



## Reactividad cutánea a la coccidioidina en pacientes onco-hematológicos

Beatriz Alvarez-García,\* Carlos Gerardo Esquivel-Molina,\* Enrique Barbachano-Rodríguez,\*\*  
Oscar Belmontes-Uribe,\*\*\* Jesús Alfonso Martínez-Mendoza,\*\*\*\* Jesús Alfonso Galindo-Olmeda<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** la prevalencia de coccidioidina (+) en la población general es de 40 a 60 %; en zonas endémicas del Noreste de México es de 0.04.

**Objetivo:** determinar la prevalencia de reactividad cutánea a la coccidioidina en pacientes oncológicos en tratamiento quimioterápico con un punto de corte de >de 5 mm.

**Material y método:** estudio prospectivo, analítico y transversal efectuado en 95 pacientes con cáncer en diferentes estadios a quienes se aplicó 0.1 mL de coccidioidina intradérmica en dilución 1:100; todos los pacientes estaban en tratamientos de quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia. La lectura se hizo en las 48-72 horas siguientes.

**Resultados:** la edad promedio de los 95 sujetos fue de  $47 \pm 16.20$  años, mínima de 18, máxima de 78, límite 60. El 54.7% (52) eran del género masculino, 45.3% (43) del femenino. La prevalencia observada fue de 20% con intervalos de confianza de 95% (17.68 - 22.31), error estándar de .6015 y  $\chi^2 = 31.842$  G.L. = 1  $p < .001$

**Conclusiones:** la coccidioidina positiva en pacientes con cáncer en tratamiento sólo indica infección por *C immitis* previa y actividad de la inmunidad celular.

**Palabras clave:** cáncer, reactividad cutánea, coccidioidina.

### ABSTRACT

**Background:** The coccidioidin (+) prevalence in the general population is of 40 a 60 %, in endemic areas in the northeast region of Mexico was 0.04.

**Objective:** Determinate the prevalence of Skin reactivity to the coccidioidina in patient of oncology in treatment chemotherapy with a point of court of >de 5 mm.

**Material and Method:** cross-sectional study conducted in 95 cancer patients at different stages you apply coccidioidina intracutaneous 0.1 mL in dilution 1:100, to 95 subject cancer chemotherapy treatments, radiotherapy and immunotherapy. And their reading was of the 48-72 following hours.

**Results:** The age average 95 fellows was of 47 years  $\pm 16.20$ , minimum of 18, maxim of 78, range 60. Of them 54.7% (52) they were; masculine, 45.3% (43) to the feminine. The observed prevalence was of 20% with intervals of confidence IC 95% (17.68 - 22.31), standard error of .6015 and  $\chi^2 = 31.842$  G.L. = 1  $p < .001$

**Conclusions:** The positive coccidioidina in patient with cancer in alone treatment indicates infection for *c. previous immitis* and activity of the cellular immunity.

**Key words:** cancer, skin reactivity, coccidioidin.

\* Médico internista. Adscrito al servicio de Medicina Interna.

\*\* Médico internista-infectólogo.

\*\*\* Médico residente de cuarto años de Medicina Interna.

\*\*\*\* Epidemiólogo.

Unidad Médica de Alta Especialidad número 71 del Instituto Mexicano del Seguro Social. Torreón, Coah.

<sup>1</sup> Médico internista. Hospital General de zona número 16, IMSS. Torreón, Coah.

Quintas Lerdo. Cerrada San Nicolás 20 bis. Ciudad Lerdo 35158, Dgo. Correo electrónico: cgesqui@hotmail.com y cgem44@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como: Álvarez-García B, Esquivel-Molina CG, Barbachano-Rodríguez E, Belmontes-Uribe O, y col. Reactividad cutánea a la coccidioidina en pacientes onco-hematológicos. Med Int Mex 2010;26(2):95-99.

Recibido: 5 de octubre, 2009. Aceptado: enero, 2010.

