



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CIRUJANO DENTISTA

Tesis

**DETERMINACIÓN DE LA EXPOSICIÓN A *COCCIDIOIDES*
spp. EN PACIENTES SOSPECHOSOS DE TUBERCULOSIS
EN LA CIUDAD DE ENSENADA B.C.**

Que para obtener el título de

Lic. Cirujano Dentista

Presenta

Daniel Alberto Castro Galindo

Director(a) de tesis

M. C. Ofelia Candolfi Arballo

Tijuana B.C.

Marzo de 2023

I. OFICIO DE APROBACIÓN DE TESIS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Tijuana, Baja California, 17 de diciembre 2020

Asunto: Autorización de modalidad de titulación tesis


**DANIEL ALBERTO CASTRO GALINDO
PRESENTE:**

Por este medio, se le notifica que el tema para su examen profesional en la modalidad **EXAMEN PROFESIONAL POR TESIS** con título "**DETERMINACIÓN DE LA EXPOSICIÓN A COCCIDIOIDES SPP. EN PACIENTES SOSPECHOSOS DE TUBERCULOSIS EN LA CIUDAD DE ENSENADA, BAJA CALIFORNIA**" ha sido autorizado por esta comisión y se ha designado al **MTRA. OFELIA CANDOLFI ARBALLO** como **DIRECTORA** responsable de la calidad del trabajo que usted presente, el cual deberá usted desarrollar de acuerdo al siguiente orden:

- Datos generales
- Datos del proyecto
- Protocolo del proyecto
 - Justificación
 - Objetivos
 - Metas
 - Etapas de la investigación
 - Cronograma
 - Referencias bibliográficas

En un periodo de 12 meses a partir de la emisión de este documento.

**ATENTAMENTE
"POR LA REALIZACIÓN PLENA DEL HOMBRE"**


**DCS ANA GABRIELA MAGALLANES RODRÍGUEZ
DIRECTORA**

C.c.p. Mtra. Nadia Jocelyn León García - Coordinador de vinculación y extensión
C.c.p. Dr. Giovanni Palomino Vizcaino - Responsable de Titulación
C.c.p. Archie

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE BAJA CALIFORNIA



FACULTAD DE
CIENCIAS DE LA SALUD

II. DEDICATORIA

A Dios, por darme las fuerzas y la tenacidad para superar todas las dificultades a las que me enfrente a lo largo del trayecto para llegar hasta este momento.

A mi hija, Julia que tuviste que pasar tus primeros años de vida con un padre de fines de semana, que aunque ausente físicamente no hubo un solo segundo del día en el que no pensara en ti y cada viernes que llegaba a casa me recibías con una enorme sonrisa y todo ese amor tan puro e inocente que necesite durante los días difíciles, definitivamente todos y cada uno de mis logros van dedicados totalmente para ti, porque aunque sé que ahorita eres muy pequeña para entenderlo quiero hacerte este regalo que para mí representa el fruto de trabajo arduo y apasionado por la ciencia, tu que eres mi motor y mi más grande maestra de vida gracias por entender que la escuela ocupa una parte importante en mi vida pero nunca tan grande como la que tú tienes, dejé para ti un TE AMO plasmado al que podrás recurrir si un día me falta el aliento.

A mis Padres, Marlen y Miguel, que este logro los haga tan felices como a mí, sin su apoyo nada de esto sería posible, gracias, por tanto, porque a pesar de las carencias siempre apostaron todo por mí y porque lograré cumplir mi sueño, les agradezco inmensamente todo el amor y toda la comprensión durante mi ausencia, que, aunque ustedes sentían que no tenían nada que enseñarte en esta etapa lograron darme las lecciones de vida más grandes y más preciadas que he tenido, a mi madre por siempre demostrarme que una sonrisa puede ser la mejor medicina y que un abrazo sincero es mejor que todo, a mi padre por enseñarme lo que es el trabajo honesto y duro, que no importa si se tiene que trabajar horas extras o dormir

menos pero siempre con una buena actitud a pesar del cansancio solo por ver a nuestros hijos ser felices, ambos mi mayor admiración y ejemplo a seguir.

A mis hermanos Ernesto y Miguel, que gracias a ustedes mi hija nunca se sintió sola, que dedicaron noches y días a cuidarla al mismo tiempo que hacían sus vidas, gracias por confiar en mí y nunca juzgarme, ahora que son padres pueden entender mi felicidad al recibir las fotos de ustedes jugando con Julia o los videos de sus primeros pasos y palabras, me permitían estar presente en esos momentos tan importantes, disculpen mis llamadas de atención o palabras duras, mi mayor alegría siempre será verlos triunfar y ser felices.

A ti Lesly, que llegaste a mi vida justo en el momento preciso, para hacerme ver la vida desde otra perspectiva, que me enseñaste que puedo ser el mejor maestro, amigo, novio o astronauta si me lo propongo, me apoyaste en todos esos días donde me sentía incapaz de lograrlo y me mostraste lo orgullosa que estás de mí y que, aunque el camino sea difícil siempre habrá un lugar para mí en el podio, gracias por brindarme tu amor tan puro y honesto, por entender que mi pasión por las cosas que hago es parte de mi esencia y que siempre recurriré a ti para compartirlas, eres mi complemento perfecto, sigamos cosechando éxitos juntos, te amo.

A mi mejor amiga Alma, que junto a tu familia me hacían sentir querido, esos viernes por la noche que llegaba cansado, con el uniforme y las maletas y se sentaban conmigo a escuchar mis historias de la semana, que me enseñaste el verdadero significado de la amistad y que no es necesario estar presente para sentirse cerca, que sin importar la hora siempre me escuchabas y me alentabas a dar lo mejor de mí con todos y cada uno de mis pacientes.

A mi amiga y colega, Adriana, gracias por creer en mí desde mis primeros pasos, por permitirme llegar a formar parte de tu equipo de trabajo y por tantas veces que desinteresadamente me dejaste utilizar instrumental o equipo para cumplir con mis trabajos de la escuela, por ser involuntariamente una de mis maestras más importantes y apreciadas, por sembrar en mí esas ganas de siempre seguir aprendiendo, actualizándonos y preparándonos para ofrecer siempre la mejor y más completa atención a nuestros pacientes.

A mi más grande mentora, Ofelia, que en un momento fuiste mi maestra, después amiga, colega y puedo decir que familia, porque sin dudarlo me diste la confianza para compartir tus proyectos científicos y hacerme parte siempre de todo lo que estaba dentro de mis posibilidades, logrando sacar siempre lo mejor de mí y cultivando poco a poco mi amor por la ciencia, hasta lograr un resultado tan importante como este, por incluirme en todo lo que a tu criterio podría ser beneficioso para mí en el futuro y sobre todo por abrirme las puertas de tu hogar y permitirme compartir momentos junto a tu familia cuando más lo necesitaba.

A mi familia en general, que, muchas veces dudaron de mí, al final comparten el fruto de mi esfuerzo, a las personas que ahora ven por mí desde el cielo, a mis amigos que, pocos, pero sinceros y con sus palabras siempre hicieron más ligero y agradable el viaje, gracias.

Por último, pero no menos importante un agradecimiento para mí, porque únicamente yo sé todo lo que hay detrás de este trabajo, cada desvelo, cada noche o día de estudio y aprendizaje, por fin llega al resultado tan esperado, nunca te rindas y ve por más.

III. AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Universidad Autónoma de Baja California, especialmente a la facultad de ciencias de la salud Valle de las Palmas por brindarme todas las herramientas necesarias para convertirme en el profesionalista que siempre quise.

Nuevamente a mi Directora de tesis la maestra Ofelia Candolfi, por todo su apoyo para la realización de este proyecto, al Dr. Edgar Méndez por hacerme parte de las jornadas de atención a comunidades donde verdaderamente se aprende de la necesidad en nuestro entorno y la importancia de un buen diagnóstico, para ambos gracias por sus consejos dentro y fuera del salón de clases, grandes seres humanos y profesionistas.

Agradezco a todos mis maestros porque cada uno dejó en mí una enseñanza valiosa, especialmente a la Dra. Alexandra González, que particularmente creo en mí una expectativa completamente distinta en cuanto a la manera de compartir conocimiento y que me alentó a no ver los sueños como algo imposible si no a encontrar el camino adecuado para lograrlo, al Dr. Carlos Ruiz que con esa manera tan particular de llegar a clínica siempre con tan buena vibra haciendo chistes y al mismo tiempo manteniendo el más alto nivel a la hora de brindar la atención al paciente, al Dr. Fuenmayor que me abrió las puertas un poco más al fascinante mundo de la cirugía y me permitió reafirmar mi amor por la cirugía y los hospitales.

Al Programa para el Desarrollo Profesional Docente Tipo Superior por otorgar la beca económica que me permitió realizar la tesis y al Instituto Mexicano del Seguro Social UMF. No. 25 por facilitar la obtención de pacientes para el estudio.

ÍNDICE

I.	OFICIO DE APROBACIÓN DE TESIS	2
II.	DEDICATORIA	3
III.	AGRADECIMIENTOS	6
IV.	ÍNDICE FIGURAS	9
V.	ABREVIATURAS	10
VI.	RESUMEN.....	11
VII.	INTRODUCCIÓN.....	13
VIII.	ANTECEDENTES	16
	Generalidades.....	16
	Coccidioidomicosis.	16
	Tuberculosis.	23
	Relación de ambas enfermedades: CM y TB	28
	Pruebas intradérmicas.....	29
	Pruebas cutáneas para ambas enfermedades.	30
	Coccidioidina.	30
	Tuberculina.....	31
IX.	JUSTIFICACIÓN	33
X.	HIPÓTESIS DE TRABAJO	35
XI.	OBJETIVOS	36
	General	36
	Específicos.....	36
XII.	MATERIAL Y MÉTODOS	37
	Criterios de inclusión.....	37
	Criterios de exclusión.....	37
	Criterios de eliminación.....	38
	Procedimiento de canalización de pacientes.....	38
	Aplicación de la prueba intradérmica con coccidioidina.....	38
	Documentos requeridos del estudio (ver apéndices).....	39
	Lectura e Interpretación de resultados.	39
XIII.	RESULTADOS	41
XIV.	DISCUSIÓN.....	45

XV. CONCLUSIONES.....	49
XVI. RECOMENDACIONES	51
XVII. REFERENCIAS.....	52
XVIII. APÉNDICES	57
1. Cuestionario de levantamiento de datos socioeconómicos a participantes del estudio.	57
2. Hoja informativa proporcionada a los participantes del estudio.	58
3. Consentimiento informado escrito del paciente adulto proporcionado a los participantes del estudio.	59
4. Formato de subrogación de consentimiento informado para menores de edad.....	60
5. Formato de revocación de consentimiento informado.....	60
6. Aprobación del Proyecto por el Comité de Ética en Investigación de la Secretaría de Salud, afiliado a la CONBIOÉTICA.	61
7. Aprobación del Proyecto por el Comité de Ética en Investigación de la Escuela de Ciencias de la Salud.	62

IV. ÍNDICE FIGURAS

Figura 1.....	17
Figura 2.....	18
Figura 3.....	21
Figura 4.....	26
Figura 5	40
Figura 6	40
Figura 7	40
Figura 8.....	42
Figura 9.....	42
Figura 10.....	43
Figura 11.....	44

