

Coccidioidomicosis pulmonar: 24 años de experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora

(Pulmonary coccidioidomycosis: 24 years of experience in the children hospital of Sonora)

Manuel Alberto Cano Rangel,* Gerardo Álvarez Hernández,** María de los Ángeles Durazo A,*** Iván Peralta Valdez****

RESUMEN

Objetivo. Describir las particularidades clínico-epidemiológicas de la coccidioidomicosis pulmonar (CP) en los niños atendidos en el hospital.

Material y métodos. Se revisaron los expedientes de 64 pacientes atendidos entre 1983-2006. Se obtuvo información acerca de las características clínicas y los resultados de laboratorio que confirmaron el diagnóstico.

Resultados. La incidencia de CP en 24 años fue de 5.6 casos en 10,000 egresos. El rango de edad fue de 2 a 18 años, predominando entre 1-4 años. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: tos (82.8%), fiebre (76.5%), pérdida de peso (26.5%), adenopatía cervical (31.2%) y exantema (17.2%). Las lesiones radiológicas fueron: infiltrado reticulogranular (31.8%), mediastino ampliado (25%) y derrame pleural en 16.6%. La intradermorreacción fue positiva en 65.5% y los anticuerpos IgM (62%) e IgG (74%). El hongo se identificó por histopatología (12.5%) y por cultivo (6%) y se le encontró en aspirado gástrico, derrame pleural y cepillado bronquial.

Conclusiones. En áreas endémicas es necesario promover el desarrollo de estrategias para el diagnóstico y tratamiento oportuno de la CP e incluirla entre las reportadas de manera obligatoria.

Palabras clave: Coccidioidomicosis pulmonar, coccidioidomicosis.

SUMMARY

Objective. To describe the epidemiological and clinical features of pulmonary coccidioidomycosis (PC) in the children of Sonora State.

Material and methods. 64 clinical files of children with PC were founded in between 1983-2006 and information was obtained about the clinical features, diagnosis, laboratory findings and the medical treatment.

Results. In 24 years the incidence rate of PC was 5.6 cases in 10,000 admissions. The rage of age from 2 to 18 years and most of the children have 1-4 years age. The clinical findings were: cough (82.8%), fever (76.5%), lost of weight (26.5%), cervical adenopathy (31.2%), exanthema (17.2%). Radiological features included reticulogranular infiltrate (31.8%), mediastinum widened (25%) and pleural effusion (16.6%). Coccidioidin skin test was positive in 65.5%. Titers of IgM were positive in 62.2% and IgG in 73.7%. Histopathological identification was made in 12.5%. Culture was positive in 6%, and fungi identification was done by gastric aspiration/pleural effusion and/or bronchial brushing in 28.5% of the cases.

Key words: Coccidioidomycosis, pulmonary coccidioidomycosis.

www.medigraphic.com

* Servicio de Infectología.

** Servicio de Epidemiología.

*** Adscrito al Servicio de Infectología.

**** Residente en Pediatría Médica, HIES.

caracterizadas por ser semiáridas, de clima caliente y con escasas lluvias estacionales.²⁻⁶ En estas regiones la enfermedad se presenta en brotes asociados a ciclos de lluvia abundante, particularmente entre los meses de febrero y marzo, seguidos por sequías, pero también se ha observado un incremento de la incidencia como consecuencia de tormentas de polvo ocasionadas por terremotos.^{4,7,8}

En México, esta enfermedad no se reporta de manera obligatoria,^{9,10} por lo que se desconoce su prevalencia y sus particularidades características clínicas y epidemiológicas que pudieran ser en algunos aspectos diferentes en el estado de Sonora con respecto al resto de otros estados donde se le encuentra en forma endémica.

