

Revista de la Facultad de Medicina

Volumen
Volume **47**

Número
Number **4**

Julio-Agosto
July-August **2004**

Artículo:

Coccidioidomicosis y su escaso conocimiento en nuestro país

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Facultad de Medicina, UNAM

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Artículo original

Coccidioidomycosis y su escaso conocimiento en nuestro país

Laura Rocío Castañón Olivares,¹ Arturo Aroch Calderón,² Elva Bazán Mora,¹ Erika Córdova Martínez¹

¹ Laboratorio de Micología Médica, Departamento de Microbiología y Parasitología.

² Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM.

Resumen

La coccidioidomicosis no es considerada una enfermedad infecciosa que deba notificarse obligatoriamente, por lo que actualmente no se conoce su prevalencia en los estados considerados como zonas endémicas y mucho menos en aquellas regiones de nuestro país que no comparten condiciones ecológicas iguales o muy similares a las que existen en el norte de nuestro territorio. El presente trabajo resume brevemente las características ya conocidas de esta micosis, informa acerca de algunos hechos novedosos en cuanto a etiología y diagnóstico y finalmente, llama la atención en algunos rubros en los cuales la enfermedad ha sido desatendida.

Palabras clave: *Coccidioidomycosis, fiebre del valle de San Joaquín, Coccidioides immitis, Coccidioides posadasii.*

Summary

Coccidioidomycosis is an infections disease not necessarily notifiable. This accounts for our ignorance of its prevalence in supposed endemic areas in Mexico. This paper presents a resume of the known epidemiologic and clinical aspects of this mycosis as well as the laboratory tests that help to make a correct diagnosis. Finally the therapeutic possibilities are reminded, both for the simple cases and for the serious extrapulmonary invasion or the meningeal involvement.

Key words: *San Joaquín Valley Fever, coccidioidosis.*

Hábitat y distribución

La coccidioidomicosis o fiebre del Valle de San Joaquín, micosis sistémica producida por los hongos dimorfos *Coccidioides immitis* o *C. posadasii*,¹ presenta una distribución geográfica en el continente americano restringida a zonas de clima árido o semiárido, con alto contenido en sales, pH alcalino y con vegetación escasa de tipo espinoso. Las condiciones ecológicas mencionadas, prevalecen en los estados ubicados en el suroeste de los Estados Unidos y noroeste de México, lugares considerados mundialmente como las prin-

cipales zonas endémicas de esta micosis.² En México la zona de donde proviene el mayor número de casos, comprende los estados de Baja California, Sonora, Chihuahua, Coahuila y Durango; sin embargo la coccidioidomicosis no es considerada una enfermedad que deba notificarse obligatoriamente, por lo que actualmente no se conoce su prevalencia en los estados considerados como zonas endémicas y mucho menos en aquellas regiones de nuestro país que no comparten condiciones ecológicas iguales o muy similares a las que existen en el norte de nuestro territorio.

Epidemiología

En el hábitat mencionado el hongo desarrolla su forma micelial, caracterizada por la presencia de artroconidios que se dispersan por el viento y representan las partículas infectantes. Estos elementos de propagación penetran en el organismo humano por vía respiratoria y llegan a los pulmones. Despues de dos o tres días, cada artroconidio se transforma en una estructura esférica (esférula) con endosporas (forma de reproducción de *Coccidioides* spp en los tejidos). Durante las primeras fases de la infección, las defensas contra el hongo son poco eficaces. Despues de aproximadamente tres semanas, la inmunidad específica mediada por células, origina la formación de granulomas epitelioides compactos, con macrófagos activados, que poseen una gran capacidad fagocitaria y lítica. De esta forma, la mayor parte de las infecciones respiratorias, tanto sintomáticas como asintomáticas, son autolimitadas y de curso benigno.³

Cerca de un 60% de las infecciones agudas no producen síntomas y la enfermedad sólo es reconocida por la prueba de intradermorreacción positiva (IDR+) a la coccidioidina o esferulina.^{2,3}

En México dentro del periodo comprendido entre 1940 y 1967, existió un notable interés epidemiológico de esta micosis, por lo que varios estudios fueron efectuados con el objetivo de investigar la cantidad de individuos infectados por *Coccidioides* spp. Los estudios llevados a cabo por González-Ochoa, son los más sobresalientes, sobre todo aquél en el que dio a conocer los resultados de una Encuesta Nacional (1961-1965), efectuada mediante la prueba de IDR con coc-

cidioidina, con la que pudo definir la distribución epidemiológica en tres zonas endémicas: zona norte, del litoral del pacífico y zona central.⁴ A la fecha esos datos globales nacionales no han sido renovados, pero particularmente destacan los estudios efectuados por Laniado Laborín y cols, en Tijuana, Baja California (1991)⁵ y Padua y Gabriel y col, en Torreón, Coahuila (1999),⁶ quienes tienen los datos “actualizados” de sus respectivas regiones.