V. ABREVIATURAS

CM – Coccidioidomicosis

TB – Tuberculosis

BC – Baja California

UMF - Unidad Médico Familiar

IMSS – Instituto Mexicano del Seguro Social

Dm – Diabetes mellitus

OMS – Organización Mundial de la Salud

BAAR – Bacilo Ácido Alcohol Resistente

IDR – Intradermorreacción

IDR+ - Intradermorreacción positiva

IDR- Intradermorreacción negativa

HSR – Hipersensibilidad retardada

BCG – Bacilo Carmette-Guérin

CDC – Center for Diseases Control

UMF – Unidad Medico Familiar

EUA – Estados Unidos de Norte América

QTF – Quantiferon

IGRA – Liberación de Interferón Gama

HRS – Hipersensibilidad retardada

VI. RESUMEN

Coccidioides spp. es un género de hongos que causan la enfermedad coccidioidomicosis (CM), la cual afecta principalmente a pacientes con inmunocompromiso. Se presenta inicialmente como un cuadro respiratorio afectando pulmones y posteriormente puede causar daño a otros órganos. La tuberculosis (TB) es una enfermedad ocasionada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, ésta también infecta a los pulmones y a otros órganos. Existen similitudes importantes entre la CM y la TB, principalmente en el cuadro clínico que desarrollan los pacientes infectados, las manifestaciones clínicas de los pacientes enfermos son muy similares y pueden fácilmente confundirse al momento de realizar un diagnóstico; adicionalmente, Baja California (BC) es considerado un estado endémico de *Coccidioides spp.* y, a su vez, a nivel nacional es el estado que más casos de tuberculosis respiratoria reporta. Debido al desconocimiento sobre la situación actual de la CM y de su relevancia en nuestra entidad así como la importancia que tiene la Tuberculosis (TB) en la región, y siendo ambas enfermedades clínicamente muy similares, surge la inquietud de buscar las relaciones entre ambas infecciones en un mismo huésped, generar conocimiento que permita seguir con el protocolo previamente realizado en otros lugares del estado de BC y enriquecer la información con la que se cuenta, en ésta ocasión y con este trabajo, incluyendo la ciudad de Ensenada. El objetivo principal fue determinar la exposición a *Coccidioides spp.* en pacientes derechohabientes de la Unidad Médico Familiar (UMF) No. 32 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) que fueron caracterizados como sospechosos de TB, en el periodo enero a julio del año 2021. Se realizó un estudio descriptivo de tipo transversal en pacientes

con sospecha de TB, determinados por el Departamento de Epidemiología de la UMF, sin distinción de género, en un rango de 25-59 años de edad, mediante la aplicación de la prueba cutánea con el reactivo de coccidioidina. A todos los pacientes participantes se les aplicó la prueba cutánea con coccidioidina y se determinó la intradermorreacción (IDR). Un total de 11 pacientes aceptaron participar en el estudio durante el periodo planteado y lo hicieron saber a través de plasmar su firma en un consentimiento informado, dichos pacientes presentaron sintomatología asociada a enfermedades respiratorias al momento de realizar la prueba cutánea. Siete pacientes reportaron tener síntomas leves, dos moderados y dos graves. Ocho de los participantes obtuvieron un resultado negativo en la prueba intradérmica (IDR-), uno se descartó por criterios de eliminación y dos mostraron intradermorreacción positiva (IDR+). Debido al número total de la muestra no fue posible determinar una relación directa entre los pacientes sospechosos de TB que acudieron a la UMF No. 32 de Ensenada y la exposición a los hongos que causan la CM, por lo que no se puede generalizar el resultado, pero sí abre la puerta para hacer un llamado a la comunidad médica que atiende de manera continua a los pacientes con sospecha de TB a indagar más en el diagnóstico para poder diferenciar ambas enfermedades y ofrecer un tratamiento más efectivo y oportuno.

VII. INTRODUCCIÓN

Debido a la creciente inquietud por conocer más acerca de la enfermedad CM y sus agentes causales *Coccidioides* spp. así como la relación con otras enfermedades respiratorias como TB, surge la inquietud por ahondar más en el tema teniendo en cuenta que ambas enfermedades son de gran importancia en la región, en el estado y en el mundo, provocando la muerte de pacientes que no se atienden de manera oportuna. Adicionalmente, ambas enfermedades presentan un cuadro clínico muy similar, pudiendo ser confundidos sus diagnósticos y retrasando el tratamiento.

A diferencia de la CM, la TB cuenta con estadísticas confiables sobre las personas enfermas dado que es una enfermedad de notificación obligatoria ante el Departamento de Epidemiología. En el caso de CM, los datos son escasos y no publicados, sin embargo, la población si se enferma de este padecimiento, algunos de estos datos han sido proporcionados gracias a colaboraciones y comunicaciones con el sector salud, como el Departamento de Epidemiología de la Jurisdicción de Servicios de Salud No. 2, el cual proporcionó una base de datos donde, en un periodo de 4 años, reportaron más casos de CM que lo que reportan los cubos dinámicos de la secretaría de salud en 14 años, lo cual deja en evidencia que la CM puede estar afectando a la población y no tenemos suficiente conocimiento.

El uso de la coccidioidina como antígeno en la prueba cutánea permite saber únicamente si el paciente tuvo exposición a *Coccidioides* spp. lo que da pie a profundizar en métodos diagnósticos para ambos padecimientos y no centrarse solamente en TB cuando se presentan cuadros clínicos compatibles, así mismo,

obtener resultados positivos en la prueba cutánea con coccidioidina favorece indirectamente la identificación geográfica de zonas con presunta presencia del hongo en el suelo, tomando en cuenta que los pacientes que participan en el estudio pertenecen únicamente a la zona urbana de la ciudad y afiliados a una institución de salud pública.

El estudio presentó ciertas limitaciones relacionadas al periodo de trabajo. Por un lado, la aplicación de pruebas en población derechohabiente de la clínica del IMSS se realizó dentro del periodo de pasantía de servicio social profesional, específicamente en el segundo periodo y en medio de una pandemia donde el flujo de pacientes era considerablemente reducido, debido a las medidas sanitarias establecidas a nivel nacional para reducir el número de contagios y evitar exponer a pacientes susceptibles a una presentación grave de la enfermedad. Por otro lado, las UMF-IMSS atiende solo a un porcentaje de la población en una zona geográfica determinada, en este caso incluye solamente a los habitantes del centro de la Ciudad de Ensenada, por último, la sintomatología presentada por el virus que ocasionó la pandemia compartía en gran medida manifestaciones clínicas con los que éste trabajo buscaba, aumentando así el riesgo tanto para el paciente como para el personal que aplicaba las pruebas y recolectaba la información, limitando en gran medida el estudio.

El desarrollo de este proyecto podría marcar la pauta para la divulgación de CM y su importancia en la zona tomando en cuenta que actualmente no se tienen reportes de haber realizado búsquedas similares en la ciudad y este podría ser el impulso necesario para enfatizar su relevancia actual.

Después de haber realizado una breve investigación sobre los protocolos actuales que se llevan a cabo para determinar si un paciente es sospechoso de TB y agregar en el mismo la prueba cutánea con coccidioidina se busca conocer el estado actual del protocolo de atención a pacientes sospechosos de TB y agregar en el mismo la prueba cutánea con coccidioidina, la inversión requerida de tiempo y recursos para incorporar la prueba al protocolo de atención es relativamente pequeña, pero los resultados son altamente valiosos, en cuanto al manejo del paciente, la elección de tratamiento y una evolución favorable.

VIII. ANTECEDENTES

Generalidades.

Coccidioidomycosis.

La CM, también llamada Fiebre del Valle (FV) o Fiebre del Valle de San Joaquín es una enfermedad sistémica causada por los hongos del grupo Ascomycota pertenecientes al género *Coccidioides* spp., son dimórficos e incluyen dos especies: *C. immitis* y *C. posadasii*, ambas son casi idénticas a nivel morfológico, pero se diferencian genéticamente. Este género fúngico se encuentra distribuido en el continente americano en regiones de clima árido o semiárido, con suelos de alta salinidad y pH alcalino, prevaleciendo en estados al suroeste de EUA y noroeste de México (Castañón-Olivares et al., 2004). La CM es la micosis sistémica más prevalente en México, suele ser asintomática, sin embargo, cuando logra establecerse en el hospedero daña inicialmente a los pulmones y posteriormente es posible su diseminación a otros órganos, puede considerarse benigna, grave o mortal, afectando a individuos de cualquier edad, pero más frecuentemente a niños, adultos mayores o personas inmunocomprometidas (Laniado-Laborín et al., 2019). La infección frecuentemente tiene una evolución desfavorable, los varones se infectan con mayor frecuencia, probablemente por la relación con la exposición al polvo contaminado y sus oficios o actividades económicas, adicionalmente, el género masculino también presenta una mayor tendencia a la diseminación, lo que sugiere un componente genético u hormonal (Martínez-Méndez et al., 2015).

Figura 1

Mapa mundial que estima las regiones con coccidioidomicosis, basado en la revisión de la literatura (Ashraf et al., 2020).



Las regiones endémicas de *Coccidioides* spp. Se caracterizan por un clima seco, suelo alcalino, veranos con temperaturas muy altas (hasta 50°C) e índices de precipitación anual entre 10 y 50 centímetros. En el suelo de estas regiones, *Coccidioides* sp., se encuentra en fase saprobia o infectante. Las hifas se fragmentan aún con las corrientes de aire más tenues y las arthroconidias así liberadas son transportadas por el viento a grandes distancias, esto se detalla en la Figura 3. Habitualmente, la especie *C. immitis* se desarrolla a una profundidad entre 5 y 30 cm por debajo de la superficie del suelo, especialmente alrededor de los agujeros de madrigueras de roedores o reptiles (Martínez-Méndez et al., 2015).

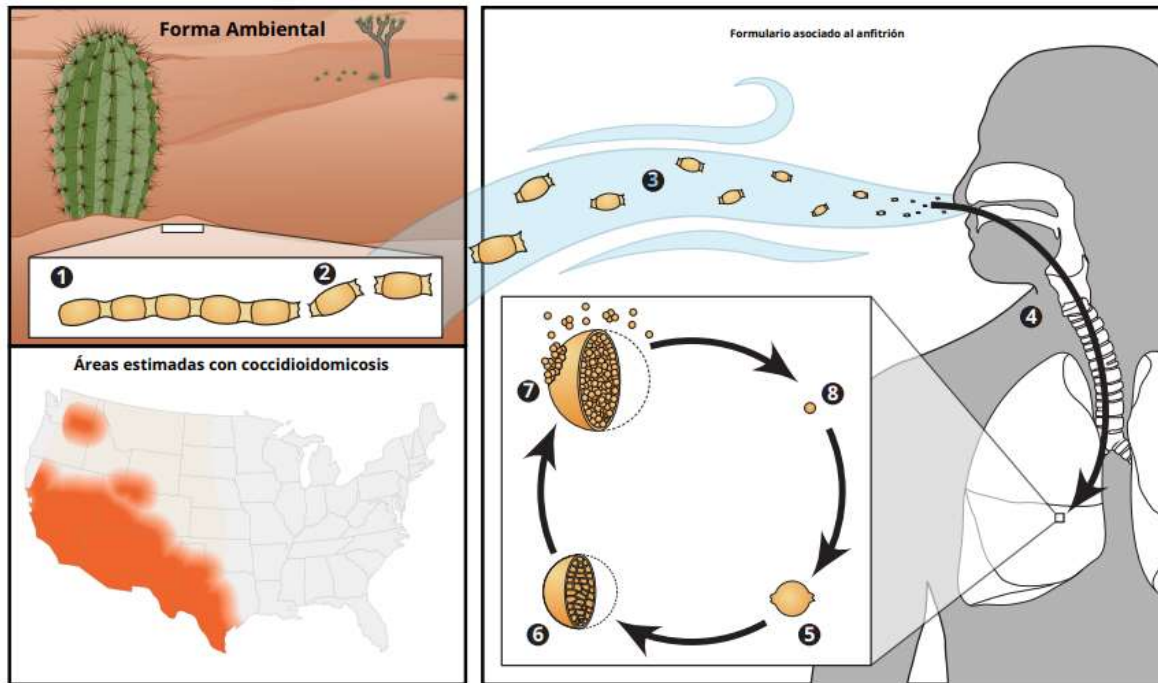
Las encuestas y aplicaciones de pruebas cutáneas que se han realizado en

México indican que la infección por *Coccidioides* sp. es tan prevalente en la República Mexicana como en las regiones endémicas de Estados Unidos, el trabajo llevado a cabo por González Ochoa (encuesta nacional 1961 – 1965) es la más grande reportada a la fecha. Mediante la aplicación de la prueba cutánea coccidioidina demostró tasas de infección variables en los estados de Baja California, Chihuahua, Colima, Coahuila, Durango, Guanajuato, Guerrero, Jalisco, Michoacán, Nayarit, Nuevo León, San Luis Potosí, Sinaloa, Tamaulipas y Zacatecas (González-Ochoa, 1966), más recientemente se han llevado a cabo encuestas de prevalencia regional de infección con tasas de 10% (Tijuana, Baja California, 1991), 40% (Torreón, Coahuila, 1999) y 93% (en 12 comunidades de Coahuila). En México la mayoría de los reportes de casos clínicos se originan en el norte del país, pero como no se considera a la CM como una enfermedad de reporte obligatorio, su incidencia real se desconoce (Laniado-Laborín et al., 2019).