Cabe aceptar que el desconocimiento de la enfermedad puede ser por la poca frecuencia con la que se diagnostica. En los registros del hospital se reportan sólo 127 casos de coccidioidomicosis en 27 años (5.6 por 10,000 egresos al hospital). El propósito de esta comunicación es conocer las particularidades clínicas de los casos atendidos por coccidioidomicosis pulmonar (CP), para lograr un diagnóstico más oportuno y el manejo eficiente de los enfermos que recurren para su atención hospitalaria en esta región geográfica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron 127 expedientes de los niños con coccidioidomicosis atendidos en el Servicio de Infectología entre 1983 y 2006; en ese lapso se diagnosticó esta enfermedad en 11.1 por 10,000 ingresos al hospital. De éstos, fueron seleccionados 64 niños en los que predominaron a su ingreso síntomas respiratorios o en aquéllos en los que el diagnóstico de CP a su egreso fue referido como "probable". Con estos criterios se incluyeron únicamente a los niños en los que el diagnóstico se fundamentó en los siguientes estudios: 1) Crecimiento de esférulas de *C. immitis* en medio de cultivo de agar Sabouraud-dextrosa, y/o agar-mycose; 2) Estudios histopatológicos y; 3) Que la concentración de IgM e IgG fuesen positivas para el *C. immitis*. De esta manera se revisaron los 64 niños con CP en edades comprendidas entre 2 meses y 18 años.

De sus expedientes se recabaron las siguientes variables: sexo, edad, lugar de origen y residencia, las manifestaciones clínicas predominantes. Los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva.

RESULTADOS

La frecuencia de CP en 27 años fue 5.6 por 10,000, con ligero predominio en los hombres con respecto a las mujeres (1.4:1.0). La edad media al momento del diagnóstico

co fue de 5 años (DE \pm 4.8), con un rango de 2 a 18 años; el grupo de 1 a 4 años y el de los escolares de 5 a 14 años fueron los más afectados. La mayoría (67.2%) radicaban en el municipio de Hermosillo, seguidos por los de los municipios de Caborca y Guaymas, con 4 casos cada uno; los otros 13 casos provenían de otros 10 municipios (*Cuadro 1*); la edad media al momento del diagnóstico (desde el inicio de síntomas) fue de 5.9 años.

Datos clínicos. La mayoría de los pacientes tenía manifestaciones sistémicas acompañadas ocasionalmente de manifestaciones locales. Los datos sistémicos más frecuentes fueron los prolongada que se acompañaba con fiebre y pérdida de peso; las manifestaciones locales que predominaron fueron: crecimientos ganglionares y lesiones en la piel (*Cuadro 2*).

En cuanto a los estudios radiológicos, los datos clínicos en 21 pacientes (31.8%) se acompañaron de imágenes radiológicas sugestivas de un infiltrado reticulogranular.

Cuadro 1. Distribución por sexo y grupo de edad de los 64 niños con coccidioidomicosis pulmonar.

Variable	Casos	%
Sexo		
Masculino	38	59.4
Femenino	26	40.6
Grupo de edad (años)		
Menores de 1	6	9.4
1 a 4	34	53.1
5 a 14	20	31.3
15 y más	4	6.3
Municipio de residencia		
Hermosillo	43	67.2
Caborca	4	6.3
Guaymas	4	6.3
Otros	13	20.3

Cuadro 2. Manifestaciones clínicas en 64 niños con coccidioidomicosis pulmonar.

Signos y síntomas	Casos n = 64	%
Manifestaciones sistémicas		
Tos	53	82.8
Fiebre	49	76.5
Adenomegalias	20	31.2
Pérdida de peso	17	26.5
Manifestaciones locales		
Exantema	11	17.2
Hemoptisis	1	1.6
Lesiones en piel	2	3.1

lar, ampliación del mediastino: sugestiva de adenopatías peribronquiales, en 14 (25%) (*Figura 1*) derrame pleural en 10 (15.6%) y condensaciones lobulares en tres casos (4.7%); en dos niños se observó sobredistensión pulmonar y nódulos pulmonares; sólo uno tuvo neumotórax.

Estudios de laboratorio. La intradermorreacción para la coccidioidina fue positiva en 42 (65.5%) niños y el diámetro de la reacción varió entre 2 hasta 70 mm. En tres de 50 casos (6%) fue posible cultivar el hongo y éste se identificó mediante histopatología en 2 de 16 (12.5%). La identificación de *C. immitis* en aspirado gástrico, derrame pleural o cepillado bronquial, fue positiva en 4 de 14 pacientes (28.6%).

