



Capítulo 11 - Coccidioidomicosis

Dr. Eduardo Arathoon

Director y fundador de la Clínica Familiar Luis Ángel García, del Hospital General San Juan de Dios, Guatemala

Director Médico de Asociación de Salud Integral (ASI), Guatemala City, Guatemala
Especialista en enfermedades infecciosas y micología de la Universidad de Stanford, CA, EEUU.

Dra. Cristina Canteros

Bioquímica, Doctora en Ciencias y Diplomada en Micología Universidad Nacional Autónoma de México.

Jefa de Departamento Micología
INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán"

Dr. Fernando Riera

Médico Infectólogo

Docente de la Universidad Nacional de Córdoba

Jefe del Servicio de Infectología Sanatorio Allende de Córdoba

Prioridad crítica en la Clasificación de la Organización Mundial para la Salud.



Coccidioides spp.

I. Epidemiología y ecología de la Coccidioidomicosis en América

La coccidioidomicosis es una micosis endémica causada por dos especies fenotípicamente idénticas y sólo diferenciables por métodos moleculares: *Coccidioides immitis* endémico en California y en el estado de Washington en los Estados Unidos y *C. posadasii*, endémico en todo el resto de América^{1,2}. Recientemente, se han reportado casos autóctonos producidos por *C. immitis* en México en Baja California y en Colombia, Sudamérica^{3,4}.

Esta micosis es exclusiva del continente americano y las áreas endémicas se localizan entre los paralelos 40° N y 40° S⁵. El primer caso fue documentado por Alejandro Posadas en Argentina en 1892⁵. Actualmente, el país que reporta más casos es EE.UU., donde se estima que se producen 100000 casos nuevos



por año y según datos de los CDC el número de casos ha incrementado en los últimos tiempos aunque sigue existiendo subregistros por falta de diagnóstico⁶. En América Latina, la incidencia de la coccidioidomicosis es desconocida o fragmentada debido a la falta de conciencia clínica y acceso limitado al diagnóstico de laboratorio; a esto se suma que no es una micosis de denuncia obligatoria³.

Se han documentado casos en México, donde se estima que la micosis es tan prevalente como en las áreas endémicas de EE.UU.^{2,7}. También se reportan casos en los valles centrales de América Central (Guatemala, Honduras, Nicaragua), Venezuela, Colombia, nordeste de Brasil, noroeste de Paraguay y en Argentina³.

El hongo se encuentra en zonas de climas áridos y semiáridos, con veranos calientes, baja altura sobre el nivel del mar, suelo alcalino, con vegetación xerófila. En el medio ambiente, el hongo se multiplica en periodos de altas precipitaciones como micelio; cuando a estos periodos le siguen sequias el micelio se fragmenta y se forman elementos de resistencia denominados clamidoartroconidios que son los que ingresan al hospedero susceptible a través de la vía inhalatoria iniciando la infección^{8,9}. En el hospedero los clamidoartroconidios sufren un cambio morfológico convirtiéndose en elementos esféricos denominados esférulas, que cuando maduran, se rompen y liberan las endosporas que van amplificando la infección. Actualmente, se postula que parte del ciclo de vida del hongo está asociado a roedores y armadillos silvestres de las zonas geográficas endémicas que permiten la supervivencia del hongo en la naturaleza cuando las condiciones ambientales son extremas, al morir estos animales reintroducen el hongo al medio ambiente.

II. Clasificación clínica y factores de riesgo para coccidioidomicosis

1. Infección primaria respiratoria

La coccidioidomicosis primaria es asintomática en 60% de las personas recién infectadas, en quienes se puede detectar únicamente por medio de una prueba cutánea positiva (coccidioidina). En el 40% restante, se produce una en-



fermedad que posee síntomas gripales con tos seca, dolor pleurítico, mialgias, artralgias, fiebres, sudores, anorexia y fatiga, que se desarrolla de una a tres semanas después de la exposición al agente causal. Durante la enfermedad febril pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, como eritema nodoso (extremidades inferiores), eritema multiforme y linfadenopatía, que son más frecuentes en las mujeres⁹.

Los síntomas pulmonares agudos y crónicos son los motivos de consulta más frecuente de los pacientes con Coccidiomicosis. Los pacientes suelen presentar fiebre, dolor torácico, tos productiva con exudados abundantes, purulencia y hemoptisis. Radiológicamente, se observan infiltrados pulmonares y adenopatías (hiliares y mediastínicas en los casos graves); excepcionalmente, también pueden formarse cavidades. La manifestación pulmonar más grave es la de tipo miliar, que es indistinguible de la tuberculosis miliar⁹.

La infección primaria puede estar acompañada de complicaciones mediadas por complejos inmunes, incluyendo artralgias, erupción cutánea macular, eritema multiforme o eritema nodoso. La enfermedad aguda usualmente se resuelve de manera espontánea pero los síntomas pueden persistir por semanas. En 5% de estos pacientes, persisten residuos de enfermedad pulmonar, incluyendo nódulos pulmonares y cavidades. Los pacientes inmunocomprometidos tienden a desarrollar infección pulmonar progresiva, con cavidades de paredes delgadas que pueden romperse causando fístulas broncopleurales y empiema⁹.

