

Neumonía severa por COVID-19 y coinfección por coccidioomicosis

Severe pneumonia due to COVID-19 and coinfection by coccidioidomycosis.

Federico López Jasso,¹ Alma Geovanna Saucedo Aparicio,³ Selene Daneyda Ramírez Valle,⁵ César Antúnez Medina,⁴ Juan Antonio Lozano²

Resumen

ANTECEDENTES: La COVID-19 es una enfermedad caracterizada por hallazgos típicos y atípicos en estudios de imagen, que puede o no llevar a síndrome respiratorio agudo severo. La mayoría de pacientes con COVID-19 suele tener síntomas muy similares a los de otras infecciones respiratorias. En tiempos de pandemia es común la centralización del tratamiento. Siempre será importante tener en mente el resto de las enfermedades respiratorias que pueden ocurrir.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 57 años, sin comorbilidades, con antecedente de SARS-CoV-2 positivo, hospitalizado en la unidad de atención respiratoria de un hospital privado en Torreón, Coahuila, quien al día 17 de estancia intrahospitalaria tuvo mala evolución y evidencia de *Coccidioides* spp.

CONCLUSIONES: En pacientes con COVID-19 siempre deberá indagarse la posibilidad de coinfección por otros patógenos para que las pautas de tratamiento sean puntuales y abarquen ambas causas desde las etapas tempranas de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; SARS-CoV-2; coccidioomicosis; coinfección.

Abstract

BACKGROUND: COVID-19 is a disease characterized by typical and atypical findings on imaging studies, which may or may not lead to severe acute respiratory syndrome. COVID-19 symptoms of most patients are very similar to those of other respiratory infections. Being in a pandemic, the centralization of management and treatment around it is common. However, this circumstance should not make us forget the rest of the respiratory diseases.

CLINICAL CASE: A 57-year-old male, without comorbidities, positive SARS-CoV-2 history, hospitalized in the respiratory care unit of a private hospital in Torreón, Coahuila, who on the 17th day of hospital stay, presented poor evolution and evidence of *Coccidioides* spp.

CONCLUSIONS: In patients with COVID-19, the possibility of co-infection with other pathogens should always be investigated so that treatment guidelines are timely and cover both causes from the early stages of the disease.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; Coccidioidomycosis; Coinfection.

¹ Jefatura del Laboratorio de Patología.

² Servicio de Medicina crítica. Beneficencia Española de la Laguna (Sanatorio Español), Torreón, Coahuila, México.

³ Estudiante del doctorado en Ciencias Biomédicas.

⁴ Pasante del servicio social de Medicina.

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila (PNPC-CONACYT), Coahuila, México.

⁵ Patóloga, Laboratorio de Patología, Clínica Hospital del ISSSTE, Gómez Palacio, Durango, México.

Recibido: 6 de abril 2022

Aceptado: 12 de agosto 2022

Correspondencia

Federico López Jasso
jefelaboratorio@sanatorio.com.mx

Este artículo debe citarse como: López-Jasso F, Saucedo-Aparicio AG, Ramírez-Valle SD, Antúnez-Medina C, Lozano JA. Neumonía severa por COVID-19 y coinfección por coccidioomicosis. Med Int Méx 2024; 40 (1): 71-77.

ANTECEDENTES

La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) es un fenómeno epidemiológico sin precedentes para este siglo;¹ esta enfermedad se caracteriza por hallazgos típicos y atípicos en estudios de imagen, que pueden o no llevar a síndrome respiratorio agudo severo.² En México, según cifras de la OMS, desde el 3 de enero de 2020 hasta el 27 de junio de 2022, se reportaron 5,986,917 casos confirmados, con 325,638 defunciones.³

La mayoría de los pacientes con COVID-19 tiene síntomas muy similares a los de otras infecciones respiratorias; al estar ante la situación de pandemia es común la centralización exclusiva del tratamiento en torno a la misma;⁴ además, los glucocorticoides, comúnmente prescritos a enfermos de COVID-19, generan inmunosupresión, con potencial para la reactivación y diseminación de otros patógenos, como *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*.^{5,6}

Coccidioides immitis y *Coccidioides posadasii* son hongos endémicos del suroeste de Estados Unidos y el norte de México. Comúnmente la infección por *Coccidioides* suele causar una neumonía de alivio espontáneo; sin embargo, los pacientes inmunodeprimidos pueden manifestar neumonía grave con riesgo adicional de diseminación de otros patógenos.⁷

