiva, nominal	1. Hermosillo 2. Caborca 3. Altar 4. Atil 5. San Miguel de Horcasitas 6. Etchojoa 7. La Colorada 8. Ures 9. Opodepe 10. Navojoa 11. Agua Prieta
TIPO DE ASENTAMIENTO	Características de establecimiento de residencia en base al número de habitantes, menor a 2500 rural y mayor a este urbano, así como los servicios públicos de los cuales se cuenta en citados lugares	Descriptiva, nominal	1. Rural 2. Urbano
SÍNTOMAS GENERALES	Referencia subjetiva de la percepción que reconoce como anómala correspondiente a signo cuando es objetivo o documentado, no específico, relacionado a elevación térmica corporal sobre la esperada	Descriptiva, nominal	0. No 1. Fiebre 38-39° C 2. Fiebre Mayor a 39° C
SÍNTOMAS RESPIRATORIOS	Información obtenida del interrogatorio directo o indirecto al paciente, respecto a manifestaciones de enfermedad respiratoria, se incluye tos, disnea, hemoptisis y dolor torácico	Descriptiva, nominal	0. no 1. hemoptisis 2. dolor torácico 3. disnea 4. tos de menos de 4 semanas 5 más de 4 semanas
ADENOPATÍAS	Aumento de volumen de ganglio linfático, puede ser localizado o generalizado	Descriptiva, nominal	0. no 1. cervical 2. supraclavicular 3. axilar 4. inguinales
MANIFESTACIONES CUTÁNEAS	Información obtenida del interrogatorio directo o indirecto, sobre lesiones localizadas, diseminadas o generalizadas de piel o faneras; y/o lesiones dérmicas observadas en el paciente	Descriptiva, nominal	0. No 1. Exantema temprano, < 2 semanas 2. Eritema nodoso 3. Exantema tardío, después de 2 semanas
MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS	Síntomas o signos resultado de funcionamiento anormal o alterado del sistema nervioso	Manifestaciones neurológicas	0. No 1. cefalea 2. ataxia 3. convulsiones 4. hidrocefalia
ESTUDIOS RADIOLÓGICOS	Estudio paraclínico complementario realizado, basado en la generación de imágenes del interior del cuerpo mediante varios agentes físicos para describir anatomía y relaciones anatómicas de diferentes partes de la economía, se incluye rayos x y/o, tomografía simple y/o contrastada de tórax y/o cráneo	Nominal	0. No realizado 1. Infiltrado reticulogranular 2. Mediastino ampliado 3. Neumonía lóbulo medio 4. Infiltrado miliar 5. Zonas de atelectasia e hiperinsuflación 6. Derrame pleural 7. Condensaciones segmentarias 8. Condensaciones lobares 9. Neumotórax 11. Lesiones líticas

COCCIDIODINA	Intrademorreacción; prueba para determinar la presencia de anticuerpos a <i>Coccidioides spp.</i>	Cualitativa, nominal	0.No realizado 1.Positiva 2.Negativa
MÉTODO DIAGNÓSTICO	Procedimiento analítico por el cual se identifica una enfermedad, entidad nosológica, síndrome, o cualquier estado de salud o enfermedad, en este caso	Cualitativo, nominal	1. Cultivo en jugo gástrico 2. Visualización por tinción en aspirado bronquial 4. Visualización por tinción en LCR 5. Visualización por tinción en líquido pleural 6. Visualización en biopsia 8.Cultivo de aspirado bronquial 9. Cultivo de LCR 10. Cultivo líquido pleural 11. Precipitinas o fijación complemento en LCR 12. autopsia
FIJACIÓN DE COMPLEMENTO	Determinación anticuerpos precipitantes específica para <i>Coccidioides spp.</i> en plasma sanguíneo	Cualitativa, nominal	0.No realizado 1.Positiva (>1:2) 2.Negativa (<1:2)
PRECIPITINAS	Determinación anticuerpos fijadores de complemento específica para <i>Coccidioides spp</i> en plasma sanguíneo	Cualitativa, nominal	0.No se realizo 1.Positiva 2.Negativa
TRATAMIENTO	Procedimiento aplicado a una o más de las variables independientes que generará o no un cambio en los valores de la(s) variables dependientes. Procedimiento empleado para modificar la historia natural de la enfermedad	Nominal	0.No administrado 1.Anfotericina B 2.Fluconazol 3.Itraconazol 4.Posaconazol
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la curación, pérdida o defunción del sujeto objeto de estudio	Continua, discreta	1.<3 meses 2.3-<6 meses 3.6meses-<1 año 4.1-<2años 5.>2 años
COMORBILIDADES	Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario, así como el efecto de estos trastornos o enfermedades adicionales que influyen en la historia natural de la enfermedad	Cualitativa, nominal	0.Ninguna 1.Desnutrición 2.Tuberculosis 3.VIH 4.Hidrocefalia DVP 5.Malformación Chiari 6.Traqueostomía 7.Embarazo 8.Meningitis 9.Se desconoce
RESULTADO	Efecto o cosa que resulta de cierta acción, operación, proceso o suceso. Efecto derivado de la intervención realizada dirigida a la modificación de la historia natural de la enfermedad	Cualitativa, categórica	0.Sin tratamiento 1.Curación 2.Pérdida 3.En tratamiento 4.Defunción