Correspondencia: Dr. Carlos Gerardo Esquivel Molina. Cerradas

www.nietoeditores.com.mx

Los hongos son gérmenes eucarióticos que están ampliamente distribuidos en la naturaleza, y se encuentran dentro y fuera del hábitat de los humanos. Se estima que afectan al 25% de la masa biológica de la Tierra. Existe un millón de especies de hongos en los humanos y los animales.<sup>1,2</sup> Las infecciones micóticas graves de los humanos se clasifican de acuerdo con la interacción de la virulencia del germen con la constitución inmunológica del huésped: 1) enfermedad micótica verdadera que depende del inóculo del mismo en el huésped y 2) las infecciones oportunistas en el huésped, con gérmenes micóticos que forman parte de la biota normal de los individuos. Las micosis sistémicas se adquieren, principalmente, por inhalación (95%) y se diseminan por vía linfohematógena a uno o más órganos: histoplasmosis, blastomicosis y coccidiomicosis.<sup>3,4</sup> La presentación clínica es por cuatro diferentes mecanismos: 1) hipersensibilidad inmunológica, 2) infección, 3) reacciones tóxicas y 4) reacciones irritantes. De éstas, la más frecuente es la primera, que se manifiesta como: rinitis, asma, alergias broncopulmonares y sinusitis alérgica y la segunda (infección) se manifiesta como: infecciones micóticas profundas graves, que a menudo significan una forma de inmunodeficiencia.<sup>2,3,4</sup>

Los hongos oportunistas tienen una distribución geográfica cosmopolita y se considera la gravedad y el pronóstico de la infección por estos gérmenes micóticos dependientes de la enfermedad subyacente (VIH +, SIDA, inmunosupresión postquimioterapia por cáncer, enfermedades autoinmunitarias con quimioterápicos inductores de la reemisión, postransplantados). En Estados Unidos la coccidiomicosis es de 100,000 casos. La enfermedad la producen: *Coccidioides immitis*, germen dimorfo, saprofito, de lugares áridos. En 50% de los casos se adquiere mediante el polvo inhalado con artroconideas. Es frecuente en el suroeste de Estados Unidos, principalmente en: California, Arizona y Texas, con prevalencias de 5.7 a 15% con coccidioidina positiva<sup>6</sup> y la parte norte de México, con prevalencias en la población general de hasta 40.2%.<sup>7,8,9</sup> Sin embargo, el diagnóstico de la enfermedad se basa en la serología (inmunodifusión semicuantitativa), con medición de anticuerpos precipitados del tipo IgM, los cuales aparecen tempranamente e indican infección aguda con títulos de 1:16 a 1:32 y están asociados con enfermedad diseminada y son independientes como factores de actividad ante una prueba cutánea de coccidioidina negativa

o positiva.<sup>5,10,11</sup> Esto sólo sugiere una infección previa y el estado activo de linfocitos T activos o no (inmunidad celular).<sup>5</sup> La prueba de la coccidioidina suele ser positiva en 40 a 60% en población general y con enfermedad pulmonar o diseminada hasta en 90% en zonas endémicas.<sup>7,11-14</sup> En pacientes con cáncer hasta 10%. Por esto último se diseñó este estudio para determinar la prevalencia de reactividad cutánea a la coccidioidina en pacientes oncológicos en tratamiento quimioterápico con un punto de corte mayor de 5 mm.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, analítico y transversal efectuado con el propósito de determinar la prevalencia de reactividad cutánea a la coccidioidina en pacientes oncológicos en tratamiento quimioterápico con un punto de corte mayor de 5 mm. Se efectuó en la Unidad Médica de Alta Especialidad número 71 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Torreón, Coah. El muestreo fue de tipo no probabilístico, consecutivo, con cálculo de tamaño de muestra con fórmula para una proporción propuesta por Velasco y colaboradores<sup>15</sup> y se consideró el tamaño de muestra para análisis

$$(Z\alpha)^2(p)(q)=(1.96)^2(.40)(1-.40)$$

$$n = \frac{\delta^2}{.10^2} = 92.19$$

multivariado por regresión logística según consideraciones de Dawson-Saunders-Trapp, 1997.<sup>18</sup> Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años de edad, de género indistinto, que estuvieron de acuerdo en participar, derechohabientes del IMSS y pertenecientes a los servicios de Oncología y Hematología, con diagnóstico histológico por biopsia o aspirado de médula ósea con resultado positivo para cáncer, leucemia o linfoma de cualquier tipo, con la administración concomitante de quimioterapia, no importando el número de ciclo, ni el tiempo de iniciado el diagnóstico, y que fueran pacientes que vivieran en zona endémica para coccidiomicosis de la Comarca Lagunera de Coahuila y Durango. Los criterios de exclusión: duda en el diagnóstico histopatológico principal del paciente, sujetos sin tratamiento inicial, rechazo tajante a la aplicación de coccidioidina. Los criterios de eliminación: que hubieran pasado más de 72 horas sin haber leído la prueba de reacción cutánea a la coccidioidina. Con la aprobación del comité local del estudio, se realizó una prueba de confiabilidad para la validez de las mediciones de la prueba de