En cuanto a los anticuerpos IgM, en casi dos de cada tres niños (62.2%) los títulos fueron positivos al inicio del tratamiento, y aun al final de éste en 10 pacientes. La concentración de IgG se encontró positiva en 73.7% al iniciar el tratamiento y permanecía positiva en 16% al finalizar éste.

Tratamiento. La mayoría de los pacientes fueron tratados primariamente con desoxicolato de amfotericina B y después con alguno de los azoles (ketoconazol, fluconazol o itraconazol) según se indica en el cuadro 3. Es conveniente mencionar, con relación a las complicaciones atribuibles a la administración de desoxicolato de amfotericina B, que se observó una concentración baja de potasio sanguíneo en 17 (34%) de los 50 pacientes tratados con este medicamento y en seis (12%) se observó incremento de la creatinina sérica.

Seguimiento de los pacientes. El seguimiento promedio de pacientes fue por 31.6 meses; en ese lapso se observó mejoría clínica y radiológica en 48 (75%); en ellos no hubo evidencia alguna de síntomas respiratorios. En cambio, en seis niños persistió la sintomatología respiratoria, cuatro de ellos asociados a cardiopatía congénita con hiperflujo, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hemosiderosis pulmonar y tuberculosis pulmonar probada mediante bacteriología. Tres de los pacientes fueron transferidos a otras instituciones hospitalarias, uno se encuentra asintomático y no recibió tratamiento; otro presentó una recaída, y cinco fallecieron. De ellos, cuatro tenían 1 año, o menos, de edad; todos éstos mostraron una rápida evolución desfavorable a partir del diagnóstico; el promedio de esta evolución clínica hasta su muerte fue de 1.8 meses: falleciendo por sepsis, en uno de ellos de origen nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa* y en los otros tres no se confirmó la presencia de bacterias en la sangre, atribuyéndose la muerte a la coccidioidomycosis. Uno tenía una tumoración en el cuello con obstrucción de la vía aérea, manifestada por laringotraqueítis y otro tenía una tumoración cerebral (astrocitoma).



Figura 1. Imagen radiológica que muestra el aumento del mediastino y adenopatías peribronquiales.

Cuadro 3. Medicamentos usados en el tratamiento de los 64 niños con coccidioidomycosis pulmonar

Medicamento	Casos tratados (%)	Dosis total en mg/kg (DE)	Duración promedio de tratamiento en meses
Amfotericina	50 (78.1)	45 (\pm 32.2) Dosis mg/kg (DE)	4.6
Ketoconazol	20 (31.2)	8 (\pm 2.8)	7.1
Fluconazol	17 (26.5)	5.9 (\pm 1.4)	8.2
Itraconazol	3 (4.6)	4.5 (\pm 1.3)	5.3

DISCUSIÓN

Los hallazgos clínicos más notorios en los niños de este estudio son semejantes a los reportados por otros autores:¹¹ tos, fiebre y pérdida de peso, 11 (17%) tuvieron manifestaciones transitorias en la piel y en 20 hubo crecimiento de los ganglios, principalmente en la región cervical.

Estos datos clínicos pudieran haber sido usados para definir operacionalmente los casos y confirmar la presunción diagnóstica mediante la intradermorreacción a la coccidioidina (IDR), lo que permitiría el diagnóstico temprano de esta enfermedad. La tríada: tos, fiebre y adenopatías cervicales, puede ser una herramienta clínica útil en áreas endémicas para esta enfermedad, sobre todo por el hecho de que transcurrieron, en algunos casos, poco más de seis años para llegar al diagnóstico del padecimiento que los aquejaba. La inclusión de la IDR se

sustenta en el hecho de que en dos de cada tres pacientes esta prueba fue positiva, lo que es superior a la prevalencia de 52% registrada en una población ubicada más al norte de esta área endémica.¹²