RESULTADOS

En el periodo 2007-2017 fueron registrados en las distintas áreas de clínicas del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) un total de 68 pacientes con diagnóstico de coccidioidomicosis en sus diferentes presentaciones, solo se documentaron en el registro clínico 62 pacientes, promediando 5.6 casos/año; de los cuales 35 de ellos se obtuvieron pruebas confirmatorias tales como cultivo de secreciones y fluidos, fijación de complemento en líquido cefalorraquídeo (FC-LCR), tejido obtenido en biopsias y citologías, de total dos fueron hallazgos por necropsia, las distribución de casos confirmados se muestra en la Figura 1.

Figura 1. Número de Casos Confirmados con Diagnóstico de Coccidioidomicosis en Hospital Infantil del Estado de Sonora 2007-2017



En relación a las características sociodemográficas, de los 35 casos confirmados atendidos en el Hospital infantil del Estado de Sonora, 22 (62.9%) varones y 13 (37.1%) mujeres; en cuanto al grupo etario en que se presentó con mayor frecuencia se ubica el de 1 a 4 años de edad con 18 (51.4%) casos y en el grupo de 5 a 14 años de edad con 10 (28.6%) casos.

La distribución geográfica acorde a lugar de residencia fue la siguiente: 19 (54.3%) casos en el municipio de Hermosillo, seis (17.1%) en Caborca, tres (8.6%) casos en San Miguel de Horcasitas, dos (5.7%) casos en Altar y cinco casos distribuidos en los municipios de Agua Prieta, Atil, Etchojoa, La Colorada y Ures. Respecto a la descripción del tipo de asentamiento en cuanto a número de habitantes, el de tipo urbano concentra 91.4% de los casos y el rural en 8.6% (Cuadro 1).

Cuadro 1.- Características Demográficas de los Pacientes con Diagnóstico de Coccidioidomicosis en el HIES, 2007-2017

Variable	n	%
<i>Sexo</i>		
Niños	22	62.9
Niñas	13	37.1
<i>Edad</i>		
Menor a 1 año	3	8.6
1-4 años	18	51.4
5-14 años	10	28.6
Mayor a 15 años	4	11.4
<i>Lugar de residencia</i>		
Hermosillo	19	54.3
Caborca	6	17.1
San Miguel de Horcasitas	3	8.6
Altar	2	5.7
Otros *	5	14.3
<i>Asentamiento</i>		
Urbano	32	91.4
Rural	3	8.6

*Agua Prieta, Atil, Etchojoa, La Colorada y Ures

La frecuencia de presentación respecto a las formas clínicas de Coccidioidomicosis corresponde a la forma pulmonar en 18 (51.4%) casos, cutánea primaria un (2.9%) caso y formas diseminadas 16 (45.7%) casos (Cuadro 2).

Cuadro 2.- Formas clínicas de los pacientes con diagnóstico de Coccidioidomicosis en el HIES, 2007-2017

Presentación	n	%
Pulmonar	18	51.4
Menígea	9	25.7
Ósea	5	14.3
Ganglionar	2	5.8
Cutánea	1	2.9

Las manifestaciones clínicas fueron predominantemente sistémicas en 65.7% de los casos (Cuadro 3), siendo la fiebre documentada en 23 (65.7%) pacientes, seguido de síntomas respiratorios como tos de más de 2 semanas de evolución en 21 (60%) pacientes, disnea o dolor asociado a tos 17 (48.6%), dolor torácico aislado en tres (8.6%) casos y disnea aislada en dos (5.7%).

Las adenopatías se presentaron en cinco (14.3%) pacientes, en cuatro la localización fue cervical y una supraclavicular. El registro de las manifestaciones cutáneas se realizó en seis (17.1%) pacientes, cuatro de ellos la presentación fue eritema nodoso y dos exantema morbiliforme.

Las manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) se reportaron en 10 (28.6%) casos, de los cuales la ataxia fue registrada en ocho, seguido por cefalea en la

mitad de estos pacientes y crisis convulsivas en tres, el 50% de los pacientes con manifestaciones neurológicas presentaron más de un síntoma neurológico..