Compartimos el caso de un paciente masculino de 57 años, sin comorbilidades, con antecedente de SARS-CoV-2 positivo, hospitalizado en la unidad de atención respiratoria de un hospital privado en Torreón, Coahuila, en quien, al día 17 de estancia intrahospitalaria, se detectó en cultivo de expectoración bronquial *Coccidioides* spp.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 57 años, catedrático de universidad agraria, residente de Torreón,

Coahuila, sin toxicomanías ni enfermedades crónico-degenerativas. Tuvo prueba positiva a SARS-CoV-2 en noviembre de 2020. Al momento de su diagnóstico no tenía datos de hipoxia y fue tratado en su domicilio con dexametasona, apixaban, levodropropizina y azitromicina.

Los siguientes 20 días manifestó disnea progresiva y acudió al servicio de urgencias de un hospital privado con presión arterial de 130-70 mmHg, frecuencia cardiaca de 101 lpm, frecuencia respiratoria de 23 rpm, temperatura de 36.9° y saturación de oxígeno del 77%. La telerradiografía de tórax y la tomografía axial computada de ingreso se muestran en la **Figura 1**.

La prueba PCR para SARS-CoV-2 ya se reportaba negativa al momento de la hospitalización, al igual que el panel viral. El hemograma completo reveló linfopenia, dímero D de 6.66 µg/mL y procalcitonina de 0.7 ng/mL.

Evolución

Durante su hospitalización se trató con un esquema de antibiótico más dexametasona durante 7 días.

Al día 15 de hospitalización el cultivo de la expectoración se reportó con *Candida albicans*, por lo que se agregó caspofungina; inició con dolor pleurítico a la inspiración profunda, estertores basales bilaterales, hemoptisis, trombocitopenia, fiebre y saturación de oxígeno al 70%, control avanzado de la vía aérea y antibióticos de alto espectro.

Al día 17 el cultivo de la expectoración bronquial se reportó con *Streptococcus mitis* y *Coccidioides* spp. En la TAC simple de tórax se advirtió la progresión de consolidaciones pulmonares bilaterales, a la que se agregaron bronquiectasias quísticas en la base pulmonar derecha que afectaban, aproximadamente, el 60% del parénquima, con amplia consolidación

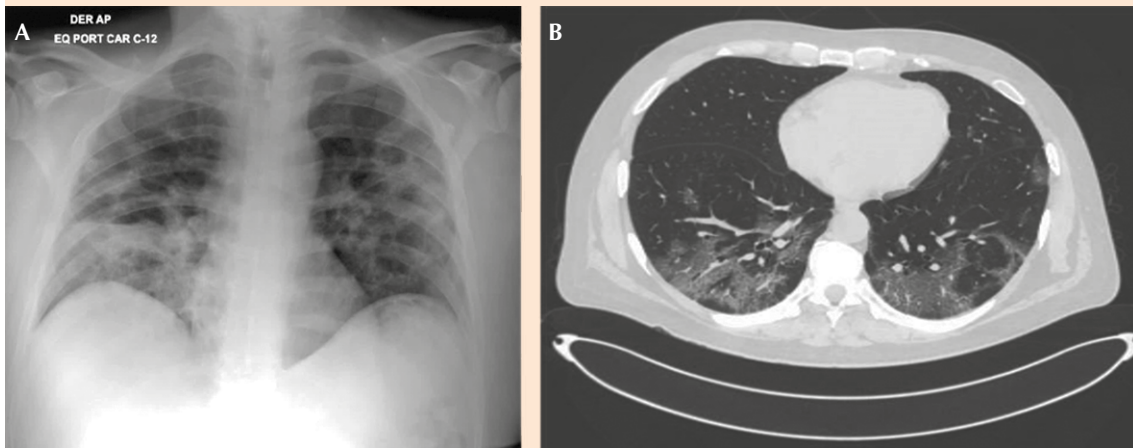


Figura 1. Imágenes de tórax, la radiografía (A) muestra datos de infiltrado intersticial de predominio periférico medial y basal derecho. La tomografía axial computada (B) muestra el parénquima pulmonar con patrón de relleno alveolar parcial bilateral que confiere aspecto de vidrio deslustrado, con distribución periférica y subpleural, así como zonas con aspecto de empedrado localizadas ambas bases y bronquiectasias cilíndricas.

del mismo lado (**Figura 2**), por lo que se decidió la lobectomía media inferior derecha; se agregó anfotericina B.

