

Características clínicas e inmunológicas en pacientes pediátricos con coccidioidomicosis del noreste de México

Daniela María Cid Chávez¹, María Dolores Ruiz Pedraza², Luz María Sánchez Sánchez¹, Aidé Tamara Staines Boone^{1*}, Jocelyn Castro Pineda¹ y Gerardo del Carmen Palacios Saucedo¹

¹Servicio de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) n.º 25, Centro Médico Nacional del Noreste, Monterrey, N.L.;

²Servicio de Neumología Pediátrica de la UMAE, Hospital de Cardiología n.º 34, Monterrey, N.L.

Resumen

Antecedentes: La coccidioidomicosis es una micosis sistémica producida por *Coccidioides* spp. La susceptibilidad a la infección incrementa por defectos inmunológicos de tipo celular, humoral o fagocítico. En México existe un subregistro de esta enfermedad y no hay estudios actuales que describan el estado inmunológico de estos pacientes en un área endémica. **Objetivo:** Describir las características clínicas e inmunológicas de una muestra de pacientes pediátricos con coccidioidomicosis. **Material y métodos:** Se incluyeron pacientes pediátricos con diagnóstico de coccidioidomicosis de dos hospitales de tercer nivel de atención del noreste de México, en el periodo de 2008 a 2012. Se evaluó el estado inmunológico con historia clínica, niveles de inmunoglobulinas, niveles de linfocitos T, B y natural killer (NK), y prueba de nitroazul de tetrazolio (NBT). **Resultados:** Se incluyeron 30 pacientes, 18 del sexo masculino (60%). La edad al diagnóstico fue de cinco años (mediana; límites: 0.25-13); 12 procedían de Coahuila (40%). La coccidioidomicosis pulmonar residual fue el tipo de presentación clínica encontrada en 16 pacientes (53%). Se demostró inmunodeficiencia primaria humoral en 3 (10%) e inmunodeficiencia secundaria en 3 (10%). La letalidad fue del 16%. **Conclusiones:** La enfermedad predominó en pacientes del sexo masculino. En el 33% se observó elevación de inmunoglobulina G (IgG), probablemente secundaria a estimulación humoral por la infección micótica crónica. En 20% de los pacientes se documentó inmunodeficiencia. La letalidad fue elevada.

PALABRAS CLAVE: *Coccidioides immitis*. Coccidioidomicosis. Inmunodeficiencia.

Abstract

Background: Coccidioidomycosis is a systemic fungal disease caused by *Coccidioides* spp. Patients with phagocytic, cellular, or humoral immunodeficiencies exhibit immunodeficiencies that confer increased susceptibility to fungal infections. In Mexico there is an underreporting of this disease and no studies currently describe the immune status of these patients in an endemic area. **Objective:** To describe the clinical and immunological characteristics of pediatric patients with coccidioidomycosis. **Materials and methods:** Pediatric patients with diagnosis of coccidioidomycosis from two tertiary level hospitals of northeastern Mexico were included, from the period 2008-2012; immune status was assessed by clinical history, immunoglobulins levels, levels of lymphocytes T, B, and NK (natural killer), and the nitroblue tetrazolium test. **Results:** Thirty patients were included, 18 male (60%). The age at diagnosis was five years (median, range 0.25-13). Twelve were from Coahuila (40%). Residual pulmonary coccidioidomycosis was the clinical type presentation found in 16 patients (53%). A primary humoral immunodeficiency was found in three patients (10%) and a secondary immunodeficiency in another three (10%). Case fatality rate was 16%. **Conclusions:** The disease predominated in male patients. In 33% of patients, levels of IgG were elevated, probably due to stimulation by chronic fungal infection. In 20% of patients, immunodeficiency was documented. There was a high mortality rate. (Gac Med Mex. 2013;149:541-7)

Corresponding autor: Aidé Tamara Staines Boone, tamarastaines@gmail.com

KEY WORDS: *Coccidioides immitis*. Coccidioidomycosis. Immunodeficiency.