Cuadro 3.- Características Clínicas de los Pacientes con Diagnóstico de Coccidioidomicosis en el HIES, 2007-2017

Variable	n	%
<i>Fiebre</i>		
No	12	34.3
38-39	18	51.4
40->	5	14.3
<i>Síntomas respiratorios</i>		
Negativos	13	37.1
Tos	21	60
Dolor	3	8.6
Disnea	2	5.8
<i>Adenopatías</i>		
Negativas	30	85.7
Positivas	5	14.3
<i>Lesiones cutáneas</i>		
Negativas	29	82.8
Eritema nodoso	4	11.4
Exantema morbiliforme	2	5.7
<i>Hallazgos neurológicas</i>		
Negativos	24	68.6
Ataxia	8	22.9
Cefalea	5	14.3
Crisis convulsivas	3	8.6

*Tos estaba acompañada de otro síntomas respiratorio como disnea y dolor torácico

Los métodos en que se apoyó el diagnóstico fueron estudios radiológicos, intradermorreacción a coccidioidina, detección de anticuerpos precipitantes y

fijadores de complemento sérico, fijación de complemento en líquido cefalorraquídeo, cultivo y/o tinción de diferentes líquidos y secreciones, así como identificación del hongo en tejido de biopsia.

En el Cuadro 4 se presentan los hallazgos radiográficos, en 13 (37.1%) de las radiografías de tórax se describió infiltrados retículo-granulares (IRG) bilaterales, seis (17.2%) se encontró derrame pleural, mediastino ampliado en cinco (14.3%), la presencia de más de un hallazgo radiológico se documentó en cuatro (11.4%) casos. En 5 casos se observaron lesiones óseas líticas, uno con lesión en sacabocado en cráneo y 4 lesiones en huesos largos, dos presentes en ortijos, uno en fémur y uno en tibia. En seis (17.1%) pacientes se describe radiografía de tórax normal, asociada a cuatro casos de meningitis, uno cutánea primaria y una ósea.

Cuadro 4. Hallazgos Radiológicos de los Pacientes con Diagnóstico de Coccidioidomicosis en el HIES, 2007-2017

<i>Hallazgos radiológicos</i>	N	%
Negativos	6	17.1
IRG	13	37.1
Derrame pleural	5	14.3
Lesiones líticas	5	14.3
IRG + Mediastino ampliado	2	5.7
Otros*	4	11.4

*Más de un hallazgo

Dentro de los métodos auxiliares en el diagnóstico (Cuadro 5) la IDR a coccidioidina fue positiva en 12 (34.3%) pacientes y negativo en cuatro (11.4%), no se realizó en 19 pacientes.

La medición de IgM sérica específica, se realizó en 16 pacientes, siendo positiva en 12 (75%); la cuantificación de fijación del complemento se realizó en 16 (45.7%) con positividad en 14 (40%).

Cuadro 5. Métodos Auxiliares en el Diagnóstico de Coccidioidomicosis en el HIES, 2007-2017

Variable	N	%
<i>Intradermorreacción</i>		
No se realizó	19	54.3
Negativo	4	11.4
Positivo	12	34.3
<i>Precipitinas</i>		
No se realizó	19	54.3
Negativos	4	11.4
Positivos	12	34.3
<i>Fijación de complemento</i>		
No se realizó	19	54.3
Negativos	2	5.7
Positivos	14	40.0
<i>Método diagnóstico</i>		
Cultivos	7	20.0
Líquido cefalorraquídeo	4	11.5
Aspirado bronquial	2	5.7
Jugo gástrico + aspirado bronquial	1	2.9
Tinción	13	37.1
Aspirado bronquial	10	28.6
Líquido cefalorraquídeo	2	5.7
Líquido pleural	2	5.7
Biopsia	9	25.7
Fijación de complemento en LCR	4	11.4
Necropsia	2	5.7

La identificación el *Coccidioides* spp. en tejido, frotis de secreciones y otros fluidos corporales se corroboró en 24 (68.6%) casos. Trece (37.1%) casos mediante frotis

de material de aspirado bronquial, LCR y líquido pleural; en 11 (45.8%) casos se realizó mediante estudios de histopatología. Los pacientes sujetos a biopsia fueron 9 (25.7%), cinco de ellos de tejido óseo, dos en ganglios linfáticos, una en piel y uno en tejido pulmonar.

En siete (20%) muestras se tuvo desarrollo en medios de cultivo (agar dextrosa-Saboraud y Mycosel), cuatro en LCR, tres en muestra de cepillado bronquial y uno de estos se asoció con cultivo positivo en aspirado de jugo gástrico.