Figura 2

En el ambiente, *Coccidioides* spp. existe como un filamento con hifas septadas (1). Las hifas se fragmentan en artroconidias (2), que miden solo 2-4 μm de diámetro y se aerosolizan fácilmente (3). Las artroconidias son inhaladas por un hospedero susceptible (4) y se depositan en los pulmones. El nuevo entorno ocasiona un cambio morfológico y las artroconidias se convierten en esférulas (5). Las esférulas se dividen internamente hasta llenarse de endosporas (6). Cuando una esférula se rompe (7), las endosporas se liberan y se diseminan dentro del tejido circundante. Posteriormente, las endosporas pueden convertirse en nuevas esférulas (6) y se

repite el ciclo. FUENTE: Tomado de (CDC, 2021b).



En la mayoría de las regiones, el diagnóstico clínico se basa en el examen directo de esputo y los resultados histopatológicos de biopsias o autopsias. Esto explicaría por qué la CM primaria rara vez se diagnostica y la mayoría de los casos publicados se refieren a CM pulmonar crónica o diseminada, pudiendo ser fatal en algunos casos (Laniado-Laborín et al., 2019).

Coccidioides spp., por lo general se adquiere al inhalar las estructuras infectantes (artroconidias) que crecen en la tierra de regiones áridas o semiáridas de USA, México, Centro y Sur América. En México, las zonas endémicas se encuentran en el norte del país, principalmente en los estados de BC, Chihuahua, Nuevo León y Coahuila. Esta infección afecta pacientes que vivieron, viven o han viajado a zonas endémicas de la enfermedad, pudiendo presentarse como

enfermedad sistémica primaria o por reactivación de una infección latente, se estima que el 60% de las infecciones son asintomáticas y 39% presentan una enfermedad pulmonar aguda, la cual frecuentemente es subdiagnosticada y tratada como neumonía bacteriana (Moreno-Coutiño et al., 2015).

Dado que la vía de infección más común en el ser humano es la respiratoria, la exposición al polvo donde se encuentran los hongos es un factor crítico de riesgo, las variables más significativas son aquellas actividades que exponen al sujeto a contacto con el polvo contaminado, especialmente en áreas no cultivadas en zonas señaladas como endémicas. La CM no se transmite habitualmente de humano a humano, el hongo presente en el suelo requiere de humedad para desarrollarse lo que ocurre al final de la temporada de lluvia, posteriormente, durante la época de sequía, las estructuras vegetativas (hifas) desarrolladas durante la fase saprobia del ciclo vital de *Coccidioides* sp., se desencadenan y fácilmente se fragmentan favoreciendo la dispersión de las estructuras infectantes mencionadas anteriormente que entonces pueden ser inhaladas por el hospedero (Ortiz-Flores et al., 2020), en la Figura 1 se pueden observar los detalles del ciclo infeccioso de los hongo patógenos *Coccidioides* spp.

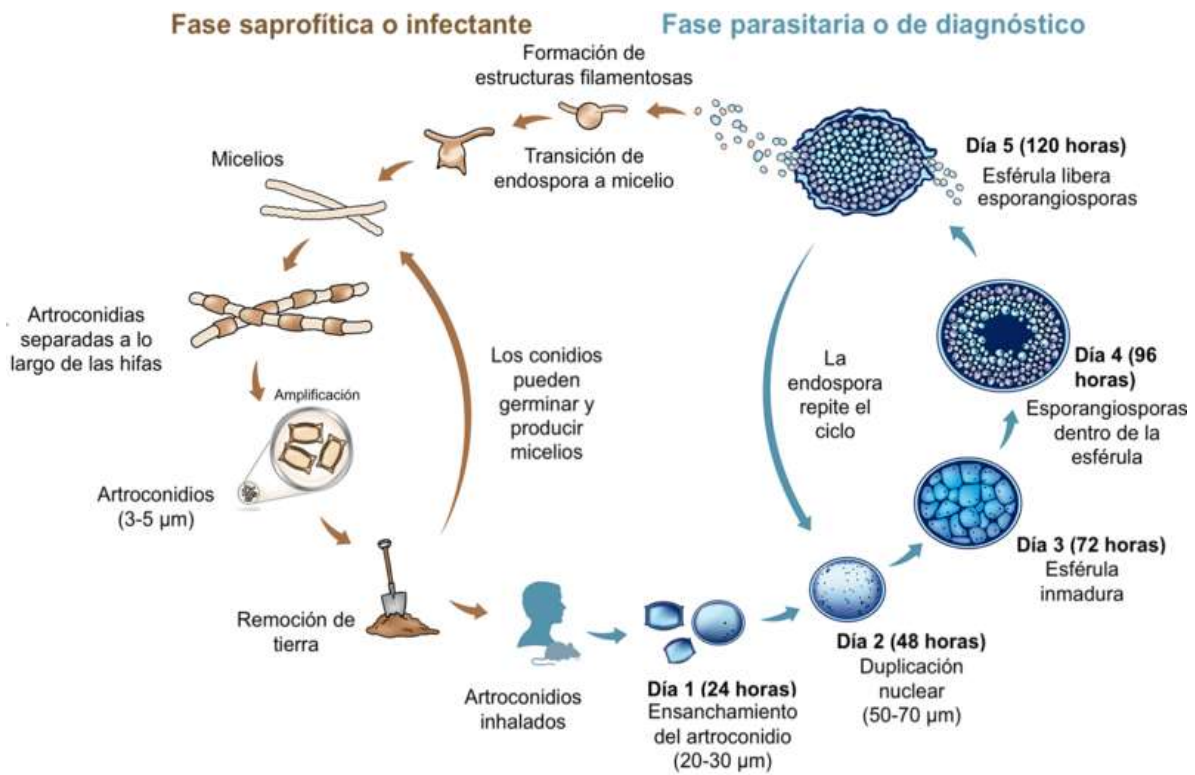
Además del riesgo ambiental, la exposición ocupacional y recreativa al polvo en regiones endémicas provoca ocasionalmente brotes de CM, dichos brotes han sido descritos en diversas circunstancias: maniobras militares, trabajos de construcción, terremotos, excavaciones arqueológicas, expediciones de cacería, entre otras (Ortiz-Flores et al., 2020).

En forma tradicional (y errónea) se ha considerado a la CM como un padecimiento de interés únicamente para la comunidad médica de las zonas endémicas del sur de Estados Unidos y el norte de México, en realidad, la zona endémica de esta micosis se extiende ampliamente por el hemisferio occidental (Laniado-Laborín et al., 2019).

Como se ha mencionado anteriormente, cerca del 70% de los sujetos que se infectan con *Coccidioides* spp., cursan asintomáticos o presentan cuadro indistinguible de una infección de vías respiratorias superiores, la única evidencia de infección en este caso suele ser el resultado de la prueba cutánea con coccidioidina o esferulina, en el resto de los casos, cuando la infección se establece, la sintomatología aparece aproximadamente tres semanas de haber adquirido la infección (Moreno-Coutiño et al., 2015).

Figura 3

Ciclo de vida de *Coccidioides* spp. Los hongos alternan entre saprófito (micelio) (izquierda) y parásito (esférulas) (derecha). El ciclo saprobio se encuentra en el medio ambiente y produce artroconidias infecciosas. Estas pueden volar y ser inhalados por el huésped o pueden regresar al medio ambiente para continuar el ciclo de vida saprobia. FUENTE: tomado y modificado de (Donovan, Shubitz, et al., 2019).



La presentación clínica de la CM es muy variada, incluye desde la formación de abscesos, úlceras, trayectos fistulosos o placas verrugosas con diseminación periférica sin tendencia a la curación espontánea (Moreno-Coutiño et al., 2015). Las formas diseminadas de la enfermedad afectan articulaciones, tejido cutáneo y huesos. El microorganismo actúa como agente patógeno primario en individuos sanos y como oportunista en individuos inmunodeficientes (del Rocío Reyes-Montes et al., 2016).

Una barrera importante para el diagnóstico clínico en México es la falta de acceso al diagnóstico micológico de laboratorio. Existen pocos centros en el país (algunos de ellos dedicados a la investigación básica más que al diagnóstico clínico) con capacidad y estándares de bioseguridad para el cultivo e identificación de los

hongos patógenos y/o diagnóstico serológico (Laniado-Laborín et al., 2019).

El diagnóstico de la enfermedad se basa en el aislamiento del hongo en cultivo, la presencia de esférulas en tejidos y secreciones y a través de pruebas serológicas, las estrategias de tratamiento varían de acuerdo al grado de infección, los antimicóticos más utilizados son la anfotericina B, fluconazol y el itraconazol (Laniado-Laborín et al., 2019).

Tuberculosis.

La TB es una enfermedad infectocontagiosa, transmisible, curable, usualmente crónica, de presentación clínica variable, producida por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*. Esta enfermedad depende del establecimiento y de la proliferación de bacilos virulentos y de la propia respuesta del huésped. Es adquirida primordialmente por vía aérea y afecta más frecuentemente al sistema respiratorio, es la segunda enfermedad en orden de importancia entre las enfermedades infecciosas responsables de la mortalidad de un gran número de personas en varios estados del país (Castañeda-Martínez et al., 2020), el ciclo infeccioso de la bacteria se detalla en la Figura 4.

En la actualidad la TB se considera un problema de salud pública de primera magnitud, constituyendo la causa de muerte más frecuente por agente infeccioso y representando aproximadamente la cuarta parte de mortalidad evitable en los países en desarrollo, donde se registran la gran mayoría de los casos y de los fallecimientos (Paz-Ayar et al., 2018).

Cerca de la tercera parte de la población mundial está infectada con el bacilo, de estos, de 5 a 10% desarrollarán la enfermedad en algún momento de la vida, sobre todo si existen factores de riesgo (Castañeda-Martínez et al., 2020).

El riesgo de exposición y progresión de TB activa se ve afectado por varios factores de riesgo, como el VIH, el tabaquismo, la diabetes mellitus (DM), el consumo de alcohol, la desnutrición, el consumo de drogas inmunosupresoras, la juventud, el hacinamiento, las condiciones de vivienda y la privación económica; en pacientes mexicanos, los estudios sobre predictores de infección por TB han indicado principalmente factores socioeconómicos, como mala nutrición, antecedentes familiares de TB o convivencia con un familiar con TB, además de ser hombre de 20 a 59 años (Bello-López et al., 2019).

Siendo un microorganismo muy resistente al frío, la congelación, la desecación y muy sensible al calor, la luz solar y la luz ultravioleta, tiene ciertas características especiales en su desarrollo que le confieren grandes diferencias con las bacterias convencionales, así, su lenta capacidad de división y la dependencia en su crecimiento de las condiciones locales donde se desarrolla pueden ocasionar un estado largo de letargo (Cardona, 2018).

El reservorio más importante de la enfermedad tuberculosa es en el género masculino sano infectado, es decir la persona que tiene en su organismo, de manera latente, el bacilo sin presentar ningún síntoma o signo externo que lo pueda identificar, únicamente cuando el hombre sano infectado desarrolla la enfermedad es cuando se convierte en fuente de infección (Cardona, 2018).