la coccidioidina con 30 sujetos y dos observadores, con un coeficiente de correlación intraclase CCI = 0.9979 IC 95% (0.9958-0.9990);  $p < .001$ . A los sujetos participantes se les aplicó coccidioidina intradérmica 0.1 mL en dilución 1:100 del Instituto Nacional de Higiene de la Secretaría de Salud. La respuesta se leyó a las 48-72 horas. Se consideró positiva la existencia de una pápula de 5 mm o mayor.<sup>16,17</sup> Además, se recolectaron datos sociodemográficos de los pacientes a quienes se hizo la prueba de coccidioidina.

El análisis estadístico se realizó para variables numéricas continuas con estadística para medidas de tendencia central y dispersión. Para las variables nominales se utilizaron frecuencias y proporciones con  $\chi^2$  para homogenización, intervalos de confianza al 95%, con alfa de .05 y beta de .80. Regresión logística para variables binarias, en el análisis de factores de riesgo para los sujetos coccidioidina positivos y características sociodemográficas de los pacientes con cáncer.<sup>15,18</sup> Se usó el paquete estadístico SPSS versión 10, Microsoft Office Xp.

## RESULTADOS

La edad promedio de los 95 sujetos estudiados fue de 47 años  $\pm 16.20$ , con una mínima de 18 y máxima de 78 con rango de 60. De ellos 54.7% (52) eran del género masculino, 45.3% (43) del femenino. En el Cuadro 1 se encuentran los datos sociodemográficos y algunos de laboratorio basales. En el Cuadro 1 está la localización anatómico-oncológica, sustentada con estudio histopatológico. La prevalencia observada fue de 20% con intervalos de confianza al 95% (17.68, 22.31), error estándar de .6015 y  $\chi^2 = 31.842$  G.L. = 1  $p < .001$ . La regresión logística se realizó con el modelo de Stepwise Backward conditional, con la entrada de la variable binaria coccidioidina y 15 variables independientes (edad, género, vivienda, ocupación, escolaridad, alcoholismo, tabaquismo, toxicomanías, alérgicos, leucocitos totales, linfocitos, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, fractura patológica y tiempo de diagnóstico) fue en 14 pasos para vivienda rural RM 1.125 EE .547, Wald 4.22 GL 1, valor de  $p = 0.040$  y para fractura patológica RM = 1.972, EE 1.073 Wald = 3.377 GL 1 valor de  $p = .066$ .

## DISCUSIÓN

La coccidioidomicosis puede ser una complicación temprana o tardía en pacientes con cáncer y la reactividad

**Cuadro 1.** Datos sociodemográficos base de 95 sujetos con cáncer, en quimioterapia

Variables		C (-)	C (+)	$\chi^2$	Valor de p
Edad	< de 40 años	23	6	.003	.954
	> de 41 años	52	14		
Genero	Femenino	35	8	.283	.595
	Masculino	40	12		
Casa habitación	Rural	17	26	3.962	.047*
	Urbana	58	69		
Ocupación	Profesional	4	1	.004	.953
	No Profesional	71	19		
Alérgico	No	61	18	.847	.357
	Si	14	2		
Toxicomanías	No	74	19	1.030	.310
	Si	1	1		
Tabaquismo	No	41	8	1.360	.244
	Si	34	12		
Alcoholismo	No	32	7	.384	.536
	Si	43	13		
Diabetes mellitus tipo 2	No	70	16	3.273	.070
	Si	5	4		
Leucocitos	< 3000	3	2	1.140	.286
	>3001	72	18		
Linfocitos	< de 2000	61	14	1.220	.269
	> de 2001	14	6		
Ciclos de quimioterapia	< 7	53	14	.003	.954
	> 8	22	6		

C= Coccidioidina, \* Significado estadístico.