Correspondencia:

*Aidé Tamara Staines Boone
Av. Lincoln y Gonzalitos, s/n
Col. Morelos, C.P. 64180, Monterrey, N.L.
E-mail: tamarastaines@gmail.com

Fecha de recepción: 19-10-2012
Fecha de aceptación: 07-09-2013

Introducción

La coccidioidomicosis es una enfermedad fúngica endémica causada por hongos dimórficos pertenecientes al género *Coccidioides*, con dos especies: *C. immitis* y *C. posadasii*^{1,2}. La región de endemidad está restringida al hemisferio occidental; en Norteamérica, esta región incluye el suroeste de EE.UU., el norte de México y partes de América Central. La infección primaria es adquirida vía la inhalación de arthroconidios que transporta el aire cuando el suelo es removido, y después de la inhalación la arthroconidia sufre una conversión morfogénica a esférulas endosporuladas³. Entre los pacientes inmunocomprometidos con riesgo de infecciones fúngicas invasivas, los afectados por inmunodeficiencias congénitas constituyen un grupo distinto que ha atraído el interés de científicos en las últimas décadas, en vista de los importantes avances en inmunología y micología⁴. El estudio de la inmunidad hacia coccidioidomicosis se ha centrado principalmente en los linfocitos T como elemento crítico de la respuesta inmune efectiva⁵. Recientemente se han establecido la interleucina 12 (IL-12) y el interferón γ (IFN- γ) como mediadores de la inmunidad celular hacia especies de hongos dimórficos como *Coccidioides*, y que mutaciones en el eje IL-12/interleucina 23 (IL-23)/IFN- γ confieren susceptibilidad hacia coccidioidomicosis diseminada⁶. El primer caso de inmunodeficiencia primaria asociada a coccidioidomicosis fue descrito por Vinh, et al. en Tucson (Arizona) en el año 2009, que reportaron el caso de un paciente con coccidioidomicosis refractaria que inició los síntomas a los 11 meses de edad, y en quien identificaron una deficiencia autosómica dominante del receptor 1 del IFN- γ , debido a una mutación heterocigota, concluyendo que alteraciones en la vía IL-12/IFN- γ provocan susceptibilidad a infección por *Coccidioides* spp.⁵. En base a estas investigaciones, los autores sugieren que los pacientes con enfermedad diseminada o refractaria deben ser evaluados en busca de defectos funcionales en las vías de señalización antes descritas⁶. El 60% de las infecciones primarias por *Coccidioides* spp. son asintomáticos. Del restante 40% de los casos, la mayoría de los pacientes solo presentan síntomas de rinofarinitis leves⁷. Menos del 1% de los individuos con coccidioidomicosis desarrollarán enfermedad extrapulmonar, la cual generalmente involucra a la piel, el sistema nervioso central (SNC), los huesos o las articulaciones⁸. La coccidioidomicosis es una infección micótica subestimada en nuestro país. Algunos estudios refieren

que la susceptibilidad a la infección se incrementa por defectos inmunológicos de tipo celular, humoral o fagocítico. El propósito de este estudio es describir las características clínicas e inmunológicas de la población infantil con diagnóstico de coccidioidomicosis del noreste de México, ya que hasta el momento no existe antecedente de publicaciones nacionales sobre este aspecto.

Material y métodos

Mediante un diseño de serie de casos, se colectaron de forma transversal (de enero de 2008 a julio de 2012) los datos de 30 pacientes que llevaban control en el Servicio de Pediatría de la UMAE n.º 25, del Centro Médico Nacional del Noreste, y del Servicio de Neumología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, del Hospital de Cardiología n.º 34, de Monterrey (Nuevo León). Se incluyeron pacientes pediátricos (menores de 15 años) con diagnóstico de coccidioidomicosis que contaban con historia clínica y resultados de niveles de inmunoglobulinas, niveles de linfocitos T, B y NK por citometría de flujo y la prueba de NBT consignados en el expediente. Se excluyeron los pacientes con expediente extraviado o con historia clínica incompleta. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó estadística descriptiva, con frecuencias, medianas, desviaciones estándar y porcentajes, utilizando el paquete estadístico SPSS 15.0.