La presentación meníngea fue documentada en nueve (25.7%) pacientes, el diagnóstico definitivo se realizó en cuatro (11.4%) casos por medio de identificación en cultivo, cuatro (11.4%) con fijación de complemento en LCR y dos (5.7%) por identificación de estructuras esféricas de doble capa birrefringente compatibles con esférulas en tinción de Grocott-plata metanamina de Gomori, uno de estos también tuvo fijación de complemento en líquido cefalorraquídeo positivo.

La presencia de comorbilidades fue registrada en 7 (20%) pacientes, tres con desnutrición moderada, un paciente coinfectado con tuberculosis pulmonar, uno con infección VIH/SIDA, uno con leucemia linfocítica aguda y uno con malformación Arnold Chiari tipo I.

Cuadro 6. Comorbilidades en Pacientes con Diagnóstico de Coccidioidomicosis en el HIES, 2007-2017

Variable	n	%
<i>Comorbilidades</i>		
No	28	80
Desnutrición	3	8.6
Tuberculosis	1	2.9
Leucemia	1	2.9
VIH/SIDA	1	2.9
Malformación SNC	1	2.9

El registro de tratamiento (cuadro 7) se documenta en 31 (88.6%) pacientes, 16 (45.7%) de los cuales recibieron desoxicolato de amfotericina B (amfotericina B convencional), en 23 (65.7%) casos fluconazol y uno (2.9%) posaconazol. Cuatro (11.4%) no recibieron tratamiento.

Cuadro 7. Tratamiento Administrado a Pacientes con Diagnóstico de Coccidioidomicosis en el HIES, 2007-2017

Variable	N	%
<i>Tratamiento</i>		
No	4	11.4
Fluconazol	14	40.0
Amfotericina + Fluconazol	9	25.7
Amfotericina	7	20.0
Posaconazol	1	2.9
<i>Fluconazol (Duración meses)</i>		
Menor 6 meses	2	5.8
6-12 meses	12	34.3
Mayor a 12 meses	9	25.7

Del grupo de pacientes que recibió amfotericina B convencional, en nueve (25.7%) pacientes se indicó manejo inicial con este fármaco, continuando con triazoles en cuatro casos por presentar toxicidad y el resto por mejoría clínica, la dosis acumulada empleada se mantuvo en rango terapéutico (15-45mg/kg).

Los triazoles fueron empleados en 24 (68.6%) pacientes; el fluconazol se indicó en 23 pacientes, con duración menor a 6 meses en dos (5.8%), de 6 a 12 meses (34.3%) en 12 pacientes, y mayor a 12 meses en 9 (25.7%) casos. Se registró el uso de posaconazol en un (2.9%) paciente con tratamiento por 8 meses.

El seguimiento dado por la consulta externa de infectología fue de la siguiente forma: tres (8.6%) pacientes en tratamiento, ocho (22.9%) en que hubo resolución de la patología y se encuentran asintomáticos, cinco (14.3%) defunciones, desconociéndose el estado actual de 19 (54.3%), puesto no hay registros de nueva asistencia a las consultas programadas posterior al egreso hospitalario tras decidir manejo en otra institución de salud.

Cuadro 8. Seguimiento a Pacientes con Diagnóstico de Coccidioidomicosis en el HIES, 2007-2017

<i>Estado actual</i>		
Perdidos en su seguimiento	19	54.3
En remisión	8	22.9
En tratamiento	3	8.6
Defunciones	5	14.3

DISCUSIÓN

La Coccidioidomicosis es una enfermedad sub-registrada, ya que no es una patología de reporte epidemiológico obligatorio en nuestro estado.

Aunque existen reportes de incremento en la prevalencia en regiones endémicas como Arizona y California^(45,46), en nuestro Estado desconocemos la carga de la enfermedad y el impacto en la salud pública.

Este trabajo fue realizado en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, ubicado en la Ciudad de Hermosillo, ubicado dentro del área del Sonoran desert life (Anexo 1)⁽⁴⁷⁾, mediante una revisión que comprende el periodo 01 de Enero de 2007 a 31 de Diciembre de 2017, donde se atendieron 35 pacientes con el diagnóstico confirmado de coccidioidomicosis, representando 3.2 pacientes/año; en él se describe la frecuencia de infección pulmonar y diseminada por *Coccidioides* spp. en nuestra unidad hospitalaria, no se incluyeron los casos no confirmados de coccidioidomicosis.

Es de llamar la atención los municipios que concentran la mayor parte de los casos, siendo Hermosillo el que concentra la mayor parte de los casos, seguido de Caborca, como ya ha sido descrito en otros trabajos^(43,47,48), sugiriendo a esta área como de mayor endemicidad.