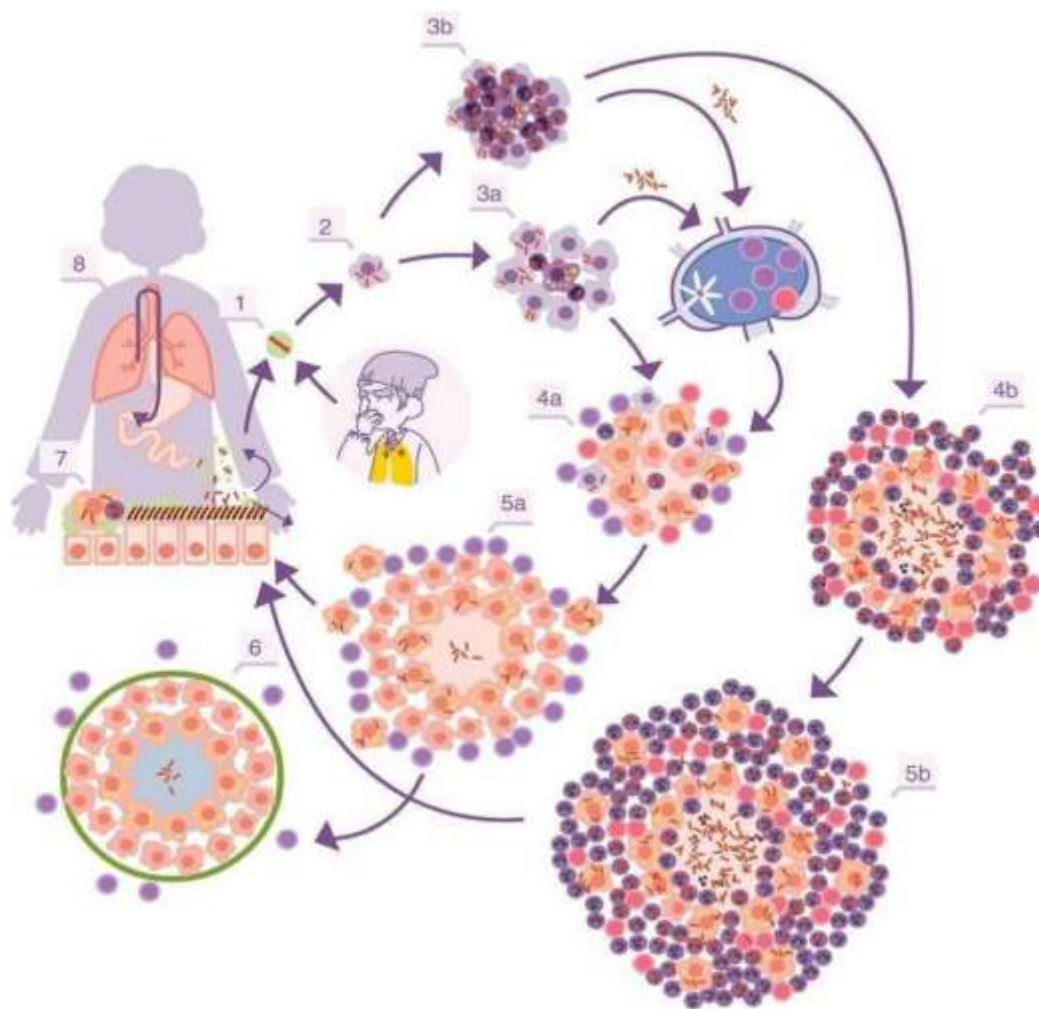
El mecanismo de transmisión más habitual es la vía aérea, sobre todo con las pequeñas gotas en forma de aerosoles de 1 a 5 micras de diámetro que son producidas por el paciente enfermo en actividades cotidianas como el habla, la risa y sobre todo la tos, estas pequeñas gotas cargadas con pocos bacilos son las que llegan al alveolo, lugar donde encuentran las condiciones idóneas para su desarrollo (Castañeda-Martínez et al., 2020).

La susceptibilidad del huésped está condicionada por el estado de sus mecanismos de resistencia inespecíficos y específicos (inmunidad). Una vez adquirida la infección tuberculosa existen una serie de circunstancias que facilitan el desarrollo de la enfermedad y que se denominan factores de riesgo (Cardona, 2018).

Para cuantificar la magnitud y la evolución temporal de la endemia tuberculosa en una determinada población o área geográfica se utilizan una serie de parámetros epidemiológicos siendo estos los más importantes: tasa de incidencia anual, el cual es el número de casos nuevos o recidivas de enfermedad tuberculosa que aparecen en un año y que se expresa generalmente por 100 000 habitantes. Tomando en cuenta las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), existe una letalidad global del 18%, oscilando desde un 14% en algunas regiones de Europa y América hasta más del 20% en África y Europa del este (Consejo de Salubridad General, 2012).

Figura 4

Ciclo infeccioso de *Mycobacterium tuberculosis*. 1. Entrada de bacilos al alvéolo pulmonar a través de una gota de aerosol. 2. Fagocitosis por parte de un macrófago alveolar (MA) y posterior multiplicación en su interior. 3. Destrucción del MA, diseminación local, fagocitosis por parte de otros MA y generación de una respuesta inflamatoria local dominada por monocitos (3a) o PMN (3b), los bacilos pueden ser drenados hacia el ganglio linfático regional, donde proliferan linfocitos Th1 y Th17. 4. Los linfocitos son atraídos por la respuesta inflamatoria de las lesiones y activan a los MA infectados o atraen más PMN, dependiendo de que la respuesta inmune se decante por una respuesta de tipo Th1 (4a) o Th17 (4b), respectivamente. En el primer caso hay un control de la población bacilar y hay un drenaje de bacilos latentes a través de los macrófagos espumosos (5a), hasta que se controla mediante la encapsulación de la lesión (6). En el segundo, las lesiones van creciendo de tamaño gracias a la entrada de PMN y el crecimiento bacilar extracelular en las NET, generando nuevas lesiones periféricas. En este caso, la concentración bacilar es mucho más alta, y de aquí que el drenaje sea mucho más importante, ya sea a través del fluido alveolar o a nivel sistémico mediante la neovascularización del granuloma (5b). A nivel pulmonar los bacilos del fluido alveolar (7) tienden a ser drenados hacia el tracto gastrointestinal (8), aunque pueden formar parte de nuevos aerosoles, generando nuevas lesiones (1). FUENTE tomado de (Cardona, 2018).



El diagnóstico de tuberculosis pulmonar inicia con un examen clínico, adicionalmente se puede realizar un análisis del esputo del paciente para la búsqueda de los bacilos, los cuales son caracterizados como bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) (Cardona, 2018), sin embargo, la prueba diagnóstica más importante en aquellos pacientes que se tiene la sospecha de TB es la medición de interferón- γ liberado por linfocitos sensibilizados (IGRA) que son expuestos a antígenos de TB. El QuantiFERON-TB Gold Plus (QTF) expone a los linfocitos a los antígenos ESAT-6 y CFP-10, los cuales son específicos de *M. tuberculosis* y los resultados no están influenciados por la vacuna BCG ni dan reacciones cruzadas

con la mayoría de las micobacterias atípicas (con excepción de *Mycobacterium kansasii*, *szulgai* y *microti*), la mayoría de los estudios señalan la mayor especificidad del QTF sobre otras pruebas diagnósticas o de tamizaje (Gallego et al., 2019).

Los programas de salud pública deben identificar oportunidades de escrutinio para TB con base en la epidemiología local y en sitios de altas concentraciones de individuos. Todas las actividades de detección deben ser evaluadas periódicamente para determinar su utilidad (Consejo de Salubridad General, 2012).

El estado de BC exhibe las tasas de incidencia y prevalencia más altas de tuberculosis en México, en 2021 hasta el mes de diciembre se tenía una tasa de casos estimados de 19,339, de los cuales en el país se notificaron 22 275, probablemente por la creciente búsqueda de casos (Consejo de Salubridad General, 2012).

Relación de ambas enfermedades: CM y TB

La CM y la TB comparten algunos factores de riesgo como la inmunosupresión y residir en zonas endémicas para padecer estas afecciones, por lo que su coexistencia en un mismo paciente es frecuente en América Latina (Laniado-Laborín et al., 2019).

Es importante destacar que la sospecha es la base fundamental del diagnóstico, por lo tanto, ante algún cuadro sugestivo de alguna de las dos patologías se deben buscar ambos microorganismos y siempre se debe tomar en cuenta que un diagnóstico previo de una de las dos entidades no descarta la

posibilidad que exista la otra. Esta consideración es especialmente útil en zonas endémicas y en pacientes en quienes no se observe mejoría clínica con el tratamiento inicial dirigido a uno de los agentes (Silva-Hernández et al., 2010).

Pruebas intradérmicas.

Las pruebas intradérmicas, cutáneas o intradermorreacciones (IDR) se realizan con antígenos específicos y se han empleado durante muchos años para valorar diversas funciones, han sido útiles para el diagnóstico de algunas enfermedades, para tratamiento de procesos alérgicos y para determinar la hipersensibilidad inmediata o retardada (HRS), ésta última se refiere a la respuesta inmunitaria de tipo celular, ésta depende de linfocitos TCD4+ funcionales, por lo que estas pruebas se usan para evaluar la inmunidad celular en pacientes en quienes se sospecha cursan con una infección. La reacción de la HRS aparece 48 a 72 horas después de la exposición al antígeno; está dirigida contra patógenos intracelulares (micobacterias, parásitos, hongos) para valorar la hipersensibilidad retardada ante sospecha de inmunodeficiencia, existen una gran variedad de pruebas cutáneas, entre ellas: tuberculina, candidina, tricofitina, coccidioidina, etc. con las que se consigue al menos una respuesta positiva en 91% de los enfermos (Rodríguez Acar et al., 2008).

La reacción cutánea, también llamada IDR, consiste en la aplicación de una sustancia (antígeno) por vía intradérmica buscando una respuesta inmunitaria positiva o negativa, con fines de diagnóstico, tratamiento, pronóstico o los tres (Cordeiro et al., 2021). El resultado de la IDR puede observarse en minutos, horas,

días e incluso semanas. El primer caso se denomina inmediato y depende del efecto farmacológico o antigénico de la sustancia o de la existencia de anticuerpos circulantes formados con anticipación. Si la reacción se manifiesta en días, se llama tardía e indica hipersensibilidad retardada para el antígeno inoculado. Estas últimas se utilizan con mayor frecuencia en dermatología para estudios epidemiológicos, ya que suelen indicar contacto previo con el antígeno o la reacción cruzada de este con otra sustancia con la que comparte características inmunológicas. La lectura se realiza a las 24, 48 o 72 horas, aunque la manifestación más notoria de la reacción suele aparecer a las 48 horas, una respuesta negativa se traduce en ausencia de exposición al inóculo estudiado o que se carece de una respuesta inmunológica celular adecuada (Ortiz-Flores et al., 2020).

Pruebas cutáneas para ambas enfermedades.

Coccidioidina.

Para realizar la prueba cutánea con coccidioidina y determinar contacto previo con *Coccidioides* spp. se utilizan dos tipos de antígenos obtenidos de los hongos: la coccidioidina y la esferulina. La primera es un polisacárido obtenido de la fase micelial (fase saprobia), mientras que la segunda está constituida por la pared de las esférulas (fase parasitaria), se utiliza para estudios epidemiológicos, aunque ha demostrado ser más sensible que la coccidioidina, se vuelve positiva de una a tres semanas de iniciado el cuadro clínico y perdura hasta por 15 años. El resultado de la prueba se considera positiva (IDR+) si, en el sitio de la aplicación, se obtiene una induración de 5 mm o más. La IDR a coccidioidina no es útil para el diagnóstico de enfermedad activa, se aplica con fines pronósticos, ya que si es

positiva y se relaciona con fijación del complemento a baja dilución establece un buen pronóstico (Ortiz-Flores et al., 2020).

Tuberculina.

Es una de las IDR más utilizadas en todo el mundo, se usa para valorar la hipersensibilidad retardada a antígenos de micobacterias, tales como infección por *Mycobacterium tuberculosis*, vacuna BCG ó micobacterias atípicas, se le conoce como reacción de Mantoux ó PPD (CDC, 2021a). Se obtiene una reacción positiva dos a diez días semanas después de la primo infección tuberculosa; hasta 95% de los pacientes que se han expuesto a esa micobacteria desarrollarán una induración de 10 mm, por esto, un resultado positivo indica infección tuberculosa, activa o inactiva, una respuesta de 5 a 9 mm podría indicar infección por micobacterias atípicas y si la induración es menor o igual a 4 mm se considera negativa (Ortiz-Flores et al., 2020).

Algunos autores consideran que una prueba positiva es diagnóstica de tuberculosis en los siguientes casos: a) la induración es mayor con respecto a una realizada uno o más años previos, b) el paciente tiene contacto con otro que padece tuberculosis activa, c) el individuo en cuestión pertenece a un grupo de alto riesgo, d) es originario de una zona con alta prevalencia de tuberculosis, e) la prueba se ha modificado en un individuo que recibió vacuna BCG hace mucho tiempo (Bello-López et al., 2019).

Con el uso de pruebas con antígenos se observa una respuesta de hipersensibilidad inmediata dentro de los primeros 30 minutos, sin embargo, puede extenderse hasta las 24 horas, lo que podría confundirse con una respuesta

retardada, así mismo, pueden ocurrir reacciones positivas en pacientes no infectados, también llamados falsos positivos, por ejemplo, en el caso de la tuberculina pueden existir falsos positivos en pacientes con receptores de múltiples transfusiones, vacunados con la BCG, microorganismos contaminantes, contacto previo con otras micobacterias, reforzamiento, etc. En el caso de la coccidioidina, pueden presentarse falsos positivos por motivo de la contaminación del producto, reacción cruzada con tricofitina, quienes hayan padecido esporotricosis e histoplasmosis, etc. (Bello-López et al., 2019).