Resultados

Se incluyeron 30 pacientes, de los cuales 18 fueron del sexo masculino (60%) y 12 del femenino (40%). El inicio del cuadro clínico de coccidioidomicosis fue, en 10 pacientes, en la etapa de lactante menor (33%), en cinco en la de lactante mayor (16%), en cuatro en la de preescolar (14%), en nueve en la escolar (30%) y en dos en la adolescencia (6%), con una mediana de edad de 2.4 años (rango: 0.04-13). El tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro clínico hasta el momento del diagnóstico fue de 3.6 meses (0-72). La edad en el momento del diagnóstico fue de cinco años (0.25-13). En una paciente se encontró consanguinidad en segundo grado y antecedente familiar de coccidioidomicosis. Una paciente tenía el antecedente de una hermana con inmunodeficiencia común variable. El estado de procedencia de 12 pacientes fue Coahuila (40%), nueve eran de Nuevo León (30%), cuatro de Durango (13%), dos de Tamaulipas (6%) y uno de Chihuahua, Zacatecas y San Luis Potosí, respectivamente (5%) (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas de 30 pacientes pediátricos con coccidioidomicosis de dos hospitales de tercer nivel de atención del noreste de México

Paciente n.º	Sexo	Edad al inicio del cuadro clínico	Edad al diagnóstico	Edad actual (años)	Comorbilidad	Estado de procedencia
1	M	3 meses	1 año	7	–	Tamaulipas
2	M	2 años	2 años	13	–	Nuevo León
3	F	4 años	8 años	13	–	Nuevo León
4	F	13 años	13 años	†	Trasplante renal	Coahuila
5	M	45 días	3 meses	†	Colecistolitiasis + nefrolitiasis	Coahuila
6	M	12 años	12 años	17	Agenesia renal izquierda	Nuevo León
7	M	9 años	11 años	18	Riñón hipoplásico	Coahuila
8	M	8 años	8 años	14	Obesidad exógena	Coahuila
9	F	2 años	7 años	12	–	Coahuila
10	F	1 año	6 años	†	–	Nuevo León
11	M	6 años	6 años	14	Aneurismas aórticos	Durango
12	M	2 años	8 años	12	–	Coahuila
13	M	2 años	5 años	9	Tuberculosis pulmonar	Durango
14	M	3 años	3 años	8	–	Coahuila
15	F	3 años	4 años	9	–	Chihuahua
16	M	8 años	9 años	12	Anemia aplásica	Tamaulipas
17	M	1 año	1 año	14	–	Nuevo León
18	F	7 años	8 años	12	–	Nuevo León
19	M	2 años	3 años	†	LLA	Nuevo León
20	F	7 años	7 años	8	–	San Luis Potosí
21	F	15 días	3 meses	†	–	Durango
22	F	2 meses	1 año	11	–	Coahuila
23	M	3 meses	3 meses	6	–	Coahuila
24	M	12 años	12 años	17	–	Coahuila
25	M	6 años	11 años	13	–	Nuevo León
26	M	1 año	2 años	5	–	Nuevo León
27	M	6 meses	1 año	12	–	Coahuila
28	F	3 meses	1 año	5	–	Zacatecas
29	F	3 meses	5 años	9	Síndrome de Klippel Feil	Coahuila
30	F	8 años	8 años	13	Tumor de Wilms izquierdo	Durango

†: Pacientes que fallecieron al momento en que se terminó el estudio.

El tipo de coccidioidomicosis más frecuente, según la clasificación de Smith CE y Fiese MJ, fue la pulmonar secundaria o residual, con 16 pacientes (53%). La forma diseminada se encontró en ocho pacientes (26%). En cuanto a la presencia de comorbilidades, se observó un paciente con cada una de las siguientes enfermedades:

síndrome de Klippel Feil, tumor de Wilms izquierdo, agenesia renal izquierda, riñón hipoplásico, leucemia linfoblástica aguda (LLA), colecistolitiasis más nefrolitiasis, obesidad exógena, anemia aplásica, tuberculosis pulmonar, aneurismas aórticos y trasplante renal (Tabla 1). La manifestación clínica inicial más frecuente fue la tos

Tabla 2. Manifestación clínica inicial en 30 pacientes pediátricos con coccidioidomycosis

Manifestación	Número de pacientes
Tos productiva	13 (43%)
Fiebre	5 (16%)
Nódulo cutáneo	5 (16%)
Meningitis	2 (6%)
Disnea	1 (3%)
Otros	4 (13%)

productiva en 13 pacientes (43%), seguida de fiebre y nódulos cutáneos en cinco pacientes (16%) (Tabla 2).