El estado respiratorio y renal del paciente se deterioró rápidamente y, después de hablar con su familia, la atención pasó a priorizar los objetivos orientados a los cuidados paliativos. En la biopsia póstuma de tejidos se reportaron endosporas y formación de granulomas, con múltiples células gigantes fagocitando esférulas morfológicamente compatibles con *Coccidioides*. **Figuras 3 y 4**

DISCUSIÓN

Las situaciones que generan inmunodepresión, como diabetes mal controlada, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), neoplasia maligna y la administración de glucocorticoides, se han relacionado con riesgo de reactivación y disemi-

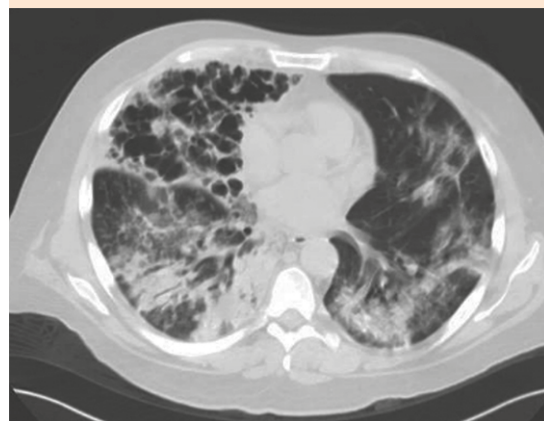


Figura 2. En el parénquima pulmonar se observan extensas zonas de consolidación bilateral, con distribución difusa, que muestran aumento en extensión en relación con el estudio previo. Se observan, además, cambios quísticos en el lóbulo medio derecho, que aumentaron significativamente en relación con la tomografía axial computada previa.

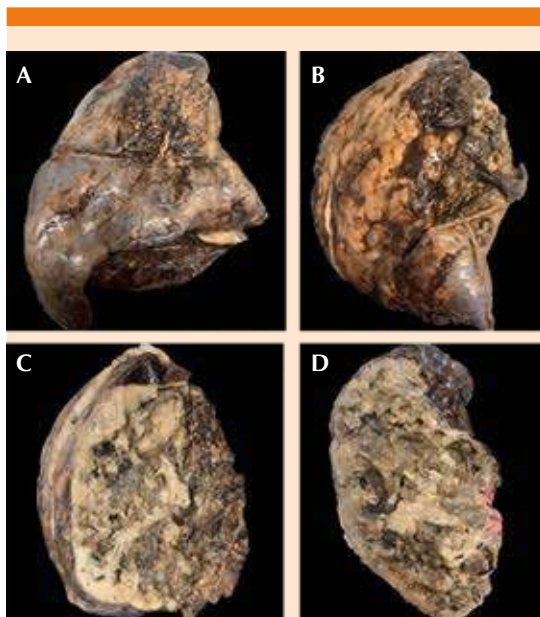


Figura 3. A y B. Lóbulos pulmonares con múltiples nódulos amarillentos y zonas de hemorragia y necrosis. C y D. Cavernas con material necrótico.

nación de enfermedades granulomatosas como las causadas por *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Blastomyces* y *Mycobacterium tuberculosis*.^{5,6}

Asimismo, algunos reportes de casos han evidenciado que las alteraciones inmunológicas de pacientes con COVID-19 pudieran ser un detonante relacionado con la reactivación o exacerbación de la enfermedad por *Coccidioides*, incluso sin la administración de glucocorticoides.⁸

El comportamiento que conlleva en términos inmunológicos la COVID-19, caracterizado por conteo bajo de células T CD4 y CD8, concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-2, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa), antiinflamatorias (IL-4 e IL-10) y menor expresión de interferón gamma,^{9,10} lleva a plantear la hipótesis de que los pacientes que han padecido esta

enfermedad pueden experimentar disminución de la señalización mediada por células como consecuencia del agotamiento funcional y la senescencia de linfocitos T CD8, con el consiguiente deterioro en la respuesta celular, lo que pudiese predisponer a coinfecciones;¹¹ no debe eludirse el importante factor que representa, además, la administración de glucocorticoides, que se prescribieron desde el inicio de los síntomas de nuestro paciente, pese a ser un manejo ambulatorio y sin requerimiento de oxígeno suplementario, situación que pudo ser un factor relevante en la aparición de complicaciones.¹² Esto último se sustenta con base en la bibliografía reportada de pacientes que reciben terapia con glucocorticoides, que han padecido infecciones fúngicas invasivas primarias o reactivadas por *Coccidioides*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* e *Histoplasma*.¹³