cutánea a la coccidioidina es limitada para el diagnóstico de la enfermedad y su interpretación sólo indica primo-infección y puede ser de valor en pacientes con cáncer y quimioterapia y la negativización después de una prueba positiva indica anergia (pobre respuesta de la inmunología celular, principalmente la linfopenia) y esto afecta en la morbilidad y mortalidad.<sup>13</sup> La reactividad cutánea a la coccidioidina en la Comarca Lagunera de Coahuila, específicamente en la ciudad de Torreón, Coahuila, en la población general se estableció con una prevalencia de hasta 40.28% por Padua y Gabriel y colaboradores en 1999.<sup>7</sup> En el actual estudio, de pacientes con cáncer y efectos de depresión de la respuesta inmunitaria celular secundaria a quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia combinada, la prevalencia de la intradermorreacción a coccidioidina fue de 20% con intervalos de confianza de 95% (17.68, 22.31), error estándar de .6015 y  $\chi^2 = 31.842$  G.L. = 1  $p < .001$ . En esta serie de sujetos, el 100% estaba recibiendo diferentes esquemas de quimioterapia y sólo 40% con radioterapia, y 20% con inmunoterapia. En el análisis multivariado a

**Cuadro 2.** Localización anatómico-oncológico.

	Frecuencia	%
Cáncer de testículo	6	6.3
Cáncer de pulmón	6	6.3
Linfoma No Hogdking	21	22.1
Linfoma Hogdking	2	2.1
Leucemias	4	4.2
Sarcoma de partes blandas	16	16.8
Cáncer de mama	4	4.2
Cáncer de cuello uterino	2	2.1
Neuroendocrino	8	8.4
Cáncer de cabeza y cuello	13	13.7
Cáncer gástrico	4	4.2
Cáncer de colon y recto	2	2.1
Cáncer urogenital	4	4.2
Cáncer peritoneal y páncreas	2	2.1
Cáncer de esófago	1	1.1
Total	95	100

través de la regresión logística la variable vivienda rural coccidioidina (+) la RM de 1.125 con  $p < .05$  y en el análisis bivariado en el Cuadro 1 con  $RM = 3.96$  con  $p < .05$ , esto es perfectamente compatible con el clima estepario-desértico y *Coccidioides immitis*, según Kipper, lo que permite que la forma saprofita o micelar del hongo contamine los suelos a partir de la descomposición cadavérica de roedores parasitados con la forma levaduriforme. Esta acción es propiciada por las tolvaneras, que infectan a la población humana mediante la inhalación de polvo por la vía aérea.<sup>8,9</sup> Hay otras enfermedades que cursan con mayor o menor grado de alteraciones de la inmunidad celular, como el VIH SIDA, en donde se abole la población celular y los pacientes presentan anergia cuando las concentraciones de CD4 bajan a 200/ $\mu$ L y tienen una prevalencia de coccidioidina positiva en 25% con desarrollo de la enfermedad incluso de 10% por año.<sup>22</sup> En pacientes diabéticos la prevalencia de coccidioidina positiva es de 30.26% y en artritis reumatoide de 30.35%, con un efecto amplificado (booster) de 11.60%.<sup>21,23</sup> El sustrato de la inmunidad antitumoral de los individuos con cáncer son los linfocitos T(LTC CD8+), anticuerpos, linfocitos citotóxicos, células asesinas (NK), macrófagos; sin embargo, las células tumorales en algunos tipos de cáncer pueden evitar las respuestas inmunitarias perdiendo la expresión de antígenos o de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) clase I o produciendo citosinas

inmunodepresoras (factor de crecimiento transformador beta).<sup>21,23</sup> Esto hace pensar en dos cosas:

1. Que la reactividad cutánea a la coccidioidina sólo informa de una infección previa por *Coccidioides immitis*.
2. Que la inmunidad celular está íntegra. Una prueba de coccidioidina (+) junto con un cuadro clínico pulmonar de tos y expectoración y radiológicamente con manchas sugerentes de neumonía, es indicativa de tratamiento con anfotericina B y fluconazol. Al parecer estos son los únicos medicamentos que pueden disminuir la morbilidad y la mortalidad de pacientes con cáncer, quimioterapia, fiebre y neutropenia.<sup>12</sup> Los tratamientos combinados de quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia para la estimulación de la inmunidad celular, hacen reflexionar en el uso de la prueba cutánea de coccidioidina antes del tratamiento antitumoral.<sup>23</sup>