Se determinaron los niveles séricos de inmunoglobulinas en 25 pacientes, encontrando inmunodeficiencia primaria humoral en tres (10%), uno con deficiencia selectiva subclases inmunoglobulina G2 (IgG2), otro con inmunodeficiencia común variable y otro con deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (IgA). Tres pacientes tuvieron inmunodeficiencia secundaria (10%), uno posterior al tratamiento inmunosupresor por trasplante renal, otro posterior al tratamiento de quimioterapia por tumor de Wilms y otro por actividad de LLA. En 10 pacientes (33%) se observó elevación de IgG. En cinco pacientes se encontró elevación de IgA (16%). Se realizaron citometrías de flujo en 20 pacientes, observando disminución en número y porcentaje de linfocitos T en seis (20%), déficit en número y porcentaje de linfocitos B en uno (3.3%) y un paciente con déficit en porcentaje de linfocitos NK (3.3%). Se realizó intradermorreacción a coccidioidina (IDR) en 21 pacientes, en 8 de los cuales fue reactiva (26.6%) y negativa en los 13 restantes (43.3%). A 12 pacientes (40%) se les realizó la prueba de NBT; en todos ellos la prueba fue normal. En cinco pacientes se determinaron anticuerpos inmunoglobulina M (IgM) contra *Coccidioides* sp., siendo positivos en cuatro pacientes (13%) y negativos en uno (3.3%) (Tabla 3). Cinco pacientes de esta serie de casos fallecieron (16%); en cuatro la causa estuvo directamente relacionada con la actividad de la enfermedad, y un paciente falleció por mielosupresión posterior a quimioterapia en fase de inducción a la remisión de la LLA.

Discusión

La coccidioidomycosis es una enfermedad fúngica endémica causada por hongos dimórficos pertenecientes

al género *Coccidioides*, con dos especies: *C. immitis* y *C. posadasii*^{1,2}. El hongo tiene como hábitat los suelos de zonas semidesérticas con baja precipitación pluvial, en condiciones de sequía, calurosas con altas temperaturas en verano y baja altitud, como el Valle de San Joaquín en EE.UU. y en México en la franja fronteriza del norte del país. En esta serie de casos se observó que la mayoría de los pacientes procedían de Coahuila y Nuevo León, estados donde se cumplen dichas condiciones climáticas y que son considerados zonas endémicas de la enfermedad⁹. La coccidioidomycosis puede afectar desde la etapa neonatal hasta la adolescencia. Sievers ML, et al., en su estudio sobre coccidioidomycosis diseminada realizado en una población de indios americanos, encontraron que niños menores de cinco años eran susceptibles de adquirir esta enfermedad⁷. La mediana de edad en el momento del diagnóstico en la presente serie fue de cinco años, lo cual concuerda con lo reportado por Cano, et al., en el año 2008, en una serie de casos de población infantil del estado de Sonora¹⁰. Se observó predominio en el sexo masculino, lo cual concuerda con lo reportado por Moroyoqui, et al., quienes reportaron que los varones son más susceptibles a la adquisición de esta micosis y tienen una mayor tendencia a la diseminación, lo que sugiere un componente genético u hormonal^{11,12}. El 60% de las infecciones primarias por *Coccidioides* spp. son asintomáticas; el 40% restante se presenta en forma sintomática y frecuentemente como un síndrome pulmonar subagudo de resolución espontánea. Según Smith CE y Fiese MJ, la coccidioidomycosis se divide en los siguientes tipos clínicos: pulmonar primaria, extrapulmonar primaria, residual benigna y diseminada¹³. En el presente estudio la variedad más frecuente fue la pulmonar secundaria o residual en el 80% de los pacientes. Esto no concuerda con lo reportado en la literatura internacional, en la cual se reporta con mayor frecuencia el tipo pulmonar primario; sin embargo, cabe mencionar que dichos estudios incluyen pacientes adultos, mientras que este estudio se llevó a cabo solo en pacientes pediátricos en hospitales de tercer nivel de atención, a donde son derivados pacientes con evolución clínica desfavorable o dificultad para el establecimiento de un diagnóstico, lo cual puede repercutir en el incremento de variedades menos comunes y más grave. En esta serie de casos la sintomatología que predominó fue la tos productiva (43%) y la fiebre (16%), situación que coincide con la serie de 64 casos publicada por Cano, et al., donde se incluyeron pacientes de 2-18 años del estado de Sonora y se observó que las manifestaciones de