181

2. Nódulo pulmonar asintomático

El nódulo solitario se documenta de preferencia por medio de una biopsia por aspiración con aguja fina o por resección quirúrgica. En estos pacientes el estado serológico no es de gran ayuda.

3. Coccidioidomicosis diseminada sin afección del sistema nervioso central

La enfermedad extrapulmonar o diseminada se documenta en el 2% de los pacientes y requiere la coexistencia de afecciones subyacentes asociadas a la depresión de las células T. La diseminación del CM puede ser consecuencia de una reinfección exógena o de la diseminación de la forma primaria. La infec-



ción puede afectar la piel (pápulas), tejidos blandos, huesos, articulaciones y meninges. La columna vertebral es el sitio más frecuente cuando hay afección ósea, pero también ocurren lesiones líticas en el cráneo, manos, pies, y tibia. El compromiso articular es usualmente monoarticular, y afecta principalmente el tobillo o la rodilla⁹. La fungemia por *Coccidioides* es muchas veces fatal y ocurre en paciente inmunocomprometidos¹⁰.

Durante la pandemia de coronavirus SARS-CoV-2, el COVID-19 grave podría añadirse a la lista de otras condiciones de riesgo que pueden complicar la historia natural de la CM y que puede reactivar la infección^{11,12}.

Coccidioidomycosis Diseminada con afección del sistema nervioso central

La meningitis por *Coccidioides* afecta usualmente a las meninges basales. Los hallazgos del LCR incluyen pleocitosis monocítica (muchas veces con eosinofilia), hipoglucorraquia y niveles de proteína elevados. La mortalidad es >90% en un año sin tratamiento. La infección crónica es común. La presencia de hidrocefalia, con o sin infartos, está asociada a una mayor mortalidad⁸.

La coccidioidomycosis es una “gran imitadora” con presentaciones que incluyen trombocitopenia inmune, linfadenopatía cervical masiva, abscesos laríngeos o retrofaríngeos, endocarditis, pericarditis, peritonitis, hepatitis y urogenital⁹.

Los factores de riesgo para infección diseminada son mayores en personas de origen afroamericano y asiático (especialmente de origen filipino), embarazadas (especialmente en el último trimestre del embarazo), inmunocomprometidas en tratamiento de quimioterapia, con infección por virus de la inmunodeficiencia humana y bajo tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral^{8,13}.



III. Fármacos disponibles para el tratamiento de la coccidioidomycosis

1. Anfotericina

Antes de la introducción de la terapia antifúngica con triazoles, la anfotericina B era el principal agente para el tratamiento de la coccidioidomycosis. Anfotericina B se reserva para tratamiento de enfermedad severa y rápidamente progresiva. Existen múltiples formulaciones disponibles por vía intravenosa: Anfotericina B deoxicolato (AmBd), anfotericina B liposomal (AMB L), y complejo lipídico de anfotericina B (ABCL). La frecuencia de eventos adversos es generalmente menor en las variantes lipídicas. En la actualidad, el uso de la anfotericina B se limita principalmente a los casos intolerantes o resistentes a los triazoles. Sin embargo, la AmBd intratecal puede seguir administrándose en pacientes con meningitis coccidioidea o en el primer trimestre del embarazo para evitar los posibles efectos teratogénicos de los triazoles^{14,15}.

2. Fluconazol

Probablemente el fármaco más usado debido a su tolerabilidad, a pesar de las recurrencias documentadas con esta medicina. La dosis recomendada es de 400 mg/día, pero se han usado hasta 1200 mg diarios. La toxicidad es modesta pero puede ser problemática. Es frecuente la toxicidad ectodérmica, incluida la sequedad de labios, piel, ojos y narinas anteriores (epistaxis)¹⁶. También produce artralgias focales o difusas pueden confundirse con las de la enfermedad primaria (reumatismo desértico). El fluconazol puede causar cefalea, que suele ser leve pero puede ser persistente, por lo que puede confundirse con la meningitis coccidoidal. Esto puede distinguirse definitivamente mediante punción lumbar. Otra preocupación con todos los azoles es la cuestión de la hepatotoxicidad y la hepatitis inducida por fármacos. El fluconazol causa transaminitis, pero muy raramente provoca hepatitis inducida por fármacos o la muerte¹⁷.

3. Itraconazol

Hay presentaciones de cápsulas y solución oral, y las dos son efectivas. La dosis recomendada oscila entre 400 a 600 mg/ día. Las recurrencias son



menores que con fluconazol^{18,19}. En un estudio que comparó fluconazol con itraconazol en el tratamiento de coccidioidomicosis no meníngea, se evidenció mayor efectividad de itraconazol cuando hubo compromiso esquelético, pero no hubo diferencia significativa luego de ocho meses de observación. Sin embargo, la ventaja de itraconazol fue significativamente mejor luego de doce meses de tratamiento. Los efectos secundarios incluyen la retención de sodio y la disminución de la contractilidad cardíaca. Por lo tanto, en el VFI, generalmente nos esforzamos por no utilizar este fármaco en personas con mayor riesgo de insuficiencia cardíaca.