Si bien los glucocorticoides tienen resultados favorables en múltiples enfermedades de carácter inflamatorio, éstos causan inmunosupresión y dañan, sobre todo, a los neutrófilos.¹⁴ Aunado a esto, la dexametasona (mayormente prescrita como parte del tratamiento de la COVID-19) ha mostrado ser una causa más frecuente de defectos en la citotoxicidad mediada por linfocitos en comparación con la hidrocortisona o prednisona.¹³

Debido a los efectos que ejercen los glucocorticoides en el sistema inmunológico, algunos reportes recomiendan agregar antifúngicos a los pacientes hospitalizados,¹⁵ ya que sin ellos el deterioro puede ser mayor.¹⁶ En el paciente del caso agregar un antifúngico a la par del glucocorticoide pudo haber sido un factor protector frente a la aparición de las complicaciones generadas. Es importante considerar que los antifúngicos deben administrarse con cautela y que, como tal, las pautas de tratamiento para pacientes con COVID-19 no mencionan la administración profiláctica de éstos en primera instancia, sino más bien de antibióticos;¹² por

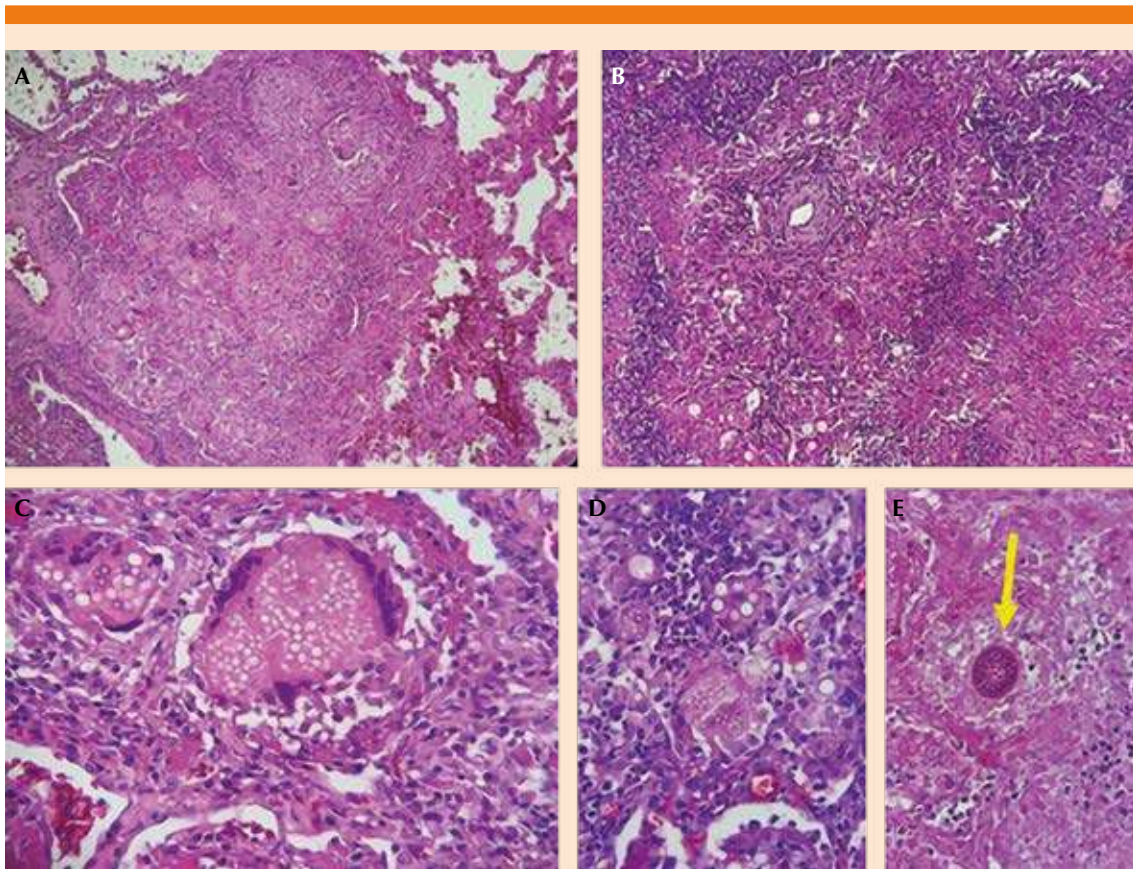


Figura 4. A y B. Imágenes panorámicas con aumento de \times_{10} de cortes histopatológicos teñidos con hematoxilina-eosina del lóbulo pulmonar derecho, en las que se observan formaciones granulomatosas. C y D. Imagen con aumento de \times_{40} de células gigantes fagocitando. E. Esférula de *Coccidioides* dentro de una célula gigante (flecha).

tanto, se administraron antifúngicos cuando se contó con hallazgos de cultivos.

Coccidioides immitis y *Coccidioides posadasii* son patógenos fúngicos endémicos del suroeste de Estados Unidos y norte de México, áreas geográficas caracterizadas por ambientes áridos, secos y polvosos, que representan mayor dispersión de las esporas de *Coccidioides*; recientemente en California y Arizona se reportó una incidencia de casos de coinfección por SARS-CoV-2 y *Coccidioides*.⁷ Esto también se ha visto entre trabajadores de la construcción y la

agricultura.¹⁷ El paciente del caso era originario de una zona caracterizada por los ambientes descritos en la bibliografía como propicios para la dispersión de esporas, además de que su oficio se desarrollaba dentro de las instalaciones de una universidad agrónoma, factores que pudieron haber sido puntos clave para el antecedente de una primoinfección por *Coccidioides*, en la que el hongo pudo haber permanecido latente en los pulmones, reactivándose al enfrentarse a las alteraciones inmunológicas desencadenadas por el virus SARS-CoV-2, la administración indiscriminada de glucocorticoides desde etapas tempranas