Tabla 3. Características inmunológicas de 30 pacientes pediátricos con coccidioidomicosis de hospitales de tercer nivel de atención del noreste de México

Paciente n.º	IDR	NBT (%)	IgM vs <i>C. immitis</i>	Citometría de flujo	Inmunoglobulinas	Inmunodeficiencia
1	Negativa	64	NR	Normal	Normales	No
2	Negativa	NR	NR	Normal	Normales	No
3	Positiva	78	NR	Déficit en número y porcentaje de linfocitos B	IgA, IgG e IgM disminuidas	Inmunodeficiencia común variable
4	NR	NR	NR	NR	NR	Secundaria a inmunosupresores
5	Negativa	NR	NR	Normal	IgA, IgG e IgM elevadas	No
6	Positiva	NR	NR	NR	Normales	No
7	Positiva	NR	NR	Déficit en número y porcentaje de linfocitos NK	Normales	No
8	Negativa	69	NR	Déficit en número y porcentaje de linfocitos T	IgE elevada	No
9	Negativa	94	NR	Déficit en número y porcentaje de linfocitos T	Normales	No
10	Negativa	80	NR	Normal	IgG2 disminuida	Inmunodeficiencia selectiva de IgG2
11	NR	73	NR	Déficit en número y porcentaje de linfocitos T	IgG e IgE elevadas	No
12	NR	NR	NR	NR	NR	No
13	Negativa	60	NR	Normal	IgG e IgA elevadas	No
14	Negativa	90	NR	Normal	IgG e IgA elevadas	No
15	NR	NR	Negativo	Déficit en número y porcentaje de linfocitos T	IgG e IgE elevadas	No
16	Negativa	NR	Positivo	NR	NR	No
17	Negativa	NR	NR	Normal	Normales	No
18	Negativa	NR	Positivo	Normal	IgG e IgA elevadas	No
19	NR	NR	Positivo	NR	NR	Secundaria a LLA
20	NR	NR	Positivo	Normal	Normales	No
21	NR	NR	NR	Normal	IgG elevada	No
22	Positiva	NR	NR	NR	IgG elevada	No

(continúa)

Tabla 3. Características inmunológicas de 30 pacientes pediátricos con coccidioidomicosis de hospitales de tercer nivel de atención del noreste de México (continuación)

Paciente n.º	IDR	NBT (%)	IgM vs <i>C. immitis</i>	Citometría de flujo	Inmunoglobulinas	Inmunodeficiencia
23	Positiva	NR	NR	Normal	Normales	No
24	Negativa	NR	NR	Déficit en número y porcentaje de linfocitos T	IgA disminuida	Deficiencia selectiva de IgA
25	NR	NR	NR	NR	NR	No
26	Positiva	84	NR	Déficit en número y porcentaje de linfocitos T	Normales	No
27	Positiva	NR	NR	Normal	Normales	No
28	Positiva	90	NR	Normal	IgG elevada	No
29	Negativa	67	NR	Normal	IgG e IgA elevadas	No
30	NR	66	NR	NR	Normales	Secundaria a quimioterapia

NR: No realizado.

tos, fiebre y adenomegalias se presentaron en el 82, 76 y 31%, respectivamente¹⁰.

El desarrollo de una respuesta inmune específica a las células coccidioidales se mide por el desarrollo de una respuesta cutánea de hipersensibilidad de tipo tardío, con un antígeno como la coccidioidina. En el presente estudio, la prueba fue reactiva en el 26.6% de los pacientes, situación que coincide con lo publicado anteriormente, ya que se describe que en individuos con enfermedad progresiva o crónica pulmonar solo un tercio manifiesta reactividad a la prueba. El 43.3% de los pacientes tuvieron IDR negativa, lo que denota un pronóstico pobre hacia la recuperación, ya que se considera que cuanto mayor extensión extrapulmonar haya, más disminuye la reactividad hacia la prueba^{7,14}.