Si bien es difícil de lograr la identificación directa del hongo por cultivo se identificó en 6% de los casos de este estudio, cifra mayor a la reportada por otros autores (3.2%) en el estado de Arizona.¹¹ Por otra parte, su presencia en los tejidos mediante biopsia o mediante aspirado gástrico, el derrame pulmonar o el cepillado bronquial (28.5%) fue factible hacer el diagnóstico de CP y este procedimiento es de gran utilidad en regiones endémicas como la de Sonora, al menos hasta que sea accesible la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con la que se identifica el hongo en tejidos fijados en formalina con una sensibilidad y especificidad de 73.4 y 100% respectivamente, y su sensibilidad y especificidad aumentan 92.9 y 98.1% en tejidos del tracto respiratorio a 100 y 98.4%.¹³

En lo que atañe a la CP, es la forma clínica observada con mayor frecuencia, debido a que la vía respiratoria es la puerta de entrada de las artrosporas.^{14,15} Los hallazgos del presente estudio están de acuerdo con el hecho de que la exposición al agente pudieron haber ocurrido en cualquier actividad al aire libre desarrollada por los niños,^{16,17} particularmente en los grupos de 1 a 4 y de 5 a 14 años, tal como ya ha sido informado,¹⁸ lo que puede ser debido a que en estas edades los niños suelen realizar actividades de esparcimiento al aire libre y hay quien de manera paradójica considera esta sana costumbre un factor de riesgo para esta enfermedad.¹⁹

Algunos investigadores²⁰ sugieren que ciertos grupos étnicos (afroamericanos, asiáticos e hispanos) tienen una mayor susceptibilidad a las infecciones por *C. immitis*; otros piensan^{21,23} que quizás exista cierta exposición diferencial al hongo y que los grupos negros tienen un mayor factor de riesgo a esta infección, dejando de lado que la condición socioeconómica baja es la síntesis de numerosos factores de riesgo para ésta y otras enfermedades infecciosas. Basta saber que nueve de cada 10 de los pacientes de este reporte hayan residido en el norte del estado, donde coinciden las características ambientales, geográficas y pluviales del desierto sonorense con las descritas en áreas colindantes con la frontera de los EUA^{11,12} como favorables para el desarrollo del hongo, lo que permite explicar el potencial riesgo de exposición al que estuvieron sometidos los niños de este estudio.

La media de 5.9 para hacer el diagnóstico de CP pudiera explicar la baja positividad de anticuerpos IgM (62.3%), en contraste con lo observado para los anticuerpos IgG (73.8%).

Sobre este tema, se ha descrito que en la mitad de estos enfermos los anticuerpos tipo IgM se elevan en la pri-

mera semana de la infección y que a la tercera semana llegan a su pico máximo de 90%, para luego disminuir y prácticamente desaparecer entre la octava y duodécima semana.^{11,12} También, como respuesta al tratamiento, se ha visto que la concentración de anticuerpos disminuye de manera importante, por lo que, dada la evolución prolongada de la enfermedad en estos niños, es difícil atribuir la reducción de los anticuerpos a la evolución natural del padecimiento, pues pudiera ser por la infección persistente en ellos. En cambio, la concentración de anticuerpos IgG puede permanecer elevada por meses e indica una infección crónica.¹¹ Por otro lado, la fijación del complemento $> 1:16$ ha sido asociado a diseminación de la infección a otros órganos y tejidos en esta revisión, aunque en un tercio de los casos se encontraron títulos mayores de 1:16; ninguno mostró evidencia clínica de diseminación pero es posible que en algunos casos la hubiese, lo que no fue posible constatar con los recursos diagnósticos disponibles en el hospital.