IX. JUSTIFICACIÓN

Tanto la CM como la TB son problemas frecuentes de salud en el norte de México, región reconocida como endémica de ambas enfermedades, adicionalmente, en áreas de alta prevalencia y particularmente en pacientes inmunocomprometidos, lo que aumenta el riesgo de que se presenten como una co-infección y evolucionen a cuadros clínicos que comprometen la vida del paciente (Castañón-Olivares et al., 2004).

Ambas patologías pueden cursar con un periodo asintomático mientras se conserve la integridad inmunológica del hospedero. Se estima que la tuberculosis se desarrolla solo en 5 a 15% de las personas infectadas por *M. tuberculosis* mientras que 60% de las infecciones por *Coccidioides* spp. son asintomáticas y se resuelven espontáneamente (Castañón-Olivares et al., 2004).

Los microorganismos que causan la CM y la TB pueden coexistir en pacientes que viven en áreas endémicas; las enfermedades indistinguibles desde el punto de vista clínico, ambas inician de una a tres semanas después de la exposición, con la típica presentación de infección de vías respiratorias superiores acompañada de síntomas sistémicos como fiebre, sudoración, anorexia, debilidad, artralgias, tos, expectoración y dolor torácico; el problema radica en que comparten datos clínicos, radiológicos y, eventualmente, histopatológicos, por lo que representan un reto diagnóstico cuando coexisten (Silva-Hernández et al., 2010), lo anterior representa un grado de dificultad diagnóstica, es indudable que el conocimiento de la semejanza de estas infecciones favorecerá la búsqueda intencionada de ambos agentes etiológicos y cambiará significativamente el

pronóstico del paciente al evitar formas graves de la enfermedad con un tratamiento adecuado, oportuno y eficaz.

Actualmente en nuestro país no existe una estadística confiable sobre la enfermedad coccidioidomicosis, en gran parte debido a que no existe una regulación legal, ya que no es obligatorio generar el reporte epidemiológico cuando se presentan casos de pacientes infectados, por consecuencia el problema real puede ser subestimado (Castañón-Olivares et al., 2010), ya que existe evidencia científica con la cual se puede inferir que la población mexicana, en éste caso la que vive en el estado de BC, está siendo afectada de manera importante por los hongos que causan CM. Algunos datos relevantes provienen del reporte de morbilidad y mortalidad semanal del Centro de Control de Enfermedades en USA (CDC, por sus siglas en inglés) el cual describe un aumento significativo en la tasa de incidencia de CM en los estados endémicos (California, Arizona, etc.) que colindan con el norte de México y que comparten condiciones ambientales (CDC, 2022), con lo anterior, se puede deducir que en ambos lados de la frontera México-EUA la tasa de infección por *Coccidioides* spp. es tan alta como lo han reportado en EUA, lo que representa que la prevención y control de la enfermedad supondría un beneficio importante para el sistema de salud.

Existe evidencia científica relevante y reciente acerca de la importancia que toma el estudiar la CM en zonas declaradas como endémicas, por un lado, la OMS en el pasado mes de octubre de 2022, emitió un documento titulado “Lista de patógenos fúngicos prioritarios de la OMS para guiar la investigación, el desarrollo y la acción de salud pública”, en el cual aparecen, dentro de la lista, los hongos del

género *Coccidioides* spp (OMS, 2022). Adicionalmente, a inicios del año en curso (enero 2023) se publicó un comunicado, en cuyos autores figuran científicos de EUA y de México, en la cual se presenta evidencia sobre la importancia de hacer de la coccidioidomicosis una enfermedad de notificación obligatoria en ambos países (Gorris et al., 2023).

En respuesta a las necesidades de nuestro país, este tipo de trabajos como el que se presenta, son congruentes con los objetivos marcados en el Plan Nacional de Salud 2019-2024, el cual buscan reorganizar la regulación sanitaria, tomando en cuenta que se ha hecho poco énfasis en la promoción y prevención de la salud, observando mayor inequidad en el sector más vulnerable (Gobierno de México, 2019), lo cual nos coloca en la necesidad de dar soporte, apoyo y conocimiento en áreas poco exploradas e importantes en el país.

X. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Se observará exposición/infección a *Coccidioides* spp, en pacientes clasificados como sospechosos de tuberculosis que acuden a la UMF No. 32 del IMSS en la ciudad de Ensenada, durante los meses enero - julio del año 2021.

XI. OBJETIVOS

General

- Determinar la exposición/infección a *Coccidioides* spp, en pacientes clasificados como sospechosos de tuberculosis que acuden a la UMF No. 32 del IMSS en la ciudad de Ensenada, durante los meses de enero a julio del año 2021, mediante la aplicación de la prueba cutánea con coccidioidina.

Específicos

- Dar a conocer al personal médico la importancia de intensificar la búsqueda de *Coccidioides* spp. mediante el conocimiento del resultado de las pruebas cutáneas con coccidioidina en población vulnerable, mediante la entrega de un informe de resultados.
- Conocer los factores de riesgo laborales y de exposición que se presentan más frecuentemente en los pacientes atendidos mediante el levantamiento de datos a través de un cuestionario diseñado *ex profeso*.

XII. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de tipo transversal, con un muestreo por conveniencia, centrado en todo paciente sospechoso de tuberculosis que acudió a UMF. No 32 en el periodo de enero a julio del año 2021 en la Ciudad de Ensenada y que cumplió con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión.

- Pacientes caracterizados como sospechosos de tuberculosis por el Departamento de Epidemiología de la UMF No. 32 - IMSS.
- Originarios o residentes de Ensenada por un tiempo mayor a 5 años.
- Presentar sintomatología que comprometa vías respiratorias sin diagnóstico definitivo de tuberculosis.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento para tuberculosis y no hayan mostrado mejoría.
- Pacientes que aceptaron participar en el estudio a través de la firma en un consentimiento informado.

Criterios de exclusión.

- Diagnóstico confirmado de tuberculosis.
- Tener menos de 5 años de residencia en Ensenada.
- Pacientes embarazadas.
- Alérgicos a componentes de la prueba (hongos o productos de hongos).
- No aceptar participar en el estudio.

- No firmar el consentimiento informado.

Criterios de eliminación.

- Error en la aplicación de la prueba.
- No presentarse para interpretación de resultados.
- Solicitar la revocación del consentimiento informado.

Procedimiento de canalización de pacientes.

Los pacientes fueron remitidos del servicio de Medicina familiar en ambos turnos de la UMF No. 32 del IMSS al ser considerados pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. Una vez realizado él envió se explicó de manera verbal el motivo del estudio y los propósitos de la investigación, se les entregaron los formatos correspondientes solicitando su correcto llenado y firmado de consentimiento informado, así como el cuestionario de levantamiento de datos.

Aplicación de la prueba intradérmica con coccidioidina.

Se realizó la aplicación de la prueba intradérmica con coccidioidina, solicitando descubrir el antebrazo no dominante, se desinfectó el área y se introdujo 0.1 cc de reactivo de manera intradérmica, se utilizó una jeringa graduada en centésimas de mililitro, con aguja fina de 25-27 G, de 112 mm de largo para la inyección en la dermis superficial, inoculando con el bisel hacia arriba y verificando que se haya formado una ampolla con el contenido del reactivo.

Documentos requeridos del estudio (ver apéndices).

1. Formato de cuestionario para levantamiento de datos personales y socioeconómicos de los participantes.
2. Formato de Hoja informativa proporcionada a los participantes del estudio.
3. Formato de Consentimiento informado escrito del paciente adulto proporcionado a los participantes del estudio.
4. Formato de subrogación de consentimiento informado para menores de edad.
5. Formato de revocación de consentimiento informado el paciente adulto.

Lectura e Interpretación de resultados.

Para la lectura e interpretación de resultados fue necesario que el paciente acudiera a la clínica 72 horas después de la aplicación de la prueba, si esto no era posible, cumplido el plazo se establecía comunicación vía telefónica con el paciente realizar la lectura de la muestra, se consideró positivo todo resultado de la prueba que hubiera presentado reacción según los criterios de la técnica de Sokal (Torres G et al., 2017) para delimitar los bordes de la induración, al no presentar ninguna reacción o que aquella fuera menos a los parámetros establecidos, automáticamente se determinaba como resultado negativo.

Todas las pruebas y la lectura de resultados fueron realizadas por la misma persona, la cual recibió capacitación previa en la aplicación y lectura de resultados, las Figuras 5, 6 y 7 muestran la técnica de aplicación de la coccidioidina.

Figura 5 Preparación de la jeringa



Figura 6 Aplicación de la coccidioidina



Figura 7 Aplicación del reactivo en antebrazo de paciente.



XIII. RESULTADOS

Un total de 11 pacientes participaron en el estudio en un rango de edad entre 25 a 59 años: 3 mujeres y 8 hombres (Figura 8) los cuales cumplieron con los criterios de inclusión y se les aplicó la prueba cutánea con coccidioidina, 48 horas después se realizó la lectura e interpretación de resultados.

Tres de los pacientes refirieron haber viajado fuera de México en el último año, coincidiendo ser a Estados Unidos, todos los participantes negaron alergias a hongos o productos derivados de los mismos, una paciente femenina reportó padecer diabetes mellitus (DB) y una más indicó que padecía DB e hipertensión arterial (TA). Un paciente masculino refirió TA, todos en control médico. Los datos de la ocupación laboral de los pacientes se muestran en la Figura 9.

Los 11 pacientes participantes presentaron, al momento de la prueba cutánea, sintomatología asociada a enfermedades respiratorias, de los cuales 7 pacientes reportaron ser síntomas leves, 2 de ellos indicaron que los síntomas eran moderados y 2 mencionaron presentar síntomas graves.

La mayoría de los pacientes (8) resultaron con IDR negativa (IDR-), uno se eliminó ya que no fué posible localizarlo para la lectura de los resultados, 2 pacientes mostraron IDR con una induración de más de 5 mm (20 mm y 21 mm) lo que indica un resultado positivo (IDR+) (Figuras 10 y 11).

Dado que se considera un factor de riesgo importante el desarrollar actividades al aire libre, resulta de gran relevancia analizar la situación de aquellos

pacientes que realicen actividades en el campo o en contacto con polvo, la Figura 9 muestra la ocupación de los pacientes que participaron en el estudio.

Figura 8

Proporción de sexo de los pacientes que participaron en el estudio.

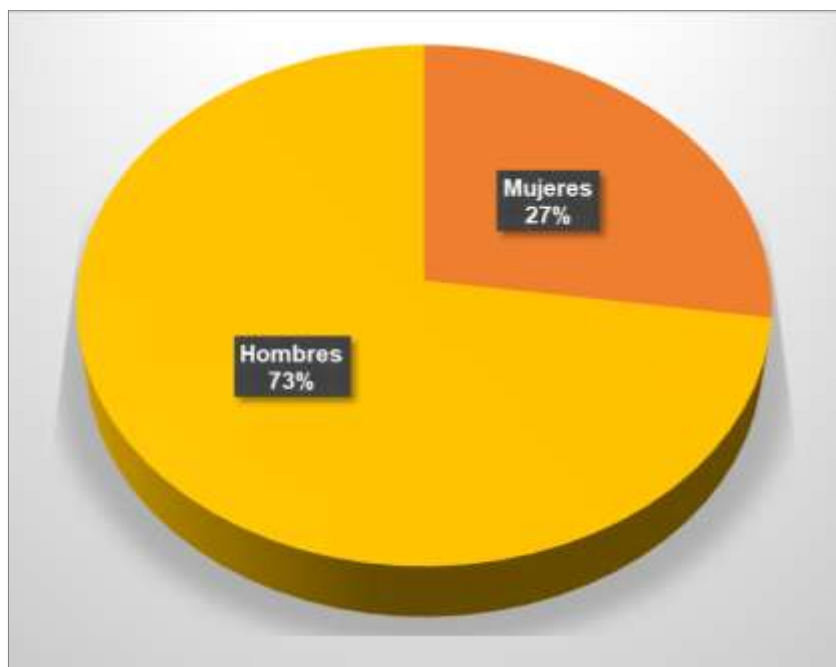


Figura 9

Ocupación de los pacientes que participaron en el estudio.