En la serie de casos presentada en el 40% de los pacientes se determinó la prueba de NBT, método diagnóstico para la enfermedad granulomatosa crónica (EGC), la cual permite la medición cualitativa del estallido respiratorio y además valora la función fagocítica del sistema inmune. Todos los pacientes tuvieron la prueba normal, con cifras por encima del 40%, con lo cual se descartó esta inmunodeficiencia¹⁵. La enfermedad crónica y progresiva se asocia a la activación policlonal de linfocitos B, lo cual se traduce en niveles séricos elevados de IgG, IgA e inmunoglobulina E (IgE).

En esta serie de casos en el 33% de los pacientes se observó elevación de IgG, situación descrita en la literatura; niveles elevados de esta inmunoglobulina se correlacionan directamente con la gravedad de la enfermedad, sobre todo en pacientes con afección multiorgánica. En el 16% de los pacientes del presente estudio la IgA estaba elevada, lo cual coincide con lo reportado por publicaciones anteriores, donde se reporta elevación en aproximadamente el 20% de los pacientes, principalmente en aquellos con enfermedad pulmonar crónica por daño a la mucosa de las vías respiratorias. En este estudio se observó que tres pacientes (10%) tenían elevación de IgE. La hiperproducción de esta inmunoglobulina es en respuesta al estímulo de células Th2 y se ha demostrado en aproximadamente el 23% de los pacientes con enfermedad activa, con alta incidencia en pacientes con micosis diseminada⁷.

Las células NK son el mayor componente de la inmunidad innata. En esta serie de casos un paciente presentó déficit en estas células. Petkus AF y Baum LL reportan en estudios *in vitro* el daño citotóxico directo de las células NK contra *Coccidioides*, al observar inhibición en las unidades formadoras de colonias de hongos en cultivos de sangre periférica con células micóticas. Esta situación explica que no es posible contener la infección al ser la primera línea de defensa.

En el presente estudio, se observó déficit en el número y porcentaje de linfocitos T en seis pacientes. El papel de estos linfocitos en la inmunidad adaptativa se ha establecido como parte crucial en la defensa del huésped contra *Coccidioides*. Estudios en modelos murinos establecieron que ratones neonatales o adultos timentomizados o con agenesia de timo son susceptibles para adquirir la infección con *Coccidioides*. Uno de los mecanismos por el cual las células T funcionan como efectoras de la inmunidad protectora es activando los macrófagos para inhibir el crecimiento de artroconidios y endosporas. Por lo tanto, esta situación confiere susceptibilidad de adquirir esta micosis sistémica⁷.

Las inmunodeficiencias primarias son desórdenes hereditarios que involucran a uno o múltiples componentes del sistema inmune, lo cual se traduce en el incremento de susceptibilidad a infecciones. La coordinada acción de la inmunidad innata y adaptativa es necesaria para ejercer una respuesta efectiva contra los hongos. Las inmunodeficiencias humorales generalmente se asocian con infecciones bacterianas, o por enterovirus, pero no para infecciones micóticas. La inmunodeficiencia común variable se caracteriza por una pobre respuesta de anticuerpos, con niveles disminuidos de IgG, IgA y en ocasiones de IgM. Sin embargo, hay una porción de pacientes que presentan anomalías en el fenotipo y la función de los linfocitos T, lo cual confiere susceptibilidad a la infección y se correlaciona con lo observado en un paciente en nuestro estudio¹⁶. Personas con padecimientos como enfermedades de la colágena o neoplasias malignas, pacientes bajo tratamiento inmunosupresor y pacientes con trasplante de órganos sólidos tienen un alto riesgo de diseminación de la enfermedad, incluso de muerte; en el presente estudio se determinó como inmunodeficiencia secundaria el caso de tres pacientes, uno posterior al tratamiento inmunosupresor por trasplante renal, otro posterior al tratamiento de quimioterapia por tumor de Wilms y otro por actividad de LLA, lo cual concuerda con lo publicado por Blair, et al., quienes informaron de 55 pacientes con neoplasias hematológicas y coccidioidomicosis, siendo el linfoma no Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica las entidades más frecuentes. Las bases inmunológicas son poco claras; sin embargo, la alteración de la función de los linfocitos T juega un papel importante. Se ha demostrado que los neutrófilos tienen dificultad para degradar la superficie antifagocítica de las esférulas¹⁷. Se ha reportado que el riesgo de desarrollar coccidioidomicosis en pacientes trasplantados en áreas endémicas es del 4-9%, con la mayoría de los casos presentándose desde el primer año después del trasplante. En esta serie de casos se presentó la infección micótica en una paciente cuatro años después del trasplante, con una incidencia similar a la observada en estudios previos¹⁸.