Al igual que en el resto del mundo, en México la coccidioidomicosis grave, de pronóstico frecuentemente fatal, se vincula a condiciones que producen déficit de la inmunidad mediada por células (pacientes diabéticos, mujeres embarazadas, pacientes con SIDA, etc).^{2,3,7-9} Por lo anterior, la pregunta que surge en nuestro país es ¿existe una resurgencia de la enfermedad, tomando en cuenta que el número de pacientes con alteraciones de la inmunidad ha ido en aumento? La realidad es que no contamos con datos, que indiquen la situación actual de la enfermedad en relación a las tasas de infeción y mortalidad, datos que son imprescindibles de conocer para tomar las medidas precautorias necesarias, en pacientes con factores de inmunocompromiso.

Clínica

La mayor parte de los pacientes que enferman por *Coccidioides* spp, presentan alteraciones respiratorias que simulan una neumonía común o una tuberculosis.^{10,11} Los procesos de curso agudo con infiltrados pulmonares localizados, tienen síntomas y signos semejantes a los de una neumonía bacteriana con fiebre, dolor torácico, expectoración purulenta o hemoptisis, disnea, síndrome de condensación pulmonar e infiltrados lobulares homogéneos. A veces se presenta derrame pleural y adenomegalias en hilios pulmonares. Estos pacientes (15% de los casos) suelen responder bien a los antifúngicos y curan rápidamente. Por el contrario los enfermos que presentan imágenes pulmonares correspondientes a una intersticiopatía retículo-nodular, suelen padecer un acentuado deterioro del estado general. Su evolución clínica es muy grave, con una tasa de mortalidad del 70%, a pesar del tratamiento, durante las primeras 8 semanas. Las complicaciones fatales más comunes son el dolor en el pecho y choque séptico debido a la diseminación aguda de *Coccidioides* spp. Las localizaciones extrapulmonares más frecuentes son los ganglios linfáticos, huesos, piel, hígado, bazo y sistema nervioso central (SNC). La afección al SNC se presenta en un 30 al 50% de los casos con enfermedad diseminada. La meningoencefalitis por *Coccidioides* spp, es semejante a la tuberculosa: evolución crónica, líquido cefalorraquídeo (LCR) con aspecto de agua de roca y baja glucosa ataque a los núcleos basales y tendencia a producir bloqueos de la circulación del LCR con hidrocefalia. Su pronóstico es malo.^{2,3,9} En México la forma clínica más frecuentemente observada es la

pulmonar y existe un escaso número de casos reportados con diseminación a piel y huesos; de las formas meníngreas, la gran mayoría de los registros proceden de pacientes pediátricos.⁹ Llama la atención, el reporte nacional de dos casos de pericarditis por *Coccidioides* spp, forma clínica muy poco común.⁸

Diagnóstico

No hay que perder de vista que para tener un diagnóstico confiable de coccidioidomicosis, es sumamente importante que el médico siquiera sospeche la enfermedad, pues de ello dependerá el tipo de pruebas o análisis que integrarán el protocolo de estudio del paciente. Los hallazgos en las radiografías de tórax o en las imágenes por resonancia magnética, no llegan a confirmar el diagnóstico clínico, por lo que es necesario recurrir al laboratorio microbiológico. El diagnóstico de laboratorio consiste en la observación microscópica del hongo (esférulas/endosporas y ocasionalmente formas miciliares) y/o macroscópicamente, la obtención del cultivo en medio de Sabouraud dextrosa agar con o sin actidiona, a partir de los productos patológicos del paciente. De los trabajos actuales llevados a cabo en el campo de diagnóstico microbiológico, se encuentra el de Muñoz-Hernández y col, quienes efectuaron el primer reporte documentado de pacientes mexicanos con coccidioidomicosis pulmonar, en donde las formas hifales fueron frecuentes (15 de 26 pacientes) en sus productos patológicos.¹² La utilidad de los hemocultivos, mediante la técnica de lisis-centrifugación, ha sido comprobada para el diagnóstico de las formas pulmonares graves acompañadas de enfermedad hepatoesplénica.^{2,3}