En la distribución por sexo predomina el género masculino (62.9%), siendo el 50% de los casos del subgrupo comprendido entre uno y 4 de edad, en el grupo de las mujeres, en el mismo grupo de edad se concentró el 53.8% de los casos⁽⁴³⁾, como es citado en estudios locales realizados por Dr. Cano y cols^(48,49).

En nuestro trabajo se describe que la presentación clínica es similar a la de los adultos, siendo congruente con lo reportado en la literatura^(7,17,18,22).

La literatura refiere que la presentación de la coccidiomicosis diseminada es del 0.5 al 1%, nuestro reporte indica que es probable que exista un subdiagnóstico de coccidiomicosis con afección pulmonar^(17,18,45,46).

señalar que la dificultad de diagnóstico y seguimiento de los pacientes se debe el alto costo de las pruebas serológicas las que no son cubiertas por seguro popular y el familiar no puede solventarlas.

La presencia de factores de riesgo se documentó en 20% de los pacientes, entre estos se documentaron estados de inmunosupresión, co-infecciones y la presencia de dispositivos que irrumpen los mecanismos de defensa naturales del pacientes como son la presencia de válvula de derivación ventrículo-peritoneal, semejante a lo descrito en la literatura⁽¹⁷⁾.

Las recomendaciones actuales sobre el tratamiento a administrar señalan a la monoterapia como la estrategia terapéutica, siendo la primera elección la administración de triazoles como fluconazol tanto para formas pulmonares como las diseminadas. Sin embargo en nuestra unidad se utiliza más la amfotericina B convencional, dada su efectividad y la experiencia en uso, así como respecto a reacciones adversas bajas, refiriéndose solamente hipokalemia como la complicación más común, no presentando insuficiencia renal en ningún paciente. En algunos pacientes, con formas graves de la enfermedad, como lo mencionamos en el texto se inició tratamiento con desoxicolato de amfotericina B y después de mejorar clínicamente se continua con fluconazol.

Aunque no contamos con identificación molecular, es posible que la especie predominante sea *C. posadasii*, como lo describen algunos autores^(3,4).

Los métodos diagnósticos empleados consistieron en pruebas de tamizaje (intradermoreacción y estudios de radiología), métodos definitivos (tinciones específicas, biopsia y cultivo) y aquellas empleadas en cuadros probables (determinación de anticuerpos específicos por inmunodifusión o aglutinación); los primeros se disponen de manera rutinaria en el hospital. Las pruebas de inmunodifusión y aglutinación son realizadas por laboratorios externos al hospital, por lo que no fueron realizadas en todos los pacientes. En la actualidad, la mayoría de las infecciones clínicas son diagnosticadas serológicamente en el contexto de un síndrome clínicamente compatible, mediante la determinación de anticuerpos IgM e IgG específicos, que a su vez se emplean como estrategia diagnóstica y de seguimiento. En el hospital se emplean los criterios para la clasificación de pacientes con sospecha de micosis endémicas, dándose la oportunidad de tratamiento a pacientes con la sospecha diagnóstica en quienes no se ha logrado la confirmación, sobre todo en los casos más graves.

Existen limitaciones de nuestro estudio, ya que en el Hospital se atiende a población abierta, sin derechohabencia, o con la de otras instituciones lo que dificulta el seguimiento de los pacientes, cabe señalar que la dificultad para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes se debe al alto costo de las pruebas serológicas, las cuales no son cubiertas por la carteras de servicios de Seguro Popular, y el familiar en gran parte de los casos no puede solventarlas.

La experiencia en la atención a pacientes de coccidiodomicosis ha sido registrada desde el inicio de funciones de esta Unidad, sin embargo no se dispone de todos los

auxiliares diagnósticos confirmatorios en la misma, por lo que con frecuencia es necesario el abordaje de coccidioidomicosis probable a fin de inicio temprano de tratamiento dirigido en un marco clínico apropiado y así poder mejorar el pronóstico de los pacientes.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio se encontraron 5.03 casos/10,000 egresos hospitalarios⁽⁵⁰⁾, con mayor frecuencia la presentación clínica de coccidioidomicosis pulmonar confirmada, seguida de la forma meníngea.

Los varones registraron la mayor parte de los casos concentrándose la mayoría en el grupo comprendido de 1 a 4 años de edad, el mismo grupo etario fue el de mayor número de casos en niñas.

Las zonas de residencia en que se presentaron los casos comprenden grandes municipios del Estado de Sonora, sin embargo no fue posible determinar si los lugares de residencia corresponden a sitios en los cuales las actividades económicas son predominantemente agrícolas o asentamientos dispersos carentes de infraestructura urbana (pavimentación, ladrilleras).

Los signos/síntomas que se presentaron en orden de mayor a menor frecuencia fueron fiebre, tos, erupción cutánea, dolor torácico, adenopatías/adenomegalias, cefalea y disnea.