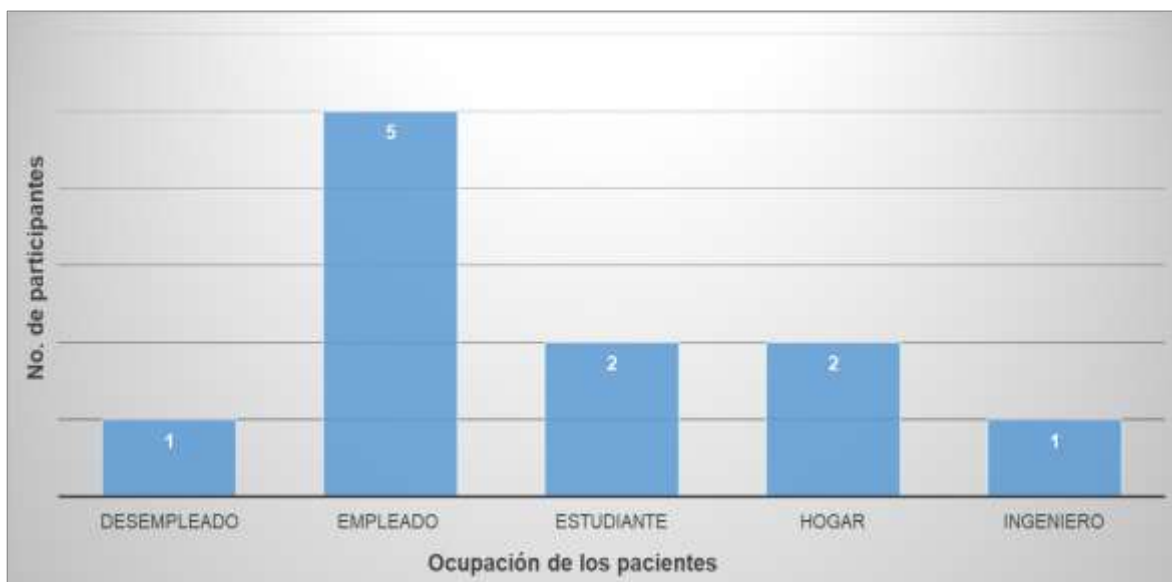


Figura 10

Paciente 1, masculino de 40 años con IDR+ a coccidioidina 72 horas después de la aplicación. A. Fotografía inicial; B. Aplicación de técnica de Sokal para medir la induración de la reacción (IDR+ 20 mm).

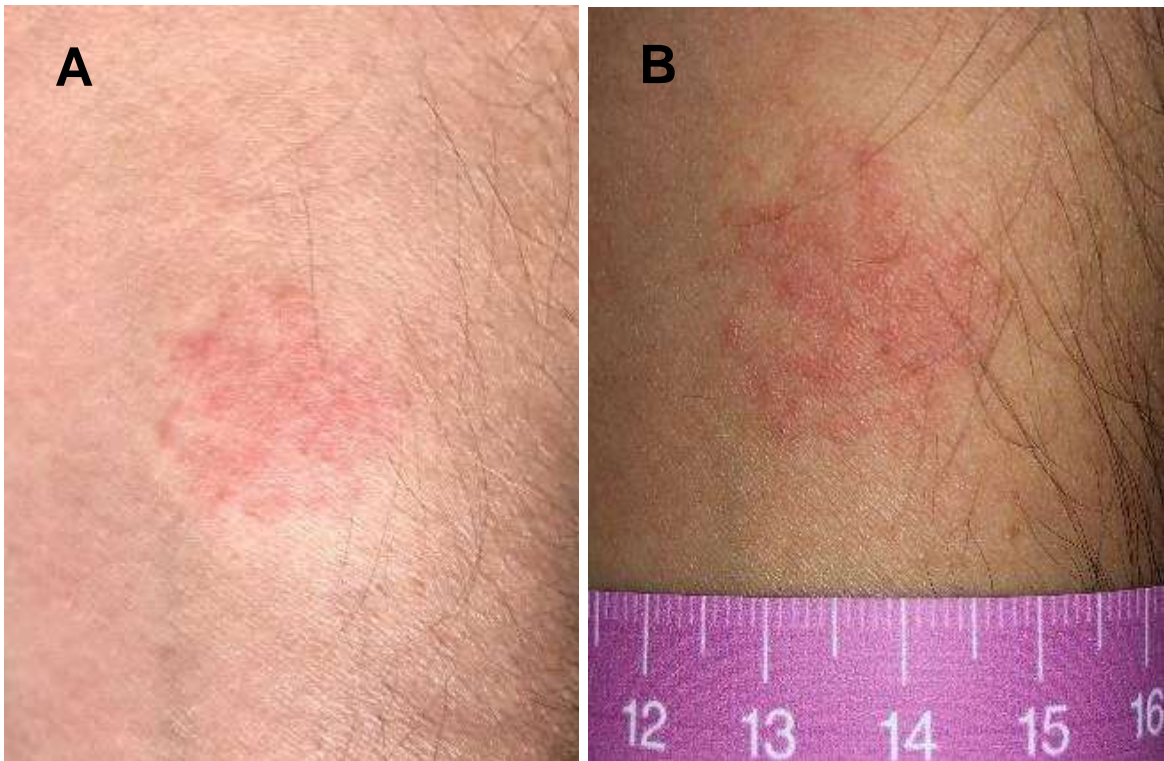
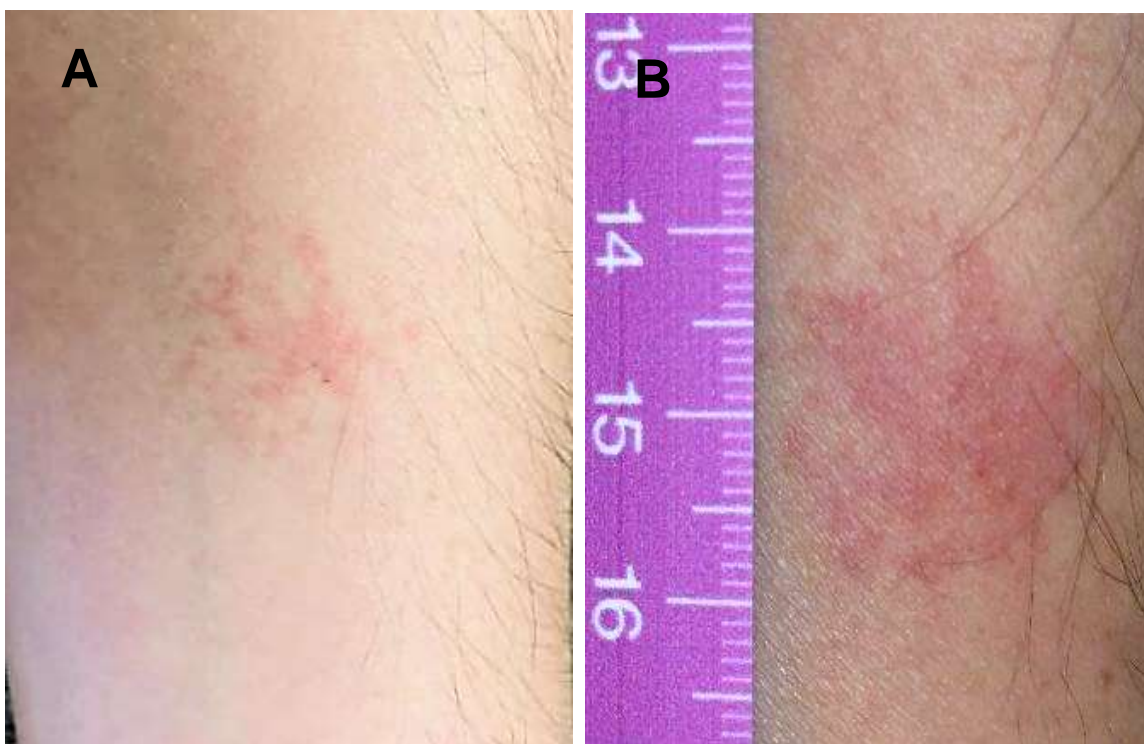


Figura 11

Paciente 2, masculino de 28 años con IDR+ a coccidioidina 72 horas después de la aplicación. A. Fotografía inicial; B. Aplicación de técnica de Sokal para medir la induración de la reacción (IDR+ 21 mm).



XIV. DISCUSIÓN

En el presente estudio realizado en el periodo de enero a julio del año 2021, los criterios de inclusión se establecieron de manera estricta, enfocados a pacientes con sospecha de TB, con la finalidad de realizar una comparación respecto al tamizaje de exposición o infección a los hongos que causan CM y la TB, se esperaba que, dado que es una zona endémica de TB y además con alta incidencia, la afluencia de pacientes sería constante y abundante, sin embargo, se presentó la pandemia por el virus SARS-COV-2, problemática a nivel mundial que afectó a la población y por lo tanto el número de muestra se redujo considerablemente por motivo de las condiciones y restricciones sanitarias impuestas por las autoridades, las cuales limitaron la asistencia de pacientes a la clínica, disminuyeron los diagnósticos y disminuyó también la atención a otras enfermedades infecciosas para enfocar los esfuerzos en la contención de la COVID-19 (Gobierno de México, 2021).

Actualmente, se realiza un estudio multicéntrico en el estado de Baja California, donde se han realizado las pruebas cutáneas en población de zonas de BC para determinar la exposición a *Coccidioides* spp. encontrándose muestreados a la fecha la mayoría de municipios del estado menos Ensenada, se han obtenido resultados de suma importancia, por ejemplo, que en todas las zonas de muestreo se presenta exposición a los hongos (Candolfi Arballo et al., 2022), no fue posible considerar los datos de la Ciudad de Ensenada dado que el muestreo fue considerablemente menor a los realizados en las otras localidades de BC.

Aun con el tamaño de la muestra obtenida se observaron resultados positivos a las pruebas cutáneas, lo que lleva a comprobar la hipótesis planteada inicialmente: existe infección por *Coccidioides* spp en pacientes sospechosos de TB que acuden a la UMF No. 32 de la ciudad de Ensenada.

Ampliando los criterios de inclusión y los muestreos a diversas instituciones que atienden población vulnerable se podría establecer un protocolo de atención donde se incluya la prueba intradérmica con coccidioidina aplicable a pacientes que presenten sintomatología compatible con infección de vías aéreas y con CM y TB, antes de instaurar un tratamiento final.

Teniendo en cuenta que BC se encuentra en primer lugar a nivel nacional de personas contagiadas con TB y tomando en cuenta que ambas patologías comparten sintomatología (febrícula, sudoración nocturna, disnea, fatiga, pérdida de apetito y peso) y poca especificidad en los mismos se vuelven diagnósticos diferenciales muy variados y similares a los de muchas enfermedades tales como la histoplasmosis, paracoccidioidomicosis, cromomicosis, leishmaniasis y micetomas,

El no contar con los recursos diagnósticos en la instituciones para realizar las pruebas a todo paciente sospechoso de TB, así como el periodo de tiempo para realizar las pruebas de este estudio, la pandemia que se vivía al momento de la investigación, entre otros, fueron sin duda alguna, retos a los cuales nos enfrentamos y limitaron en gran medida el número de pacientes que acudían a la unidad médica, quedando la motivación para extender el estudio en un futuro con la participación de un mayor número de pacientes y obtener resultados

estadísticamente significativos ya que la ciudad de Ensenada se considera una zona de interés al no haberse aplicado antes coccidioidina y se podrían obtener datos epidemiológicamente relevantes.

Otro desafío para comprender la coccidioidomicosis temprana es cómo y por qué casi el 60 % de las personas expuestas tienen pocos síntomas y desarrollan inmunidad de por vida. Esto requiere más medios para investigar los sistemas inmunitarios innato y adaptativo y su compleja interacción en respuesta al hongo. Un camino a seguir sería un mayor esfuerzo de colaboración entre los médicos, los grupos de investigación y la industria (Donovan, Shubitz, et al., 2019).

La falta de concientización sobre la CM, incluso entre los proveedores de atención médica en áreas endémicas, es un problema continuo que genera una utilización y un costo innecesarios de la atención médica. Un ejemplo de una solución simple a este problema es el tema de un estudio reciente que demuestra un ahorro potencial de costos y una mejor administración de antibióticos con un diagnóstico temprano de CM (Donovan, Wightman, et al., 2019).

Adicionalmente, los profesionales de la salud pública, los proveedores de atención médica y las poblaciones en áreas en las que la CM es endémica deben ser conscientes de la superposición de los factores de riesgo de CM y TB (Heaney et al., 2021).