La serología es una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico y en esta área hay que considerar los estudios mexicanos efectuados por Toriello y col.¹³, quienes elaboraron y probaron dos tipos de coccidioidinas (antígenos crudo y purificado), concluyendo que los antígenos crudos (principalmente moléculas glucoproteicas), muestran buena reactividad en pruebas de precipitación e intradérmicas, mientras que los antígenos purificados (complejo polisacárido-proteína desproteinizado) exhiben mayor grado de especificidad, por lo que su uso debe restringirse a pruebas de alta sensibilidad como ELISA y reacción de fijación del complemento.

En los estudios anatomicopatológicos, la observación de esférulas/endosporas en los tejidos del paciente, utilizando las tinciones clásicas o especiales (PAS o Gomori-Grocot), también es diagnóstica, mientras que el hallazgo exclusivo de formas hifales, es solamente sugerente.

A nivel de diagnóstico etiológico, los estudios llevados a cabo en EUA orientan a pensar que la especie causante de coccidioidomicosis en nuestro país, es preferentemente *Coccidioides posadasii*,¹ dato que podremos confirmar en cuanto desarrollemos los métodos de tipificación molecular.

Tratamiento

El tratamiento de la coccidioidomicosis se basa en el empleo de la anfotericina B (polieno) y de compuestos azólicos (ketoconazol, itraconazol y fluconazol), todos ellos actúan a nivel de la membrana celular fúngica. La anfotericina B es empleada comúnmente para los casos más graves, las dosis totales requeridas son superiores a los 2 g, aunque se observan gran cantidad de efectos colaterales y las fallas terapéuticas son comunes. Los fracasos se producen en las formas pulmonares difusas retículo-nodulillares y en las meningitis.^{2,3} El fluconazol es la alternativa más utilizada, las dosis diarias eficaces son del orden de los 800 mg/día, deben ser administradas por lapsos prolongados y se considera que sus efectos tóxicos son inferiores a los producidos por la anfotericina B.^{9,14} El itraconazol, en dosis de 400 mg/día, durante 12 meses, también ha sido eficaz. A falta de alguna de las opciones mencionadas, el ketoconazol puede ser usado, su utilidad es menor particularmente en los pacientes con SIDA, debido a su absorción más pobre motivada por las frecuentes lesiones digestivas, además de que produce más efectos secundarios que los azoles mencionados. Para mejorar la respuesta al tratamiento, en ocasiones se aplica la combinación de anfotericina B con fluconazol o itraconazol.¹⁴ El itraconazol y ketoconazol, son preferentemente empleados en aquellos casos de enfermedad pulmonar no diseminada. Casi el 60% de los pacientes con meningitis muere al cabo de los dos años a pesar de los tratamientos. Debido a que las recidivas son comunes, después de haber alcanzado la remisión clínica, se indica profilaxis secundaria con fluconazol o itraconazol, en dosis de 200 mg/día.^{2,3} En nuestro país, se desconoce la proporción de pacientes que han respondido favorablemente a los tratamientos aplicados, así como a qué antifúngico se presenta la mayor resistencia. Para los pacientes con complicaciones graves de la enfermedad (generalmente inmunocomprometidos) el tratamiento es muy costoso¹⁵ y se complica cuando la terapia de la que se dispone, no resulta adecuada para curarlos.

Conclusión

En México, principalmente en zonas endémicas, es necesario pensar en la posibilidad de coccidioidomicosis ante un cuadro de posible tuberculosis pulmonar, por lo que debe alertarse a los médicos y recomendar, efectuar los procedimientos mínimos diagnósticos (examen directo y cultivo) enfocados a la búsqueda del hongo. La constante migración de nuestros compatriotas hacia la parte sur de EUA en busca de trabajo, aumenta la posibilidad de encontrar casos de esta enfermedad.

En México, la coccidioidomicosis ¿se constituye como un problema de salud pública, al menos en áreas endémicas? La respuesta dependerá del conocimiento fidedigno que se pue-

da obtener acerca de la prevalencia actual y morbilidad de esta micosis, por lo que los reportes sanitarios de la enfermedad deberían ser primordiales, ya que como en México no es obligatorio el informe de esta micosis, es imposible conocer la morbilidad real del padecimiento. El obtener la información anterior, conllevaría a instaurar estudios multicéntricos, tanto en las zonas endémicas ya conocidas como en otras ciudades y estados distantes de la frontera con EUA.