Los métodos diagnósticos confirmatorios empleados utilizaron en la mayor parte de los casos para su obtención abordajes invasivos e inclusive quirúrgicos; por lo que debe ser considerada la definición de cuadro probable cuando estos no sean accesibles de primera intención.

A los pacientes que presentan síntomas generales y respiratorios que vivan o tengan el antecedente de tránsito o viaje reciente a zona endémica se debe descartar coccidioidomicosis, sobre todo si se encuentra presentes factores de riesgo.

Actualmente no se cuenta con los suficientes recursos públicos para el empleo de herramientas de diagnóstico, y garantizar la accesibilidad de las mismas desde el establecimiento de la sospecha diagnóstica de coccidioidomicosis, a fin de mejorar el acceso a una terapéutica dirigida.

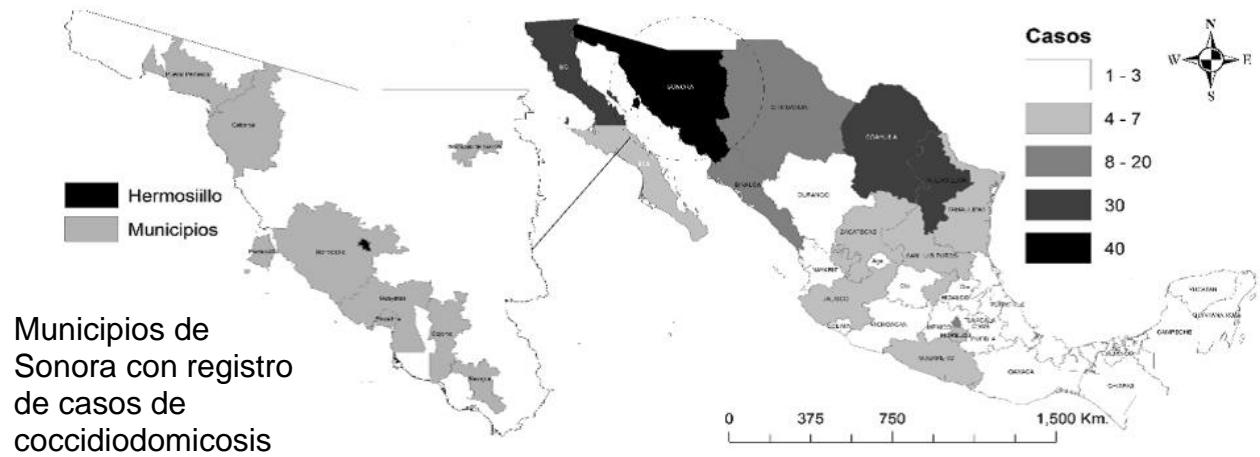
El seguimiento de los pacientes es de crucial importancia ya que nos permite reformular nuevas estrategias de adherencia terapéutica.

La mortalidad documentada corresponde a 9.4% de los pacientes, las que fueron documentadas en formas graves, dos meningitis y una neumonía grave; los estudios post-mortem descritos corresponden a dos pacientes con presentación de neumonía grave, uno de ellos neonato.

Es necesario la difusión de información de calidad sobre la enfermedad, ya que existe un retraso en el abordaje diagnóstico-terapéutico de la misma al ser considerada poco frecuente, pese encontrarnos en una zona considerada endémica.

ANEXO 1

Incidencia de coccidioidomicosis en México por entidad federativa, 2015



Fuente: SINAIS 2015. INEGI ⁽⁴⁷⁾

CRONOGRAMA

	2016	ENE-DIC 2017	ENE 2018	FEB 2018	MAR 2018	ABR 2018	MAY 2018
REVISION DE LA LITERATURA							
RECOPIACION DE INFORMACION							
REDACCION DE PROTOCOLO							
RECOLECCION DE DATOS							
ELABORACION DE BASE DE DATOS							
ANALISIS DE INFORMACION							
REPORTE ESCRITO							

BIBLIOGRAFÍA

1. González Ochoa A. Coccidioidomicosis: algunos conceptos actuales del padecimiento, con especial mención al problema mexicano. *Prensa Med Mex* 1949; 14: 246-252.
2. Valdivia L, Nix D, Wright M, Lindberg E, Fagan T, Lieberman D, Coccidioidomycosis as a Common Cause of Community-acquired Pneumonia. *Emerg Infect Dis*. 2006 ; 12 (6): 958–962.
3. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, et al. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2005; 41:1217–23.
4. Parish JM, Blair JE. Coccidioidomycosis. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(3):343-48.
5. Lainado-Laborin R. Coccidioidomycosis and other endemic mycoses in Mexico. *Rev Iberoam Micol*. 2007; 24: 249-258.
6. Sotomayor C, Madrid GS, Torres EA. Aislamiento de *Coccidioides immitis* del suelo de Hermosillo, Sonora México. *Rev Latinoamericana Microbiol*. 1960; 3:237-238.
7. Baptista Rosas RC, Riquelme M. Epidemiología de la coccidioidomicosis en México. *Rev Iberoam Micol*. 2007; 24:100-105.
8. Negrori R. Evolución de los conocimientos sobre aspectos clínico-epidemiológicos de la Coccidioidomicosis en las Américas. *Rev Argent Microbiología*. 2008; 40:246-256.