En un estudio reciente, donde se relaciona la CM con el virus causante de la COVID-19 menciona que los trabajadores agrícolas y de la construcción, los bomberos, las personas de razas negras y latinas, las personas con diabetes, las personas mayores, las personas encarceladas y los trabajadores agrícolas

migrantes o indocumentados pueden tener un mayor riesgo de contraer CM y COVID-19. Los empleadores y los funcionarios de salud pública deben mitigar la exposición al polvo y al SARS-CoV-2 promoviendo el uso de mascarillas y prácticas de distanciamiento social (Heaney et al., 2021).

Este trabajo presenta congruencia en relación a los autores del trabajo de coccidioidomycosis en América Latina, donde se precisa que el entrenamiento clínico y el fortalecimiento de la red de laboratorios de micología en la región es necesario para caracterizar adecuadamente la micosis en estados de México (Laniado-Laborín et al., 2019).

XV. CONCLUSIONES

Al analizar el resultado obtenido con este estudio queda evidente la importancia de la divulgación de CM en la población de la ciudad de Ensenada, así como la extensión de la muestra, ya que de esta manera tendría relevancia estadística, considerando que si se observaron casos de infección.

Debido justamente al número de muestra, no fue posible determinar de manera concreta que los pacientes sospechosos de TB que acuden a la UMF No. 32 de Ensenada presentan exposición a *Coccidioides* spp. pero sí abre la puerta para hacer un llamado a la comunidad médica que atiende a estos pacientes de manera continua a no solo enfocarse en TB si no buscar más allá para otorgar un diagnóstico más certero y por ende un tratamiento más efectivo.

El dar a conocer aún más la CM entre la población podría no solo mantener informados a los pacientes si no a identificar posibles zonas de riesgo o factores en su ambiente laboral que producirían una posible exposición.

Este trabajo solo marca el inicio de un largo camino del cual todos los trabajadores de la salud hacen, tomando en cuenta que es un trabajo en equipo: por un lado, el personal de salud promoviendo la información pertinente sobre CM, y por el otro lado la población tomando importancia respecto a su entorno y actividades diarias para prevenir la enfermedad.

Se determinó la exposición a CM, aunque en poca cantidad, debido a las restricciones encontradas durante el muestreo, siendo este solo el comienzo y permitiendo obtener un punto de partida para ampliar su búsqueda.

Se logró dar a conocer al personal de ambos turnos de la UMF No. 32 sobre la importancia de incluir pruebas diagnósticas y aplicar coccidioidina en pacientes sospechosos de TB, buscando obtener diagnósticos oportunos. El desconocimiento de CM por parte de los trabajadores de la salud y de la población definitivamente aumenta el riesgo de infección, dado que no se aplican medidas preventivas eficientes.

XVI. RECOMENDACIONES

- Se recomienda ampliar el número de aplicaciones del antígeno de coccidioidina en la ciudad de Ensenada, no solamente en las clínicas de atención, con la finalidad de tener un tamizaje mucho más numeroso que refleje lo que realmente está pasando en cuanto a la infección por *Coccidioides spp.* en la Ciudad de Ensenada.
- Se sugiere fomentar, cultivar y establecer alianzas estratégicas con el sector salud público y privado para atraer a la población y poder realizar pruebas de tamizaje más representativas.
- Es de suma importancia informar a las autoridades y población en general sobre los riesgos del padecimiento de la enfermedad y las medidas preventivas, así como la similitud y confusión que puede ocurrir entre los síntomas de TB y CM.
- Las limitantes del estudio no permitieron establecer una tasa de exposición a *Coccidioides spp.* de manera concreta, sin embargo, con éste proyecto y los escasos resultados motiva a realizar una búsqueda más profunda sobre la infección por dichos hongos patógenos.

XVII. REFERENCIAS

- Ashraf, N., Kubat, R. C., Poplin, V., Adenis, A. A., Denning, D. W., Wright, L., McCotter, O., Schwartz, I. S., Jackson, B. R., Chiller, T., & Bahr, N. C. (2020). Re-drawing the Maps for Endemic Mycoses. *Mycopathologia*, 185(5), 843-865. <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00431-2>
- Bello-López, J. M., León-García, G., Rojas-Bernabé, A., Fernández-Sánchez, V., García-Hernández, O., Mancilla Ramírez, J., & Ibáñez-Cervantes, G. (2019). Morbidity Trends and Risk of Tuberculosis: Mexico 2007-2017. *Canadian Respiratory Journal*, 8295261. <https://doi.org/10.1155/2019/8295261>
- Candolfi Arballo, O., Castañón-Olivares, L. R., Dávila Lezama, A., Ontiveros Duries, M., Narváez-Hernández, E., & Arellano-Estrada, J. L. (2022). *Aportes al estudio de la coccidioidomicosis: Estudio multicéntrico en población de Baja California, México*. INFOCUS 2022, Reunión de Expertos en Micología Médica, Guadalajara, Jalisco. <https://congresoinfocus2022.mx/>
- Cardona, P.-J. (2018). Patogénesis de la tuberculosis y otras micobacteriosis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica*, 36(1), 38-46. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.015>
- Castañeda-Martínez, F. C., Valdespino-Padilla, M. G., Cazares-Montero, S., & Martínez-Lemus, M. A. (2020). Caracterización de la tuberculosis en la Delegación Michoacán, periodo 2015-2018. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 57(4), 232-240.
- Castañón-Olivares, L. R., Aroch-Calderon, A., Bazan-Mora, E., & Córdova-Martínez, E. (2004). Coccidioidomicosis y su escaso conocimiento en nuestro país. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 47(4).

- Castañón-Olivares, L. R., Laniado-Laborín, R., Concepcion, T., Muñoz-Hernández, B., Aroch-Calderón, A., Aranda-Uribe, I. S., Flores-Sánchez, M. A., del Rocío González-Martínez, M., Hernández-Navarez, A., Manjarrez-Zavala, M. E., Miranda-Mauricio, S., Palma, G., & Pérez-Mejía, A. (2010). Clinical Comparison of Two Mexican Coccidioidins. *Mycopathologia*, 169(6), 427-430. <https://doi.org/10.1007/s11046-010-9280-y>
- CDC. (2021a). *Prueba cutánea de la tuberculina de Mantoux*. Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/factsheets/testing/skintesting_es.htm
- CDC. (2021b). *Valley Fever (Coccidioidomycosis)* [Fungal Diseases]. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/coccidioidomycosis/index.html>
- CDC. (2022). *Valley Fever Statistics*. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/coccidioidomycosis/statistics.html>
- Consejo de Salubridad General. (2012). *Guía de Referencia Rápida I Diagnóstico y Tratamiento de Casos Nuevos de Tuberculosis Pulmonar*. <http://evaluacion.ssm.gob.mx/pdf/gpc/grr/IMSS-070-08.pdf>
- Cordeiro, R., Moura, S., Castelo-Branco, D., Rocha, M. F., Lima-Neto, R., & Sidrim, J. J. (2021). Coccidioidomycosis in Brazil: Historical Challenges of a Neglected Disease. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, 7(2), 85. <https://doi.org/10.3390/jof7020085>
- del Rocío Reyes-Montes, M., Pérez-Huitrón, M. A., Ocaña-Monroy, J. L., Frías-De-León, M. G., Martínez-Herrera, E., Arenas, R., & Duarte-Escalante, E. (2016). The habitat of *Coccidioides* spp. And the role of animals as reservoirs and



- disseminators in nature. *BMC Infectious Diseases*, 16(1), 550.
<https://doi.org/10.1186/s12879-016-1902-7>
- Donovan, F. M., Shubitz, L., Powell, D., Orbach, M., Frelinger, J., & Galgiani, J. N. (2019). Early Events in Coccidioidomycosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(1), 1-22. <https://doi.org/10.1128/CMR.00112-19>
- Donovan, F. M., Wightman, P., Zong, Y., Gabe, L., Majeed, A., Ynosencio, T., Bedrick, E. J., & Galgiani, J. N. (2019). Delays in Coccidioidomycosis Diagnosis and Associated Healthcare Utilization, Tucson, Arizona, USA. *Emerging Infectious Diseases*, 25(9), 1745-1747. <https://doi.org/10.3201/eid2509.190023>
- Gallego, C., Amiano, N., Armitano, R., Joza, K., Tateosian, N., Muñoz, L., Poropat, A., Stupka, J., Salomone, C., & García, V. (2019). Diagnóstico de infección tuberculosa latente: Comparación de la prueba de tuberculina y el Quantiferón TB-gold plus en contactos domiciliarios de la Ciudad de Buenos Aires. *Revista Americana de Medicina Respiratoria*, 2019(4), 305-308.
- Gobierno de México. (2019). *Plan Nacional de Salud 2019-2024*.
- Gobierno de México. (2021). *Sistema de Información de la Secretaría de Salud*. <http://sinaiscap.salud.gob.mx:8080/DGIS/>
- González-Ochoa, A. (1966). Coccidioidomycosis in Mexico. *Revta Invest. Salud Pub.*, 26(3), 245-262.
- Gorris, M. E., Ardon-Dryer, K., Campuzano, A., Castañón-Olivares, L. R., Gill, T. E., Greene, A., Hung, C.-Y., Kaufeld, K. A., Lacy, M., & Sánchez-Paredes, E. (2023). Advocating for Coccidioidomycosis to Be a Reportable Disease Nationwide in the United States and Encouraging Disease Surveillance

- across North and South America. *Journal of Fungi*, 9(1), 83.
<https://doi.org/10.3390/jof9010083>
- Heaney, A., Head, J., Broen, K., Click, K., Taylor, J., Balmes, J., Zelner, J., & Remals, J. (2021). Coccidioidomycosis and COVID-19 Co-Infection, United States, 2020. *Emerging Infectious Diseases*, 27(5), 1266-1273.
<https://doi.org/10.3201/eid2705.204661>
- Laniado-Laborín, R., Arathoon, E. G., Canteros, C., Muñiz-Salazar, R., & Rendon, A. (2019). Coccidioidomycosis in Latin America. *Medical Mycology*, 57(Supplement_1), S46-S55. <https://doi.org/10.1093/mmy/myy037>
- Martínez-Méndez, D. K., Semprún-Hernández, N., & Hernández-Valles, R. (2015). Coccidioidomycosis: Estado actual de la endemia en Venezuela. *Investigación Clínica*, 57(4), 46-55.
- Moreno-Coutiño, G., Arce-Ramírez, M., Medina, A., Amarillas-Villalva, A., Salas-Vargas, V., Madrigal-Kazem, R., & Arenas, R. (2015). Coccidioidomycosis cutánea: Comunicación de seis casos mexicanos. *Revista chilena de infectología*, 32(3), 339-343. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182015000400014>
- OMS. (2022). *WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action* (p. 48). World Health Organization.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>
- Ortiz-Flores, M. F., Aguilar-Sarmiento, A. S., Ortiz-Barranco, I., Pastrana, M. C. L., Escudero-Mendoza, G., & Bonifaz, A. (2020). Coccidioidomycosis diseminada. ¿Inmigración como factor de riesgo? *Disseminated coccidioidomycosis. Immigration as a risk factor?*, 64(2), 215-218.