4. Voriconazol

Es un fármaco efectivo en el tratamiento de esta enfermedad, no obstante, solo existen reportes de casos en la literatura y un estudio muy limitado como para poder recomendar su uso^{20,21}. Este fármaco se ha utilizado para rescatar a los individuos a los que les fallaba el fluconazol. La dosis recomendada de Voriconazol es de 200 mg por vía oral cada 12 horas.

184

5. Posaconazol

Fármaco promisorio para el tratamiento de coccidioidomicosis, sin embargo, solo hay un estudio de 20 pacientes, siendo necesario un estudio de mayor escala²². Los efectos secundarios incluyen hipopotasemia e hipertensión basada en un efecto similar al de la aldosterona. La dosis recomendada es de 200 mg cuatro veces por día, o 400 mg dos veces al día.

6. Isavuconazol

A pesar su actividad in vitro en contra de *Coccidioides spp.*, no existe suficiente evidencia para recomendarlo como un fármaco para esta enfermedad. El fármaco se ha utilizado preferentemente debido a su tolerabilidad y eficacia en los últimos 5 años en todas las formas de infección, en particular cuando ha fracasado el fluconazol. La dosis aprobada por la FDA es de 372 mg cada 24 horas^{23,24}.



IV - Herramientas para el diagnóstico de la coccidioidomicosis

El diagnóstico de la coccidioidomicosis se basa inicialmente en la sospecha clínica y en una buena anamnesis del paciente. Una historia de viajes o residencia en áreas endémicas provee una importante clave para el diagnóstico, que puede retrasarse respecto de viajeros a zonas endémicas cuando los médicos tratantes no están familiarizados con la enfermedad²⁵.

Los hallazgos en las radiografías de tórax y otros estudios de imágenes orientan hacia la patología, pero en todos los casos es necesario recurrir al diagnóstico microbiológico. Los especímenes clínicos que se utilizan para el diagnóstico pueden ser de origen respiratorio, aunque puede utilizarse cualquier tipo de muestra dependiendo del cuadro clínico y de las lesiones que presente el paciente⁹.

Diagnóstico clásico

El examen microscópico de los materiales clínicos en fresco con el agregado de hidróxido de potasio (KOH) 10%-20% o calcoflúor así como las preparaciones histológicas fijadas e incluidas en parafina permiten observar las características esférulas de diferente tamaño, con paredes gruesas en cuyo interior pueden o no observarse las endosporas²⁶. La observación de esférulas con endosporas es patognomónica, sin embargo, a veces en materiales respiratorios se puede observar micelio en los estudios citológicos e histológicos. Este hecho puede dificultar el diagnóstico, puesto que al no observarse las típicas esférulas de *Coccidioides spp.* se puede incurrir en un diagnóstico erróneo de aspergilosis u otras micosis producidas por hongos miceliales monomorfos²⁷.

La tinción más utilizada para observación histológica es la metenamina de plata (Grocott). Las tinciones de PAS (ácido periódico de Schiff) y hematoxilina-eosina, no se consideran tan sensibles. Ocasionalmente, las tinciones de Giemsa, Papanicolau y Mucicarmin de Mayer pueden detectar *Coccidioides*. Por su parte, la coloración de Gram no suele colorear las esférulas en los materiales clínicos.

El "gold standard" para el diagnóstico de la coccidioidomicosis es el cultivo. *Coccidioides* crece relativamente rápido (de tres a cinco días) en Sabouraud



y en cualquier medio de cultivo utilizado en los laboratorios de microbiología. Independiente de la temperatura de incubación (25°C o 37°C) se observa desarrollo de un micelio tabicado blanquecino grisáceo. La presencia de artroconidios en forma de barril, de pared gruesa, de 2,5-4,3 x 3-8 μm , libres o intercalados por una célula vacía a lo largo de la hifa se observa después de cinco a diez días de crecimiento y permite la identificación del hongo. La identificación de género se realiza por medio conversión dimorfa en medios especiales o pruebas de exoantígeno²⁸.

Los clínicos deben notificar al laboratorio cuando se sospecha de coccidioidomicosis para asegurar que se sigan prácticas de bioseguridad apropiadas (manipulación en una cabina de seguridad biológica de tipo II) . Los cultivos deben ser manejados en nivel 3 de bioseguridad (BSL3), que en general se encuentran en laboratorios de referencia²⁹.

Las pruebas serológicas son útiles para diagnosticar y monitorear el curso de la enfermedad. Los anticuerpos IgM (aglutininas) pueden aparecer inicialmente después de la primera semana y hasta la tercera semana (92%) del inicio del cuadro²⁶. Los anticuerpos mediados por IgG (fijadores del complemento) aparecen más tarde, a partir de la segunda o tercera semana del inicio de los síntomas y persisten por meses. La prueba serológica más utilizada es la inmunodifusión radial que es rápida, segura, económica, sencilla y permite diagnosticar el 90% de los casos de coccidioidomicosis, pero la sensibilidad es más baja en pacientes con SIDA. Como método alternativo de diagnóstico la detección de anticuerpos posee un grado de evidencia All según las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)³⁰.