La especie de *Coccidioides* prevalente en nuestro país, el aislamiento del hongo a partir de suelos de región endémica o hábitats similares, el papel de la fauna y flora dentro del ecosistema del hongo y su asociación con enfermedad, así como la prevalencia de infección por *Coccidioides* spp en las diferentes especies animales, la participación de los animales domésticos en la propagación de la enfermedad, el conocimiento y aplicación de recursos diagnósticos vigentes, programas de actualización y otros aspectos desconocidos, son motivo de estudios de investigación adicionales que complementarían a los de prevalencia de infección humana. El mostrar indiferencia o negligencia ante el desarrollo de este tipo de investigaciones, no permitirá conocer la magnitud real del problema y afecta la planeación de los recursos, tanto para programas preventivos, como para la adquisición de mejor tecnología.

Referencias

1. Fisher MC, Koenig GL, White TJ, Taylor JW. Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. nov. previously recognized as the non-California population of *Coccidioides immitis*. Mycologia 2002; 94: 73-84.
2. Perea S, Patterson TF. Endemic Mycoses. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA. Clinical Mycology. Filadelfia: Elsevier Science 2003: 352-69.
3. Pappagianis D. *Coccidioides immitis*. In: Ajello L, Hay RJ. Microbiology and microbial infections vol 4. 9th Edic. Nueva York: Oxford University Press 2001: 357-72.
4. González-Ochoa A. La coccidioidomicosis en México. Rev Invest Salud Publ (Mex) 1966; 26: 245-62.
5. Laniado-Laborín R, Cárdenas-Moreno R, Álvarez-Cerro M. Tijuana: zona endémica de infección por *Coccidioides immitis*. Salud Pub Mex 1991; 33: 235-9.
6. Padua y Gabriel A, Martínez-Ordaz VA, Velasco-Rodríguez VM, Lazo-Sáenz JG, Cicero R. Prevalence of skin reactivity to coccidioidin and associated risks factors in subjects living in a northern city of Mexico. Arch Med Res 1999; 30: 388-92.
7. Calderón GAL, Piña OK, Leal MAM, López CA. Mortalidad por coccidioidomicosis: estudios de casos de autopsia en un hospital de referencia en Nuevo León. RESPYN, Edición Especial No.1 – 2003.
8. Aguilar JA, Summerson C, Granada MC, Jiménez C, De la Torre S. Pericarditis por coccidioidomicosis. Informe de un caso. Arch Card Mex 2001; 71: 313-8.
9. Ayala-Gaytán JJ, Condarcos-Cortés BA, Pérez-Zuno JA, Moreno-Guevara P. El fluconazol en la coccidioidomicosis meníngea. Rev Invest Clin 1997; 49: 205-8.
10. Castañeda GR, Laniado LR. Coexistencia de tuberculosis y coccidioidomicosis. Presentación de dos casos clínicos. Rev Inst Nal Enf Resp 2002; 15: 98-101.

11. Hurtado-Montalvo JA, Cerecer-Callu P, Esquer-Zamorano RA. Diagnóstico diferencial de coccidioidomycosis y tuberculosis en el niño. Enf Infec y Microbiol 1999; 19: 181-6.
 12. Muñoz B, Castañón LR, Calderón I, Vázquez ME, Manjarrez ME. Parasitic mycelial forms of *Coccidioides* species in Mexican Patients. J Clin Microbiol 2004; 42: 1247-1249.
 13. Toriello C, Reyes-Montes R, Taylor ML. Producción de antígenos fúngicos autóctonos en el inmunodiagnóstico de micosis en México. Rev Invest Clin 1997; 49: 501-5.
 14. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL. Practice guidelines for the treatment of coccidioidomycosis. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 30: 658-61.
 15. Laniado LR. Cost-benefit analysis of treating acute coccidioidal pneumonia with azole drugs. Proceedings of the forty fifth annual coccidioidomycosis study group meeting. March 31, 2001. University of Arizona. Tucson, Arizona.
-

Usando un ambiente de gravedad cero, la Estación Espacial Internacional (ISS), planea explorar la expresión génica de microbios, como ocurre durante un vuelo espacial.