## REFERENCIAS

1. Institute of Medicine. Clearing the air: Asthma and indoor air exposures. Washington: National Academy Press, 2000;p:158-175.
2. Center for Disease Control and Prevention. State of the science on molds and human health, July 18, 2002, available at: <http://www.cdc.gov/nceh/airpollution/images/moldcast.pdf>
3. Dismukes WE. Introduction to the mycosis. In: Goldman L, Bennett JC, editors. Cecil Textbook of Medicine. 21<sup>st</sup> rev ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000;p:1858-1860.
4. González Cejudo MN. Infecciones micóticas graves. Capítulo 7. En: Arredondo JL, Figueroa-Damián. Temas actuales en Infectología. 1a ed. México: Intersistemas, 2000;pp:83-93.
5. Milne C, Sande MA. Coccidioides. Chapter 72. In: Wilson WR, Sande MA. Diagnosis & treatment Infectious Disease. New York: Lange Medical Book/-McGraw-Hill, 2001;p:731-734.
6. Woodruff III WW, Buckley III E, Gallis HA, Cohn JR, Wheat RW. Reactivity to spherule-derived Coccidioidin in the south eastern United States. Infection and Immunity 1984;43(3): 860-869.
7. Padua y Gabriel A, Martínez-Ordaz VA, Velasco-Rodríguez VM, Lazo-Saenz JG, Cicero R. Prevalence of Skin Reactivity Coccidioidin and Associated Risk Factors in Subjects Living in Northern City of Mexico. Archives of Medical Research 1999;30:388-392.
8. González-Ochoa A. La importancia médica de la coccidiomicosis en la frontera entre México y Estados Unidos de América. Salud Pública Mex 1968;10:319-326.
9. Verduzco E, Portales A, Mondjardin S, y col. Características clínicas y epidemiológicas de la coccidiomicosis en la Comarca Lagunera. Salud Pública 1965;7:397-403.

10. Pappagianis D, Zimmer BL. Serology of coccidioidomycosis. *Clinical Microbiology Reviews* 1990;3:247-68.
11. Vargas de Camino N, Vargas Montiel H, Molero M. Inmunodiagnóstico de las micosis sistémicas. *Dermatología Venezolana* 1995;33(2):65-82.
12. Gotzche PC, Johansen HK. Routine versus selective antifungal administration for control of fungal infections in patients with cancer. *The Cochrane library*, volume (4) 2006 <http://gateway.ut.ovid.com/gwl/ovidweb.cgi> ingreso 15/01/2007; p:1-42.
13. Stevens DA. Coccidioidomycosis. *N Engl J* 1995;332(16):1077-1081.
14. Barbee RA, Hicks MJ. Clinical usefulness of lymphocyte transformation in patients with coccidioidomycosis. *Chest* 1988;93(5):1003-1007.
15. Velasco-Rodríguez VM, et al. Muestreo y tamaño de muestra. Una guía práctica para personal de salud que realiza investigación. *Libro.net* 2003.
16. Dodge RR, Lebowitz MD, Barbee R, Burrows B. Estimates of *C. immitis* by skin test reactivity in endemic community. *Am J Publ Health* 1985; 75; 863-5.
17. Sarosi GA, Catanzaro A, Daniel TM, Davies SF. Clinical usefulness of skin testing in histoplasmosis, coccidioidomycosis and blastomycosis. *Am Rev Resp Dis* 1988:1081-2.
18. Dawson-Saunders, Trapp RG. *Bioestadística médica*. 2ª ed. México: Manual Moderno, 1997;pp: 259.
19. Velasco-Rodríguez VM, Martínez-Ordaz VA, Padua y Gabriel A, Lazo-Sáenz JG, Cicero-Sabido R. Utilidad de la prueba cutánea a la coccidioidina en personas con diabetes mellitus tipo 2 en una zona endémica. *Rev Invest Clin* 2001; 53(3):223-227.
20. Esquivel-Molina CG, Velasco-Rodríguez VM, Guzmán-Solano S, Luna-Burciaga JD, Borbón-Rosas R, Jacobo-Ávila A. Infección latente tuberculosa en pacientes con artritis reumatoide. *Med Int Mex* 2006;22:3-9.
21. Abbas AK. Inmunidad frente a los tumores. Capítulo. 17. En: Abbas AK, Lichtman AH. *Inmunología Celular y Molecular*. 5a ed. Barcelona: Elsevier, 2004;p:391-410.
22. Singh VR, Smith DK, Lawrence J, Nelly PC, Thomas AR, Spitz B, Sarosi GA. Coccidioidomycosis in patients infected with human immunodeficiency virus: review of 91 cases at the single institution. *Clin Infec Disease* 1996; 23: 563-568.
23. Neil M. Resnik, MD. *Cancer*. Capítulo 4. En: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. *Diagnostico Clínico y Tratamiento*. 36ª ed. México: Manual Moderno, 2001;p:71-108.