Se ha desarrollado un nuevo ensayo de flujo lateral de 20 minutos para la detección de anticuerpos contra *Coccidioides spp.* que ha sido comparado con estos métodos serológicos clásicos. Los resultados de algunos estudios muestran una sensibilidad del 100% (IC95%: 91,1 - 100) y una especificidad del 76,92% (IC95%: 63,2 - 87,5) en comparación con el método de referencia, con valor predictivo positivo del 76,92% y el valor predictivo negativo del 100%. Las pruebas disponibles son cada vez más cómodas, fáciles de utilizar y, por tanto, de repetir si es necesario, incluso en pruebas secuenciales, y ofrecen resultados rápidos³¹⁻³³.



Diagnóstico Molecular

El diagnóstico molecular se basa en técnicas de PCR y secuenciación, está poco evaluado a partir de materiales clínicos y más orientados a la identificación ya que las pruebas bioquímicas y morfológicas, no permiten reconocer las especies².

Los marcadores más utilizados en el diagnóstico e identificación molecular de *Coccidioides spp.* es un fragmento del gen que codifica para el antígeno rico en prolina (Ag2/PRA) y la región ITS del ADNr. Para la detección de la región correspondiente al gen Ag2/PRA PCR-anidada y PCR en tiempo real, mientras que para la detección de ITS se utilizan la PCR clásica asociada a secuenciación y la PCR en tiempo real^{34,35}. Por el momento, los métodos moleculares no son una alternativa válida para detectar presencia de ADN de *Coccidioides* a partir de materiales clínicos ya que su grado de evidencia es BIII; sin embargo, la secuenciación del gen Ag2/PRA4 y de la región ITS demostraron ser útiles para identificar las especies de *Coccidioides* a partir de cultivos³⁶.



V - Tratamiento

Tabla 1. Tratamiento de las diferentes formas clínicas de coccidioidomicosis

Forma clínica	Tratamiento primario	Comentarios
Primaria pulmonar: pacientes con bajo riesgo de pasar a enfermedad persistente o de complicarse	Generalmente no está recomendado, tratar si existe fiebre, pérdida de peso o fatiga. No se resuelve en varias semanas a dos meses, ver abajo.	Esta situación es común en áreas endémicas.
Enfermedad pulmonar con alto riesgo de diseminación o complicaciones: se recomienda tratamiento en: <ul style="list-style-type: none"> • inmunosuprimidos, posttrasplante, malignidad hematológica o terapias (esteroides, antagonistas de TNF-α); • embarazo 3er trimestre; • diabetes mellitus; • títulos de AC de fijación del complemento >1:16; • infiltrados pulmonares importantes; 	Severidad moderada o ligera: <ul style="list-style-type: none"> • itraconazol solución 200 mg, po bid; • fluconazol 400 mg po q 24h durante tres a seis meses. Enfermedad severa diseminada o localizada: anfotericina B 0,6-1 mg/kg/día durante siete días, luego 0,8 mg días alternos o anfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/ día IV o anfotericina B complejo lipídico 5 mg/kg/día IV, hasta la mejoría clínica (usualmente varias semanas o más en enfermedad diseminada) seguida de itraconazol o fluconazol por lo menos durante un año.	Curación de 0 a 70% con anfotericina B, la respuesta a azoles es similar. Itraconazol es ligeramente mejor en infección ósea. ²² La recurrencia después de tratamiento es de 40%, más frecuente si el título de fijación del complemento es $\geq 1:256$ al inicio del tratamiento. El seguimiento de los títulos de fijación del complemento es importante al terminar el tratamiento. Si suben, debe reiniciarse el tratamiento. Posaconazol ha sido exitoso en 73% de los pacientes con coccidioidomicosis no meníngea resistente al tratamiento, no es terapia de primera línea. ²⁵
Forma clínica	Tratamiento primario	Comentarios
Diseminación (identificación de esférulas o cultivo de organismo de úlcera, efusión articular, pus de absceso, biopsia de hueso, etc.).	Algunos expertos utilizan anfotericina B y fluconazol en combinación para enfermedad progresiva severa, no hay evidencia científica suficiente. Se recomienda consulta con especialista: cirugía, podría requerirse. En pacientes VIH+ es recomendable tratamiento supresivo de por vida o hasta que los linfocitos CD4 sean ≥ 250 . Se recomienda fluconazol 200 mg po q 24h o itraconazol 200 mg po bid.	En el embarazo anfotericina B se prefiere durante infección del primer trimestre (por teratogenicidad de los azoles), los azoles parecen ser seguros en el segundo tercer trimestre. Fluconazol es preferido en la lactancia.
Meningitis	Primario: fluconazol 400-1000 mg po q 24h indefinidamente. Segunda elección: anfotericina B IV 0,6-1 mg/kg/ día + 0,1-0,3 mg intratecal diario por reservorio o itraconazol 400 mg q 24h o voriconazol (no hay evidencia suficiente).	
Niños	Fluconazol (po) (dosis pediátrica no establecida, 6 mg por kg q 24h se usa).	