9. Shehab ZM, Shehab KW. Coccidioidomycosis. En Feigin & Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 7th ed. Elsevier Saunders. 2014; 2769-79.
10. Ampel NM, Mosley DG, England B, Vertz PD, Komatsu K, Hajjeh RA. Coccidioidomycosis in Arizona: increase in incidence from 1990 to 1995. Clin Infect Dis. 1998; 27(6):1528-30.
11. American Academy of Pediatrics. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Coccidioidomycosis. 28th ed. ElkGrove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2009; 266-268.
12. Kleiman MB. *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii* (Coccidioidomycosis). Principles and practice of pediatric infectious disease. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2008; 1213-1217.
13. Galgiani JN, Isenberg RA, Stevens DA. Chemotaxigenic activity of extracts from the mycelial and spherule phases of *Coccidioides immitis* for human polymorphonuclear leukocytes. Infect Immun. 1978; 21:862-865.
14. Galgiani JN, Yam P, Petz LD, Williams PL, Stevens DA. Complement activation by *Coccidioides immitis*: in vitro and clinical studies. Infect Immun. 1980; 28: 944-949.
15. Ampel NM, Galgiani JN. Interaction of human peripheral blood mononuclear cells with *Coccidioides immitis* arthroconidia. Cell Immunol. 1991;133(1): 253-262.

16. Castañón Olivares LR. Monografía de las Micosis Sistémicas. Catedra Especial Doctor Manuel Martínez Baez. Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Medicina, UNAM 2011. [revisado 2015, citado 2018] Disponible en http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/pdf/Micosis_Sistemicas_Catedra_Castanon.pdf
17. Thompson III GR. *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii* (Coccidioidomycosis). En Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica, 8ª ed. Elsevier. 2016; 1276-1282.
18. Moroyoqui Navarro LA, Figueroa Saucedo SR. Coccidioidomycosis. Med Int Mex. 2008; 24(2):125-41.
19. Alter SA McDonald M, Schloeme M, Simon R, Trevino J. Common child and adolescent cutaneous infestations and fungal Infections. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2018;48:3-25
20. Fuentes Malo E, Niño Oberto S, Legorreta Armenta SL, Barrientos Landa E, Saldaña Méndez Y, Chavarría XP. Coccidioidomycosis diseminada: reporte de caso y revisión de la literatura. Enf Inf Microbiol. 2013; 33(3): 131-134.
21. Arce M, Gutierrez Mendoza D. Primary and disseminated cutaneous Coccidioidomycosis: Clinical aspects and diagnosis. Curr Fungal Infect Rep. 2016; 10:132–139.
22. Adam RD, Elliott SP, Taljanovic MS. The Spectrum and Presentation of Disseminated Coccidioidomycosis. Am J Med. 2009; 122(8):770-777

23. Pauw B, Walsh TJ, Donnelly P, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(12): 1813–1821
24. Cid Chávez MD, Ruiz Pedraza MD, Sánchez Sánchez LM, Staines Boone AT, Castro Pineda J, Palacios Saucedo GC. Características clínicas e inmunológicas en pacientes pediátricos con coccidioidomicosis del noreste de México. *Gac Med Mex.* 2013; 149: 541-547.
25. Peralta Valdez I. Experiencia clínica en Coccidioidomicosis ósea y articular en Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) de 1979 a 2004. Tesis para obtener el grado de especialista en Pediatría. Hermosillo Sonora; Universidad Nacional Autónoma de México División de Estudios de Posgrado; 2007.
26. Lainado-Laborin R. Coccidioidomicosis. Más que una enfermedad regional. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2006; 19 (4): 301-308.
27. Durkin M, Connolly P, Kuberski T, et al. Diagnosis of coccidioidomycosis with use of the Coccidioides antigen enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(8):e69-73.
28. Williams PL: Coccidioidal meningitis, *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1111: 377–384.