En las radiografías se observó mediastino ampliado en 25% de lo normal y derrame pleural (15.6%), coincidiendo con lo informado en la literatura^{22,23} tanto en niños como en adultos; no obstante, algunos reportes señalan que en los niños predominan los infiltrados bronconeumáticos acompañados de un aumento de los ganglios mediastinales.^{23,28}

En cuanto al tratamiento de la coccidioidomycosis primaria, se considera que la enfermedad en los niños evoluciona de manera autolimitada en más del 90% de ellos, sin requerir tratamiento antimicótico. Sin embargo, los niños con enfermedad pulmonar severa precisan recibir tratamiento para reducir el riesgo de diseminación a otros tejidos. Es pues recomendable dar tratamiento en aquellos que manifiesten fiebre continua de más de un mes de evolución, y en especial en aquéllos con evidencias de enfermedad pulmonar extensa o progresiva, acompañada de ataque al estado general y nula reactividad negativa al coccidioides, ya que estos enfermos mejoran al administrarles amfotericina B.^{11,12}

El medicamento de elección en el hospital para el tratamiento de esta enfermedad es la amfotericina B, aplicada en 78% de los casos motivo de este informe. La dosis total administrada en niños es de 45 mg/kg, pues la mayoría responde a una dosis total entre 15 y 45 mg/kg;¹¹ este medicamento fue administrado, en promedio, por 4.6 meses ajustando la duración del tratamiento según la respuesta del paciente. Es aconsejable vigilar estrechamente a los niños, ya que la amfotericina B puede causar reacciones adversas en 40-50% de los casos tratados; afortunadamente, la mayoría de las veces estas reacciones indeseables son reversibles; a este respecto, seis de los niños tuvieron durante el tratamiento una con-

centración de creatinina aumentada, pero en ninguno de ellos ésta duplicó el valor basal; si esto hubiese ocurrido, indicaría falla renal, que junto con la hipokalemia indican la alteración de la función renal frecuentemente asociada a este medicamento.^{13,24}

Cabe mencionar que con los azoles (keta-, fluco- itra-) administrados de acuerdo a las dosis indicadas en el cuadro 3, ninguno de los niños mostró efectos adversos. Por otra parte, el esquema de tratamiento con amfotericina B, seguido de un azol, parece ser una experiencia positiva en el manejo de estos enfermos, aunque sólo se recomienda por algunos autores en aquellos pacientes con cierto grado de inmunodeficiencia.²⁵ De acuerdo con los resultados de esta revisión de casos atendidos en nuestro hospital, la administración de un azol parece ser una estrategia para la pronta recuperación clínica de los niños con CP, por lo que es pertinente evaluar la bondad terapéutica de esta estrategia en futuros estudios en esta región endémica.

Recientemente, en un ensayo clínico en pacientes con coccidioidomycosis progresiva no meníngea, se comparó la eficacia de itraconazol vs fluconazol, obteniendo una respuesta favorable en 57% de los tratados con fluconazol vs 72% de los que recibieron itraconazol, habiendo observado una mayor tasa de recaídas en los tratados con fluconazol;²⁵ en este sentido, se tuvo la experiencia favorable en tres niños tratados con itraconazol, después del esquema con amfotericina B, pero no es posible afirmar que fuese mejor a la observada con los otros azoles.^{13,24}

Como conclusión, es pertinente que las autoridades de la salud pública diseñen un programa de prevención y control de esta enfermedad en las áreas endémicas con objeto de desarrollar estrategias para la capacitación del personal médico y paramédico, tanto en aspectos relacionados con la clínica como en lo concerniente a la epidemiología de esta enfermedad, insistiendo en la importancia de alertar a los médicos ante los pacientes que tengan la tríada clínica de los persistentes: fiebre asociada a pérdida de peso y manifestaciones cutáneas (eritema nodoso y eritema polimorfo). Es además urgente incorporar a la coccidioidomycosis entre los padecimientos de notificación obligatoria en el sistema único de información para la vigilancia epidemiológica, particularmente en áreas endémicas, como la de Sonora.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los resultados de esta investigación deben ser examinados cuidadosamente, pues se trata de un estudio retrospectivo en niños que en su momento fueron atendidos, a lo largo de casi un cuarto de siglo, sin protección alguna

de los institutos de seguridad social del país, cuyas familias, en su gran mayoría, provienen de población con diferencias importantes en cuanto a sus condiciones socioeconómicas, el riesgo de exposición ambiental y la respuesta inmune.