1 - Tratamiento de la coccidioidomicosis pulmonar

Infección primaria respiratoria no complicada: el manejo de infecciones respiratorias primarias en coccidioidomicosis es muy controversial debido a que no hay estudios prospectivos controlados. La mayor parte de infecciones primarias pulmonares se resuelven sin tratamiento. Para este grupo, el manejo consiste en un seguimiento clínico periódico del paciente con control radiológico por dos años, para asegurarse que existe resolución de la enfermedad, sin necesidad de tratamiento antifúngico. Existen otros autores que proponen tratar todas las coccidioidomicosis sintomáticas.

El tratamiento antifúngico en estas formas se indica en los siguientes casos^{14,37}:

1. Paciente que presenta factores de riesgo subyacentes (por ejemplo, infección por VIH, trasplante de órganos, esteroides en dosis altas o el uso de inhibidores de factores de necrosis tumoral).
2. Evidencia de infección severa.
3. Diagnóstico de la enfermedad activa durante el tercer trimestre de embarazo o en el posparto.

Durante el embarazo, la anfotericina B es el tratamiento de elección, debido al efecto teratogénico de los triazoles³⁸.

A pesar de que las opiniones varían, al analizar los criterios más importantes de severidad, los indicadores más comúnmente considerados para dar tratamiento son: pérdida de peso >10% del peso corporal; sudores nocturnos severos persistentes por más de tres semanas; infiltrado pulmonar con compromiso de 50% de un pulmón o varios segmentos de ambos pulmones; adenopatía hiliar prominente o persistente; concentración de anticuerpos mayor a 1:16 por fijación de complemento (FC) en un laboratorio de referencia o un título equivalente; falta de respuesta a las pruebas para antígenos a *Coccidioides* (coccidioidina); incapacidad de trabajar o síntomas que persistan por más de dos meses. Las personas descendientes de africanos o filipinos tienen una mayor probabilidad de diseminación, por lo tanto, se debe considerar este factor (B-III). El tratamiento recomendado consiste en el uso de azoles con las dosis recomendadas por un período de tres a seis meses¹⁴.



Neumonía difusa: cuando existen infiltrados reticulonodulares o miliareos producidos por la coccidioidomicosis, se debe descartar la presencia de inmunodeficiencia subyacente. La terapia se inicia usualmente con anfotericina B. Suelen requerir varias semanas de tratamiento para lograr una mejoría franca. Una vez estabilizado el paciente, se debe rotar el tratamiento a azoles por vía oral (B-III). El tiempo de tratamiento total es de por lo menos un año y, en pacientes con inmunodeficiencia persistente, debe continuarse profilaxis secundaria. Debido a que la neumonía difusa en coccidioidomicosis es, generalmente, manifestación de fungemia, se deben evaluar los pacientes para descartar otros focos extrapulmonares que requieran tratamiento (A-III)¹⁴.

Nódulo pulmonar solitario o con una cavidad pulmonar: no requieren terapia antifúngica o resección quirúrgica si no existe inmunosupresión subyacente que lo justifique.

Cavidad pulmonar: las cavidades pulmonares se desarrollan en aproximadamente 5% de los pacientes después de la neumonía aguda.

Estas son típicamente solitarias, cerca de la pleura, con paredes delgadas. Los pacientes son generalmente asintomáticos y, aproximadamente, la mitad se resuelven después de dos años. A veces pueden producir tos, dolor de pecho y hemoptisis. En algunos casos, se puede desarrollar dentro de la cavidad un micetoma o "bola de hongos". Las rupturas de las cavidades periféricas al espacio pleural son poco frecuentes. Esta complicación produce neumotórax espontáneo. Radiológicamente se puede observar líquido en el espacio pleural, que puede ser un signo diferencial.

2. Tratamiento de la coccidioidomicosis diseminada sin compromiso del SNC

Se recomienda tratamiento inicial con triazoles por vía oral, fluconazol o itraconazol (A-II). La dosis utilizada a partir de estudios es de 400 mg al día de, itraconazol o fluconazol. Algunos expertos recomiendan dosis más altas de 2000 mg/día de fluconazol y de 800 mg/día de itraconazol (B-III). La anfotericina B se recomienda como alternativa, cuando las lesiones empeoran



rápidamente y están en áreas particularmente críticas como la columna vertebral (B-III). La dosis de anfotericina B deoxicolato es la misma que para la neumonía por *Coccidioides*, pero de mayor duración. Se puede considerar las formulaciones lipídicas en casos de toxicidad de la anfotericina B deoxicolato. Son seguras y tienen menor nefrotoxicidad.

En algunos reportes se ha utilizado la combinación de anfotericina B y azoles en pacientes con infección severa, diseminada, progresiva o con falta de respuesta a monoterapia. Si bien la combinación de antifúngicos puede ser de utilidad, hay reportes en el tratamiento de otras micosis en los que se observó antagonismo, situación evidenciada *in vitro* con *Coccidioides spp.*³⁹.

El desbridamiento quirúrgico es una herramienta ocasionalmente importante en el tratamiento. Se indica ante la existencia de abscesos grandes y progresivos, presencia de secuestros óseos, inestabilidad de columna y cuando hay compromiso de órganos críticos (derrame pericárdico) o abscesos epidurales.