La mortalidad en este estudio fue del 16%, situación que difiere de lo reportado por Calderón, et al. en el año 2004, quienes describen una mortalidad del 0.67% en población del estado de Nuevo León¹⁹. Es llamativa la elevada letalidad en esta serie de casos; los estudios previos no incluyeron pacientes pediátricos, y el presente estudio se realizó en dos hospitales de concentración de tercer nivel de atención donde se atiende a población infantil del noreste de la república mexicana, zona considerada endémica de la coccidioidomicosis.

Bibliografía

1. Blair JE, Logan JL. Coccidioidomycosis in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis*. 2001;33(9):1536-44.
2. Kellner EM, Orsborn KI, Siegel EM, Mandel MA, Orbach MJ, Galgiani JN. *Coccidioides posadasii* contains a single 1,3-beta-glucan synthase gene that appears to be essential for growth. *Eukaryot Cell*. 2005;4(1):111-20.
3. Ivey FD, Magee DM, Woitaske MD, Johnston SA, Cox RA. Identification of a protective antigen of *Coccidioides immitis* by expression library immunization. *Vaccine*. 2003;21(27-30):4359-67.
4. Antachopoulos C. Invasive fungal infections in congenital immunodeficiencies. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:1335-42.
5. Vinh DC, Masannat F, Dzioba RB, Galgiani JN, Holland SM. Refractory disseminated coccidioidomycosis and mycobacteriosis in interferon-gamma receptor 1 deficiency. *Clin Infect Dis*. 2009;49(6):62-5.
6. Vinh DC, Schwartz B, Hsu AP, et al. Interleukin-12 receptor beta1 deficiency predisposing to disseminated Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):99-102.
7. Cox RA, Magee DM. Coccidioidomycosis: host response and vaccine development. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(4):804-39.
8. Phillips P, Ford B. Peritoneal coccidioidomycosis: case report and review. *Clin Infect Dis*. 2000;30(6):971-6.
9. Bonifaz A. Coccidioidomycosis. *Micología Médica Básica*. 2.a ed. México, D.F.: Editores M; 1996. p. 235-56.
10. Cano MA. Coccidioidomycosis pulmonar: 24 años de experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Rev Mex Ped*. 2008;75(4):162-7.
11. Rosenstein NE, Emery KW, Werner SB, et al. Risk factors for severe pulmonary and disseminated coccidioidomycosis: Kern County, California, 1995-1996. *Clin Infect Dis*. 2001;32(5):708-15.
12. Moroyoqui LA. Coccidioidomycosis. *Med Int Mex*. 2008;24(2):125-41.
13. Rodney D, Sean P, Mihra S. The Spectrum and Presentation of Disseminated Coccidioidomycosis. *Am J Med*. 2009;122 (8):770-7.
14. Ampel NM, Hector RF, Lindan CP, Rutherford GW. An archived lot of coccidioidin induces specific coccidioidal delayed-type hypersensitivity and correlates with in vitro assays of coccidioidal cellular immune response. *Mycopathologia*. 2006;161(2):67-72.
15. Holland S. Chronic Granulomatous Disease. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2010;38:3-10.
16. Antachopoulos C. Fungal infections in primary immunodeficiencies. *Eur J Pediatr*. 2007;166:1099-117.
17. Blair JE. Coccidioidomycosis in Patients With Hematologic Malignancies. *Arch Intern Med*. 2005;165:113-7.
18. Laniado R. Coccidioidomycosis. Más que una enfermedad regional. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex*. 2006;19(4):301-8.
19. Calderón AL. Características clinicopatológicas y distribución del número de autopsias de pacientes fallecidos por coccidioidomycosis en un hospital de referencia del noreste de México. *Gac Med Mex*. 2004;140(4):399-404.