Referencias

1. Pappagianis D. Marked increase in cases of coccidioidomycosis in California: 1991, 1992, and 1993. *Clin Infect Dis* 1994; 19: S14-8.
2. Cano RM, Sotelo CN, Contreras SJ. Coccidioidomycosis diseminada con lesión cutánea tipo cancroide. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002; 59: 645-50.
3. Catanzaro A. Coccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25: 123-28.
4. Cano RM, Dorame CR, Gómez RN, Contreras SJ. Coccidioidomycosis diseminada con afección de nódulos linfáticos: Experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (1983-2004). *Bol Med Hosp Infant Mex* 2006; 23: 10-14.
5. Stevens DA. Current concepts: Coccidioidomycosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1077-1082.
6. Héctor RF, Laniado LR. Coccidioidomycosis. A fungal disease of the Americas. *PLoS Med* 2005; 2: 15-17.
7. Hernández M, Sosa LK, Ramos ME. Complejo cutáneo-ganglionar de la coccidioidomycosis. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002; 59: 174-178.
8. Verduzco GE. Epidemiología de la coccidioidomycosis en México. *Salud Pública Méx* 1971; 1: 23-31.
9. Mondragón GR, Méndez TL, Bernal VF et al. Detección de infección por *Coccidioides immitis* en zonas del estado de Coahuila. México. *Rev Argent Microbiol* 2005; 37: 135-38.
10. Castaño OL, Aroch CA, Bazán ME, Córdova ME. Coccidioidomycosis y su escaso conocimiento en el país. *Rev Fac Med UNAM* 2004; 47.
11. Saubolle MA, McKellar P, Sussland D. Epidemiologic, clinical, and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 26-30.
12. Laniado LR, Cárdenas MR, Álvarez CM. Tijuana: Zona endémica de infección por *Coccidioides immitis*. *Salud Pública Méx* 1991; 33: 235-239.
13. Binnicker MJ, Buckwalter SP, Eisbrenner J et al. Detection of coccidioides species in clinical specimens by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 173-78.
14. Frías-Salcedo JA, Pérez-López R, Padilla-González MA. Coccidioidomycosis miliar en inmunocomprometidos. *Rev San Mex* 2001; 55: 174-7.
15. Catanzaro A. Pulmonary coccidioidomycosis. *Med Clin North Am* 1980; 64: 461-73.
16. Kirkland TN, Fierer J. Coccidioidomycosis: A Reemerging infectious disease. *Emerging Infectious Disease* 1996; 2: 192-9.
17. Einstein HE, Johnson RH. Coccidioidomycosis: new aspects of epidemiology and therapy. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 349-56.
18. Valdivia L, Bix D, Wright M et al. Coccidioidomycosis as a common cause of community-acquired pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2006; 6: 958-62.
19. MMWR (Morb Wkly Rep). *Coccidioidomycosis in travelers returning from Mexico-Pennsylvania*. 2000; 49: 1004.
20. Sievers ML. Racial susceptibility to coccidioidomycosis. *N Engl J Med* 1975; 293: 263-6.
21. Neil MF, Hoeprich PI, Kawachi M et al. An unusual outbreak of windborne coccidioidomycosis. *N Engl J Med* 1979; 300: 358-61.

22. López AM, Williams P, Ampel NM. Acute pulmonary coccidioidomycosis and septic shock: A report of two cases. *Am J Med* 1989; 95: 336-9.
23. Kafka JA, Catanzaro A. Disseminated coccidioidomycosis in children. *J Pediatr* 1981; 98: 355-61.
24. Papagianis D, Zimmer BL. Serology of coccidioidomycosis. *Clin Microbiol Rev* 1990; 3: 247-68.
25. Shehab ZM. Coccidioidomycosis. In: Feigin RD, Cherry JD. *Textbook of pediatrics infectious disease*. 4th edition. Philadelphia: Saunders 1988: 1314-23.

Correspondencia:

Dr. Manuel Alberto Cano Rangel
Hospital Infantil del Estado de Sonora
Reforma Núm. 355 Norte,
Col. Ley 57, 83100
Hermosillo, Sonora, México
Tel. (01662) 289 06 00, Ext. 277
Correo: drcano61@hotmail.com