3. Tratamiento de la coccidioidomicosis del sistema nervioso central

La terapia con fluconazol es el tratamiento más utilizado, la dosis es de 400 mg/día. Algunos expertos comienzan el tratamiento con dosis de 800 a 1000 mg por día (B-III)⁴⁰. Hay reportes del uso de itraconazol en dosis de 400-600 mg por día, con buenos resultados. Respecto el uso de anfotericina B, en algunas publicaciones previas a la aparición de fluconazol se la utilizaba como tratamiento inicial, debido a la posibilidad de que las respuestas iniciales fueran más rápidas. La cantidad indicada varía entre 0,1 y 1,5 mg por dosis, comenzando con dosis bajas con aumento diario o semanalmente limitado por la tolerancia. Entre las complicaciones, se describen la hidrocefalia, que siempre requiere la descompresión por medio de derivación de LCR. La vasculitis con isquemia, infartos y hemorragias son las complicaciones más graves y, en tales circunstancias, el uso de esteroides es controvertido⁴¹.

4. Tratamiento de la coccidioidomicosis diseminada en pacientes con SIDA

Todos los pacientes con VIH y linfocitos CD4+ >250 células/μl con coccidioidomicosis activa deben ser tratados. La terapia debe mantenerse siempre



que el recuento de CD4 sea >250 células/ μl^{40} . Se puede considerar suspender el tratamiento cuando hay incremento del valor de los CD4 y hay evidencia clínica de buen control de la infección. En los pacientes que han sufrido meningitis, el tratamiento debe continuar de por vida.

5. Profilaxis

La profilaxis de coccidioidomicosis diseminada con antifúngicos en pacientes con VIH/SIDA que viven en áreas endémicas no ha demostrado efectividad. Profilaxis de coccidioidomicosis diseminada en pacientes trasplantados: el riesgo de coccidioidomicosis en pacientes con trasplantes de órganos sólidos que viven en zonas endémicas es del 4% al 9%⁴². Generalmente, las infecciones suceden en el primer año postrasplante, con alto riesgo de diseminación y alta mortalidad. Hay evidencia de que una prueba serológica positiva antes del trasplante, o historia de coccidioidomicosis, ameritan el uso de fluconazol, con buenos resultados⁴³.

192

Monitoreo del tratamiento

Durante el tratamiento con azoles, se controlan periódicamente la fórmula leucocitaria, la y las pruebas de función hepática. Es primordial prestar atención a la hipopotasemia, la anemia, la desnutrición y el control de la glucosa. No hay datos que demuestren que la monitorización de fármacos terapéuticos sea un complemento. Sin embargo, se la considera que es útil debido a las variaciones sustanciales en la absorción y el metabolismo de todos los azoles además es una herramienta para evaluar la adherencia en el contexto de la falta de respuesta terapéutica.

Nuevos antifúngicos

La nikomicina (*nikkomyzin Z*) es un agente antifúngico que inhibe la síntesis de quitina. Se observaron resultados prometedores en un estudio de fase II en perros con MC. Sin embargo, no se dispone de ensayos clínicos bien diseñados que confirmen su eficacia y perfil de seguridad en pacientes con CM³⁷.

Olorofim es un nuevo antimicótico perteneciente a la clase de los ortomídicos que se dirige a la inhibición de la síntesis de pirimidina. Presenta una buena actividad *in vitro* contra *Coccidioides spp.* y un modelo murino; además, resultó



ser superior al fluconazol, lo que suscitó nuevas expectativas⁴⁴.

Se han realizado esfuerzos considerables para desarrollar vacunas que prevengan la infección por CM en humanos y animales. Una posibilidad es utilizar microorganismos vivos atenuados o inactivados, pero esta estrategia ha dado malos resultados. La vacuna Δ cps1 proporcionó resultados satisfactorios para uso veterinario y tiene potencial para ser explorada en huéspedes humanos. Esta vacuna interrumpe la maduración de las esférulas y afecta a la adaptación tisular de los hongos⁴⁵.

Las exposiciones accidentales en el laboratorio convierten a *Coccidioides* en la principal causa de infecciones fúngicas clínicas adquiridas en el laboratorio. Estas infecciones pueden ocurrir en laboratorios fuera de áreas endémicas donde el agente etiológico es inesperado en los especímenes enviados. Enfatizamos aquí la prevención y el abordaje de un accidente de laboratorio para minimizar el riesgo de exposición del personal de laboratorio y de las áreas adyacentes⁴⁶.