29. Bialek R, González GM, Begerow D, Zelck UE. Coccidioidomycosis and blastomycosis: advances in molecular diagnosis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2005; 45(3):355-360.
30. Saubolle MA, McKellar PP, Sussland D: Epidemiologic, clinical, and diagnostic aspects of coccidioidomycosis, *J Clin Microbiol.* 2007; 45: 26–30.
31. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis. A randomized, double-blind trial. Mycoses Study Group. *Ann Intern Med.* 2000; 133(9): 676-86.
32. Anstead GM, Corcoran G, Lewis J, Berg D, Graybill JR. Refractory coccidioidomycosis treated with posaconazole. *Clin Infect Dis.* 2005; 40 (12): 1770-1775.
33. Prabhu RM, Bonnell M, Currier BL, Orenstein R. Successful treatment of disseminated nonmeningeal coccidioidomycosis with voriconazole. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(7): e74-77.
34. Catanzaro A, Cloud GA, Stevens DA, et al. Safety, tolerance, and efficacy of posaconazole therapy in patients with nonmeningeal disseminated or chronic pulmonary coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(5): 562-568.
35. Ramani R, Chaturvedi V. Antifungal susceptibility profiles of *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii* from endemic and non-endemic areas. *Mycopathologia.* 2007; 163(6): 315-319.
36. Park DW, Sohn JW, Cheong HJ, Kim WJ, Kim MJ, Kim JH, et al. Combination therapy of disseminated coccidioidomycosis with caspofungin and fluconazole. *BMC Infect Dis.* 2006; 6: 26.

37. Chiller TM, Galgiani JN, Stevens DA. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2003; 17: 41-57.
38. Einstein HE, Johnson RH. Coccidioidomycosis: new aspects of epidemiology and therapy. *Clin Infect Dis.* 1993; 16(3): 349-354.
39. Increase in reported coccidioidomycosis--United States, 1998-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012; 62(12): 217-21.
40. Al-Doory J, Pairon R. A bibliography of coccidioidomycosis. *Mycopathol mycol appl.* 1972; 40 (2): 113-188.
41. Cox A, Magee M. Coccidioidomycosis: host response and vaccine development. *Clin Microbiol Rev.* 2004; 17 (4): 804-839.
42. Lan F, Tong YZ, Huang H, Xiong WN, Xu YJ, Xiong SD. Primary pulmonary coccidioidomycosis in China. *Respirology.* 2010; 15: 721-725.
43. Cano MA, Álvarez G, Durazo Arvizu MA, Peralta I. Coccidioidomycosis pulmonar: 24 años de experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Rev Mex Pediatr.* 2008; 75 (4): 162-167.
44. Trejo AG. Coccidioidomycosis en una zona endémica de México: Revisión de casos del servicio de infectología en el Hospital General del Estado de Sonora del año 2006 al 2013. Tesis para obtener el grado de especialista en Medicina Interna. Hermosillo Sonora; Universidad Nacional Autónoma de México División de Estudios de Posgrado; 2014.
45. Anstead GM. Coccidioidomycosis. *Conn's Current Therapy* 2018. Elsevier. 2018: 806-808.
46. Galgiani GN, Thompson III, GR. Valley Fever (Coccidioidomycosis) Tutorial for primary care professionals. Valley Fever Center For Excellence. The University

of Arizona. [revisado 2016, citado 2017]. Disponible en: https://vfce.arizona.edu/sites/vfce/files/tutorial_for_primary_care_professionals.pdf.

47. Manzanarez JL. Manifestaciones de salud asociadas a elementos medio ambientales: el caso de la ocurrencia de coccidioidomycosis en México 2004-2015. Población y Salud en Mesoamérica. 2018; 44 (15). [revisado 2018, citado 2018] Disponible en: <https://doi.org/10.15517/psm.v15i2.30201>.
48. Cano MA, Álvarez G, Contreras J, Dorame R, Peralta I. Coccidioidomycosis diseminada con afección osteoarticular: Experiencia del Hospital Infantil del Estado de Sonora, 1979-2004. Bol Clin Hosp Infant Edo Son. 2008; 25(2) : 63-70.
49. Cano M, Dorame R, Gómez N, Contreras J. Coccidioidomycosis diseminada con afección de nódulos linfáticos: Experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (1983-2004). Bol Med Hosp Infant Mex. 2006; 23: 10-14.
50. Departamento de estadística Hospital Infantil del Estado de Sonora, 2017.

1. Datos del Alumno	
Autor	Dra. Erika Barragán Reyes
Teléfono	(52)-662-123-64-87
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Facultad de Medicina
Número de Cuenta	4-0000900-5
2. Datos del Director de tesis	Dr. Manuel Alberto Cano Rangel
3. Datos de la Tesis	
Título	Características clínicas de pacientes con diagnóstico de coccidiodomycosis atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el periodo 2007-2017
Número de Páginas	49 páginas.