de la enfermedad no asociada con terapia antifúngica, disminuyendo así la capacidad del huésped para regular la infección por *Coccidioides*.^{14,18,19}

Estos aspectos señalan la necesidad de la búsqueda temprana e intencionada de patógenos de este tipo que pudiera haber modificado el desenlace del caso. A la par se evidencian los desafíos implicados para el médico de primer contacto, que busca aliviar los síntomas y controlar la angustia del paciente contagiado por una enfermedad ambigua y emergente, y por aquél que encuentra al paciente con una evolución entorpecida probablemente por un tratamiento inicial inadecuado¹² que le lleva a tomar decisiones apegadas en lo posible a las pautas autorizadas y disponibles de manejo en ese momento, centralizándose en el tratamiento de la COVID-19. Esto fue lo que ocurrió en el paciente del caso, en quien independientemente de contar con prueba PCR negativa al momento de la hospitalización, el antecedente de SARS-CoV-2 positivo, datos francos de deterioro respiratorio y estudios de imagen de tórax con patrón similar al manifestado en COVID-19, llevaron a dirigir el tratamiento en torno a una neumonía por enfermedad de COVID-19 complicada. Se esclareció el desafío de distinguir las afecciones respiratorias debidas a la neumonía viral aguda de las de otras neumonías con síntomas y datos de imagen similares que pueden coincidir.

En el paciente del caso, la falta de alivio de los síntomas, así como las complicaciones graves, llevaron a la búsqueda de otros patógenos, contando como primer resultado un reporte de cultivo de expectoración bronquial con *Candida albicans*, por lo que al esquema se agregó caspofungina, sin mejoría. Posteriormente se obtuvo el cultivo con hallazgo de *Coccidioides* spp, por lo que se modificó el tratamiento, pero para este entonces la afección renal y pulmonar era avanzada.

En México éste es el primer caso reportado de coinfección por *Coccidioides* en un paciente con

COVID-19, por lo que la experiencia profiláctica de forma individualizada en la atención de estos pacientes, con probables afecciones latentes, es poco conocida; esta reducida incidencia pudiera ser una situación subestimada, debido a la rapidez con la que algunos pacientes (sin comorbilidades conocidas) manifiestan complicaciones graves e irreversibles.