- Paz-Ayar, N., Mejía-Rodríguez, I., García-Velasco, L., Alcalá-Martínez, E., Martínez-Vivar, J. C., & Niebla-Fuentes, M. del R. (2018). Determinantes económicos en la incidencia de tuberculosis en México. *Revista de sanidad militar*, 72(5-6), 295-299.
- Rodríguez Acar, M., Lizárraga García, C., & Santa Cruz, F. J. (2008). Intradermorreacciones en dermatología. *Dermatología (México, D.F.)*, 52(4), Art. 4.
- Silva-Hernández, A. G., Barbachano-Rodríguez, E., Alanís-Miranda, P. A., González-Martínez, M. del R., & Portales-Castanedo, A. (2010). Coexistencia de tuberculosis y coccidioidomycosis en dos pacientes sin síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 48(4), 447-452.
- Torres G, Z., Pickett, V., & Herrera M, T. (2017). *Técnica de la reacción de tuberculina (P.P.D.)*. Ministerio de Salud de Chile. Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis. https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2017/12/2017.12.14_TECNICA-DE-LA-REACCION-DE-TUBERCULINA.pdf

XVIII. APÉNDICES

1. Cuestionario de levantamiento de datos socioeconómicos a participantes del estudio.

 Folio		 Fecha	
Unidad de salud o institución		Región Hermosillo, Son. <input type="checkbox"/> VDLP, B.C. <input type="checkbox"/>	
Nombre del paciente		Edad	
Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/>		¿Está usted embarazada? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Teléfono	Domicilio actual (ciudad, colonia, ranchería, ejido)		
Ocupación	Viajes fuera de México en el último año Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿a dónde? _____		
¿Es usted alérgico o hipersensible a productos elaborados con hongos o derivados de los mismos? No <input type="checkbox"/> Si a: Pan <input type="checkbox"/> Penicilina <input type="checkbox"/> Cefalosporina <input type="checkbox"/> Champiñones <input type="checkbox"/> Cuitlacoche <input type="checkbox"/> Setas <input type="checkbox"/>			
¿Ha padecido alergias respiratorias, cutáneas y gástricas por exposición a hongos Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		¿Han sido confirmadas esas sospechas de alergia e hipersensibilidad? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
¿Padece alguna de las siguientes enfermedades crónicas? Diabetes <input type="checkbox"/> Hipertensión arterial <input type="checkbox"/> Artritis Reumatoide <input type="checkbox"/> Cáncer <input type="checkbox"/> SIDA <input type="checkbox"/> ¿Alguna otra? _____			
En los últimos seis meses ¿ha presentado alguna enfermedad respiratoria? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
¿Cómo fueron los síntomas? Leves <input type="checkbox"/> Moderados <input type="checkbox"/> Graves <input type="checkbox"/>			
Hora de aplicación de la coccidioidina		Fecha y hora de lectura de reacción	
Medida de la induración (mm)		Resultado Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/>	

2. Hoja informativa proporcionada a los participantes del estudio.

PRUEBA EN PIEL CON COCCIDIOIDINA

Información para el paciente y formularios para el Consentimiento Informado Escrito

Es importante que usted lea y comprenda la siguiente explicación sobre el estudio. Su participación en este estudio es estrictamente voluntaria y aun cuando usted decida participar, tiene el derecho a retirarse en cualquier momento.

DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD ESTUDIADA

La coccidioidomicosis o fiebre del valle es una enfermedad de los pulmones, causada por los hongos *Coccidioides spp* en los estados del Norte de México. La coccidioidomicosis se contrae por inhalación de esporas del hongo que se encuentra en el polvo. En las personas con defensas inmunológica deficientes *Coccidioides spp* suele causar enfermedad pulmonar grave y que puede afectar otros órganos del cuerpo. Afortunadamente en la gran mayoría de las personas infectadas por el hongo, la infección no causa ningún tipo de malestar y por lo tanto solo puede ser identificada a través de una prueba cutánea o intradermoreacción (IDR).

¿QUÉ ES LA PRUEBA DE LA PIEL O INTRADERMO REACCIÓN (IDR)?

La prueba de la piel para la coccidioidomicosis es llamada coccidioidina o esferulina. Un resultado positivo indica que ha habido exposición previa al hongo, pero no indica cuando ocurrió y tampoco que la persona esté enferma. En una persona con condiciones inmunológicas normales, la prueba positiva dura toda la vida.

MOTIVO DE ESTUDIO.

Este estudio tiene como principal objetivo el identificar a pacientes infectados por el hongo patógeno a través de la intradermoreacción (IDR) positiva a la coccidioidina. El antígeno (coccidioidina) que será aplicado, ha sido elaborado siguiendo los métodos y estándares mencionados en la Farmacopea Mexicana. El antígeno ha sido utilizado en diferentes trabajos de investigación y en todos los casos se probó que la coccidioidina es inofensiva para pacientes. Es necesario que notifique de inmediato a su médico cualquier malestar que sienta o le preocupe.

¿QUÉ TENDRÁ QUE HACER DURANTE LA INVESTIGACIÓN Y CUÁL ES LA DURACIÓN DE LA MISMA?

El estudio incluirá **Aplicación**. La coccidioidina se aplicará de maneja intradérmica en la cara anterior de uno de sus brazos. Esta actividad se acompaña de una recolección sencilla de datos sobre enfermedades respiratorias anteriores y el registro formal del paciente en el proyecto mediante la formulación de un cuestionario. **Lectura**. Posterior a la aplicación de la IDR es necesario contar con el registro de la medida de su reacción (si existe) a las 48 horas, por lo que nuevamente se le solicitara su presencia en la institución donde fue aplicada la prueba. Para medir su reacción será necesario indicar los lados más alejados de la induración y con ayuda de una regla se medirá la distancia entre los puntos señalados. En el cuestionario se anotará el resultado y en ese momento se considerará terminada la participación del paciente. En total el estudio contempla la duración de 3 días.

¿CÓMO CONSEGUIR MAS INFORMACIÓN?

Es importante que cualquier pregunta que tenga en relación con la investigación, la consulte con su médico y los responsables del proyecto.

3. *Consentimiento informado escrito del paciente adulto proporcionado a los participantes del estudio.*

CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO DEL PACIENTE ADULTO		
<p>Antes de dar mi consentimiento para participar en la investigación con la firma de éste documento, dejo constancia de que he sido informado acerca de los métodos y formas de aplicación de la IDR que se investiga, de las molestias, de los riesgos y de los problemas que podrían ocurrir. He recibido además una copia escrita con un resumen de esta información.</p> <p>Se ha contestado de manera clara, específica y a mi entera satisfacción todas mis preguntas al respecto de la investigación y firmo el presente confirmando ésta manifestación.</p> <p>Autorizo a los investigadores responsables, las instituciones de salud y educativas relacionadas con la investigación, de ser necesario, revisen mi historial clínico manteniendo estrecha confidencialidad y salvaguardar la información que en el contenga.</p> <p>Basándome en ésta información acepto voluntaria y libremente mi participación en ésta investigación, comprendo que, de no cumplir con las instrucciones de los investigadores podré ser retirado de la misma y/o retirarme en el momento que yo lo decida.</p>		
NOMBRE Y APELLIDOS COMPLETOS	FIRMAS	Fecha de nacimiento
Del paciente		_ / _ / _
Del testigo		Teléfono del paciente
Del testigo		
De quien obtiene el consentimiento		
Lugar y fecha del consentimiento	Dirección del paciente (Debe escribirlo el propio paciente)	
Comentarios (si corresponde)	Nombre completo y forma de quien aplica la prueba	
Revisor	Nombre completo y forma de quien aplica la prueba	


4. *Formato de subrogación de consentimiento informado para menores de edad.*

<p style="text-align: center;">SUB ROGACIÓN DE PACIENTES (SOLO EN CASO DE MENORES DE EDAD)</p> <p>Autorizo que el paciente de nombre _____ sea integrado en el proyecto de Investigación INTRADERMO RECCIÓN CON COCCIDIOIDINA.</p> <p>Nombre y firma de la persona Responsable del menor: _____</p> <p>Edad: _____ Sexo: _____</p> <p>Forma en la que se identifica el responsable: _____</p> <p>Relación con el paciente: _____</p> <p>Nombre completo y firma del Investigador principal: _____</p> <p>Lugar y Fecha _____</p>

5. *Formato de revocación de consentimiento informado.*

<p style="text-align: center;">REVOCACIÓN DEL PACIENTE ADULTO</p> <p>Por éste medio expreso mi renuncia a seguir como paciente en el protocolo del proyecto de investigación IDR CON COCCIDIOIDINA.</p> <p>Nombre y firma del Paciente _____</p> <p>Nombre y firma del Investigador principal _____</p> <p>Lugar y Fecha _____</p> <p>Nombre y firma de testigo A: _____</p> <p>Nombre y firma de testigo B: _____</p>

6. Aprobación del Proyecto por el Comité de Ética en Investigación de la Secretaría de Salud, afiliado a la CONBIOÉTICA.



Gobierno del Estado
Libre y Soberano
de Baja California

ENTIDAD: INSTITUTO DE SERVICIOS DE
SALUD PÚBLICA DEL EDO. DE B. C.
SECCIÓN: HOSPITAL GENERAL DE TIJUANA
SUBSECCIÓN: Departamento de Enseñanza-
CONBIOÉTICA-02-001-20170526
NUMERO DE OFICIO: 0158

Tijuana B.C a 30 de abril de 2019

M.C. OFELIA CANDOLFI ARBALLO
Investigador principal
Presente.

Estimada M.C. CANDOLFI

Por este conducto informamos a Usted, que el Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Tijuana, con dictamen favorable Número CONBIOÉTICA-02-CEI-001-20170526, en la reunión celebrada el día 25 de enero de 2019, habiendo analizado detalladamente ha aprobado la siguiente documentación,

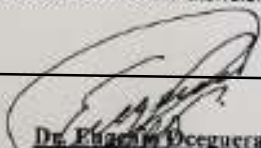
"ESTUDIO ECO-EPIDEMIOLÓGICO EN ZONAS ENDÉMICAS Y VULNERABLES DE COCCIDIOIDOMICOSIS EN BAJA CALIFORNIA"

Que son los siguientes:

1. Protocolo versión 4, de fecha 15 de enero 2019 en español.
2. Forma de Consentimiento Informado versión 4, de fecha 15 de enero de 2019 en español.
3. Curriculum vitae de Ofelia Candolfi Arballo
4. Procedimiento de reclutamiento de los pacientes
5. Curriculum vitae de Amanda Dávila Lezama
6. Curriculum vitae de Laura Rocío Castañón Olivares
7. Información a los pacientes del protocolo (tríplico de coccidioidomycosis)

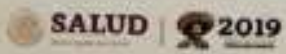
Estamos de acuerdo en que sea Ustedes, Ofelia Candolfi Arballo, Amanda Dávila Lezama, y Laura Rocío Castañón Olivares, sean parte del grupo de investigadores, el cual podrá ser desarrollado bajo las normas internacionales de ética y buena práctica clínica, debiendo reportar los avances cada 6 mes hasta el cierre del protocolo.

Sin más por el momento, agradezco su amable atención, y envío un cordial saludo.




Dr. Efraim Becerra López
Presidente del Comité de Ética en Investigación
Hospital General Tijuana

C.c.p. Archivo de CEI



AV. CENTENARIO No. 1081, ZONA RIO TIJUANA, S.C.
TEL. 664-05-78, 664-05-79 Y 664-05-80



7. Aprobación del Proyecto por el Comité de Ética en Investigación de la Escuela de Ciencias de la Salud.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD, VALLE DE LAS PALMAS
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



Asunto: Dictamen de protocolos presentados al
Comité de Ética en Investigación

**MC. Ofelia Candolfi Arballo
PRESENTE**

Por medio del presente y en respuesta a la revisión realizada el 18 de enero de 2019, basada en los elementos presentados al Comité de Ética en Investigación de la Escuela de Ciencias de la Salud, Valle de las Palmas, se comunica que el protocolo de investigación titulado **"Estudio Eco-epidemiológico de zonas endémicas y vulnerables de Coccidioidomycosis en Baja California"** con registro 004/2018, versión 1, con fecha de recepción del 20 de noviembre de 2018 y con sede en San Quintín, Tijuana, Rosarito, Ensenada, San Felipe y Mexicali. ECISALUD y CICESE, se encuentra **APROBADO**, por cumplir con los requisitos establecidos.

Por tal motivo se le solicita que envíe su **carta compromiso en físico con fecha y firma** en la que incluya el compromiso de entregar:

1. Protocolo en físico o digital en donde se presenten los investigadores responsables actuales del proyecto de investigación y las observaciones de la revisión resueltas.
2. Reporte(s) de avances o en su caso, la terminación o cancelación del protocolo. Terminación o suspensión prematura del estudio, las razones y los resultados obtenidos al completar el estudio.
3. Notificación de enmiendas al protocolo, tales como material de reclutamiento e información para los potenciales participantes en la investigación, formato de consentimiento informado o enmiendas que eventualmente pudiera afectar los derechos, la seguridad o el bienestar de los participantes en la investigación.
4. Reporte de eventos adversos serios e inesperados relacionados con la conducción del estudio o circunstancias imprevistas. Así como cualquier situación o nuevo conocimiento que mostrara un mayor riesgo para los participantes.
5. Resumen final de los resultados del estudio e informar sobre la publicación del mismo.

El oficio de aprobación se entregará posterior a la recepción de la información solicitada.

Este documento tiene vigencia de un año a partir de la fecha de emisión. Se extiende el presente el 23 de enero de 2019.

ATENTAMENTE
Integrantes del Comité

 Nydia Alejandra Castillo Martínez Presidente		 José Román Chávez Méndez Secretario
 María Lusa García Gomar Vocal		 Katya Pulido Díaz Vocal
 Nereyda Cruz Zúñiga Vocal		 Gilberto Quiñones Palacio Vocal

ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD VALLE DE LAS PALMAS DE LA TIJUANA

C.c.p. Archivo CEI