CONCLUSIÓN

En pacientes con COVID-19 siempre deberá indagarse la posibilidad de coinfección por otros patógenos para que las pautas de tratamiento sean puntuales y abarquen ambas causas desde las etapas tempranas de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Chu DT, Vu Ngoc SM, Vu Thi H, Nguyen Thi YV, Ho TT, Hoang VT, Singh V, Al-Tawfiq JA. COVID-19 in Southeast Asia: current status and perspectives. *Bioengineered* 2022; 13 (2): 3797-3809. doi: 10.1080/21655979.2022.2031417.
2. Shan S, Guangming L, Wei L, Xuedong Y. Spontaneous pneumomediastinum, pneumothorax and subcutaneous emphysema in COVID-19: case report and literature review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2020; 62: e76. doi: 10.1590/S1678-9946202062076.
3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). Tablero de emergencias sanitarias WHO. <https://covid19.who.int/region/amro/country/mx>.
4. Dios Guillán V, Matellanes Palacios M, Bou Boluda L, Pont Sanjuan V. No todo es COVID-19, aunque lo parezca [Not everything is COVID-19 - though it might seem so]. *Actas Dermosifiliogr* 2021. doi: 10.1016/j.ad.2021.10.005.
5. Roussey JA, Olszewski MA, Osterholzer JJ. Immunoregulation in fungal diseases. *Microorganisms* 2016; 4: 47. <https://doi.org/10.3390/microorganisms4040047>.
6. Lin PL, Flynn JL. Understanding latent tuberculosis: a moving target. *J Immunol* 2010; 185: 15-22. doi: 10.4049/jimmunol.0903856.
7. Chen JC, Wong D, Rabi S, Worswick S, DeClerck B, Gibb J. All that coughs is not COVID-19: A delayed diagnosis of disseminated coccidioidomycosis following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8(7). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab246>.
8. Krauth DS, Jamros CM, Rivard SC, Olson NH, Maves RC. Accelerated progression of disseminated coccidioidomycosis following SARS-CoV-2 infection: A case report. *Mil Med* 2021; 186 (11-12): 1254-1256. doi: 10.1093/milmed/usab132.

9. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020; 130 (5): 2620-2629. doi:10.1172/JCI137244.
10. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20 (6): 363-374. doi: 10.1038/s41577-020-03111-8.
11. Pemán J, Ruiz-Gaitán A, García-Vidal C, Salavert M, Ramírez P, Puchades F, García-Hita M, Alastruey-Izquierdo A, Quindós G. Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned? *Rev Iberoam Micol* 2020; 37 (2): 41-46. doi: 10.1016/j.riam.2020.07.001.
12. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
13. Nielsen MC, Reynoso D, Ren P. 2021. The brief case: A fatal case of SARS-CoV-2 coinfection with *Coccidioides* in Texas— another challenge we face. *J Clin Microbiol* 2021; 59:e00163-21. <https://doi.org/10.1128/JCM.00163-21>.
14. Sous R, Sharma R, Amodio D, Heidari A. Two cases of miliary and disseminated coccidiodomycosis following glucocorticoid therapy and literature review. *J Invest Med High Impact Case Reports* 2022; 10: 1-7. <https://doi.org/10.1177/23247096211051928>.
15. Huff D, Ampel NM, Blair JE. Coccidiodomycosis and COVID-19 Infection. An analysis from a single medical center within the coccidioidal endemic area. *Mycopathologia* 2022; 187: 199-204. <https://doi.org/10.1007/s11046-022-00629-6>.
16. Chang CC, Senining RKJ, Goyal R. An acute pulmonary coccidiodomycosis coinfection in a patient presenting with multifocal pneumonia with COVID-19. *J Invest Med High Impact Case Reports* 2020; 8: 1-3. <https://doi.org/10.1177/2324709620972244>.
17. Heaney AK, Head JR, Broen K, Click K, Taylor J, Balmes JR, et al. Coccidiodomycosis and COVID-19 co-infection, United States, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020; 27 (5): 1266-1273. <https://doi.org/10.3201/eid2705.204661>.
18. Johnson WM. Occupational factors in coccidiodomycosis. *J Occup Med* 1981; 23 (5): 367-74.
19. Pathak L, Gayan S, Pal B, Talukdar J, Bhuyan S, Sandhya S, Yeger H, Baishya D, Das B. Coronavirus activates an altruistic stem cell-mediated defense mechanism that reactivates dormant tuberculosis: Implications in coronavirus disease 2019 pandemic. *Am J Pathol* 2021; 191 (7): 1255-1268. doi:10.1016/j.ajpath.2021.03.011.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.