Las recomendaciones ante una exposición accidental son:

1. Obtener rápidamente suero basal y lo almacenen para que un laboratorio con experiencia pueda realizar pruebas de anticuerpos *Coccidioides*. También deberían utilizar las pruebas cutáneas coccidioidales si estuviesen disponibles. Estos resultados identificarán a las personas con exposición previa y estas personas tendrán un riesgo menor.
2. Algunos expertos recomiendan que todas las personas no embarazadas que se consideren expuestas reciban una dosis terapéutica de itraconazol o fluconazol (400 mg diarios por vía oral, para adultos) durante 6 semanas, como profilaxis. Esta recomendación de profilaxis en el marco de una exposición en laboratorio está relacionada con los riesgos de inhalar, a corta distancia de una fuente puntual, un inóculo posiblemente artificial. Los beneficios de tal enfoque profiláctico no han sido probados. Una trabajadora de laboratorio embarazada expuesta representa un caso especial, ya que los azoles son teratogénicos y el embarazo es una situación de alto riesgo para la coccidioidomicosis.



3. Los individuos expuestos a especies de *Coccidioides* en el laboratorio deben ser seguidos durante un mínimo de 6 semanas (que incluye el periodo de incubación de la infección coccidioidea; 1-4 semanas), se debe considerar continuar el control prolongado durante varios meses a partir de entonces dependiendo de las circunstancias (por ejemplo, inmunosupresión o enfermedad pulmonar no subyacente en la persona expuesta). Los individuos que desarrollen síntomas compatibles con coccidioidomicosis deben ser evaluados por un clínico y éste debe ser informado de la posible exposición a *Coccidioides*. Esto garantiza que la coccidioidomicosis se tenga en cuenta en el diagnóstico diferencial y que se realicen las pruebas diagnósticas adecuadas.



Bibliografía

1. Marsden-Haug N, Hill H, Litvintseva AP, Engelthaler DM, Driebe EM, Roe CC, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Coccidioides immitis* identified in soil outside of its known range - Washington, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014 May 23;63(20):450. PMID: 24848217; PMCID: PMC4584917.
2. Fisher MC, Koenig GL, White TJ, Taylor JW. Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. nov., previously recognized as the non-California population of *Coccidioides immitis*. *Mycologia*. 2002 Jan-Feb;94(1):73-84. PMID: 21156479.
3. Laniado-Laborin R, Arathoon EG, Canteros C, Muñiz-Salazar R, Rendón A. *Coccidioidomycosis in Latin America*. *Med Mycol*. 2019 Feb 1;57(Supplement_1):S46-S55. doi: 10.1093/mmy/myy037.
4. Canteros CE, Vélez H A, Toranzo AI, Suárez-Alvarez R, Tobón O Á, Jimenez A Mdel P, Restrepo M Á. Molecular identification of *Coccidioides immitis* in formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissues from a Colombian patient. *Med Mycol*. 2015 Jun;53(5):520-7. doi: 10.1093/mmy/myv019.
5. Negroni R. Historia del descubrimiento de la coccidioidomycosis. *Rev argent dermatol [Internet]*. 2011 [citado 21 de agosto de 2023]; Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2011000300001
6. CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Valley fever (*Coccidioidomycosis*) Statistics. CDC 2019. Disponible en: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/coccidioidomycosis/statistics.html>
7. Kolivras KN, Comrie AC. Modeling valley fever (*coccidioidomycosis*) incidence on the basis of climate conditions. *Int J Biometeorol*. 2003 Mar;47(2):87-101. doi: 10.1007/s00484-002-0155-x.
8. Chiller TM, Galgiani JN, Stevens DA. *Coccidioidomycosis*. *Infect Dis Clin North Am*. 2003 Mar;17(1):41-57, viii. doi: 10.1016/s0891-5520(02)00040-5.
9. Johnson RH, Sharma R, Kuran R, Fong I, Heidari A. *Coccidioidomycosis: a review*. *J Investig Med*. 2021 Feb;69(2):316-323. doi: 10.1136/jim-2020-001655. Erratum in: *J Investig Med*. 2021 Dec;69(8):1486.
10. Ampel NM, Ryan KJ, Carry PJ, Wieden MA, Schiffman RB. *Fungemia due to Coccidioides immitis. An analysis of 16 episodes in 15 patients and a review of the literature*. *Medicine (Baltimore)*. 1986 Sep;65(5):312-21. PMID: 3528738.
11. Heaney AK, Head JR, Broen K, Click K, Taylor J, Balmes JR, Zelman J, Remais JV. *Coccidioidomycosis and COVID-19 Co-Infection, United States, 2020*. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(5):1266-1273. doi: 10.3201/eid2705.204661.
12. Huff D, Ampel NM, Blair JE. *Coccidioidomycosis and COVID-19 Infection. An Analysis from a Single Medical Center Within the Coccidioidal Endemic Area*. *Mycopathologia*. 2022;187(2-3):199-204. doi: 10.1007/s11046-022-00629-6.
13. Drutz DJ, Catanzaro A. *Coccidioidomycosis. Part I*. *Am Rev Respir Dis*. marzo de 1978;117(3):559-85.



14. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Geertsma F, Hoover SE, et al. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guideline for the Treatment of Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 15;63(6):e112-46. doi: 10.1093/cid/ciw360.
15. Stevens DA. Coccidioidomycosis. *N Engl J Med*. 1995 Apr 20;332(16):1077-82. doi: 10.1056/NEJM199504203321607. PMID: 7898527.
16. Brewer AC, Huber JT, Girardo ME, Kosiorek HE, Burns MW, Stewart TD, Blair JE. Cutaneous effects associated with fluconazole in patients treated for coccidioidomycosis. *Int J Dermatol*. 2019 Feb;58(2):250-253. doi: 10.1111/ijd.14238.
17. Fluconazol. En: *LiverTox: información clínica y de investigación sobre lesiones hepáticas inducidas por fármacos [Internet]*. Bethesda (MD): Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales; 2012-. fluconazol. [Actualizado el 21 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548300/>
18. Tucker RM, Denning DW, Arathoon EG, Rinaldi MG, Stevens DA. Itraconazole therapy for nonmeningeal coccidioidomycosis: clinical and laboratory observations. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Sep;23(3 Pt 2):593-601. doi: 10.1016/0190-9622(90)70261-f.
19. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, Johnson RH, Williams PL, Mirels LF, et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis. A randomized, double-blind trial. *Mycoses Study Group. Ann Intern Med*. 2000 Nov 7;133(9):676-86. doi: 10.7326/0003-4819-133-9-200011070-00009.
20. Freifeld A, Proia L, Andes D, Baddour LM, Blair J, Spellberg B, et al. Voriconazole use for endemic fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Apr;53(4):1648-51. doi: 10.1128/AAC.01148-07.
21. Prabhu RM, Bonnell M, Currier BL, Orenstein R. Successful treatment of disseminated nonmeningeal coccidioidomycosis with voriconazole. *Clin Infect Dis*. 2004 Oct 1;39(7):e74-7. doi: 10.1086/424019.
22. Catanzaro A, Cloud GA, Stevens DA, Levine BE, Williams PL, Johnson RH, Rendon A, Mirels LF, Lutz JE, Holloway M, Galgiani JN. Safety, tolerance, and efficacy of posaconazole therapy in patients with nonmeningeal disseminated or chronic pulmonary coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2007 Sep 1;45(5):562-8. doi: 10.1086/519937.
23. Kovanda LL, Sass G, Martinez M, Clemons KV, Nazik H, Kitt TM, et al. Efficacy and Associated Drug Exposures of Isavuconazole and Fluconazole in an Experimental Model of Coccidioidomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021 May 18;65(6):e02344-20. doi: 10.1128/AAC.02344-20.
24. Heidari A, Quinlan M, Benjamin DJ, Laurence B, Mu A, Ngai T, et al. Isavuconazole in the Treatment of Coccidioidal Meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Feb 26;63(3):e02232-18. doi: 10.1128/AAC.02232-18.
25. Panackal AA, Hajjeh RA, Cetron MS, Warnock DW. Fungal infections



- among returning travelers. *Clin Infect Dis*. 2002 Nov 1;35(9):1088-95. doi: 10.1086/344061.
26. Wheat LJ. Approach to the diagnosis of the endemic mycoses. *Clin Chest Med*. 2009 Jun;30(2):379-89, viii. doi: 10.1016/j.ccm.2009.02.011.
 27. Muñoz-Hernández B, Martínez-Rivera MA, Palma Cortés G, Tapia-Díaz A, Manjarrez Zavala ME. Mycelial forms of *Coccidioides* spp. in the parasitic phase associated to pulmonary coccidioidomycosis with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Sep;27(9):813-20. doi: 10.1007/s10096-008-0508-4.
 28. Gastélum-Cano JM, Dautt-Castro M, García-Galaz A, Felix-Murray K, Rascón-Careaga A, Cano-Rangel MA, Islas-Osuna MA. The clinical laboratory evolution in coccidioidomycosis detection: Future perspectives. *J Mycol Med*. 2021 Sep;31(3):101159. doi: 10.1016/j.mycmed.2021.101159.
 29. Richardson J, Barkley WE, Richmond DJ, McKinney RW. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 5th edition. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Centers for Disease Control and Prevention. National Institutes of Health. HHS Publication No. (CDC) 21-1112, Revised December 2009; pp438.
 30. Ayats J, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Quindós G, Sánchez F, García-Rodríguez J, et al; Grupo de Estudio de Micología Médica de la SEIMC (GEMICO-MED). Recomendaciones sobre el diagnóstico de la enfermedad fúngica invasora de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2010 [Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC) guidelines for the diagnosis of invasive fungal infections. 2010 update]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 Jan;29(1):39.e1-15. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2010.08.005.
 31. Schlacks S, Vishkautsan P, Butkiewicz C, Shubitz L. Evaluation of a commercially available, point-of-care *Coccidioides* antibody lateral flow assay to aid in rapid diagnosis of coccidioidomycosis in dogs. *Med Mycol*. 2020 Apr 1;58(3):328-332. doi: 10.1093/mmy/myz067. PMID: 31212311.
 32. Caceres DH, Lindsley MD. Comparison of Immunodiagnostic Assays for the Rapid Diagnosis of *Coccidioidomycosis* in Dogs. *J Fungi (Basel)*. 2022 Jul 13;8(7):728. doi: 10.3390/jof8070728. PMID: 35887483; PMCID: PMC9317878.
 33. Stevens DA, Martinez M, Sass G, Pappagianis D, Doherty B, Kutsche H, McGuire M. Comparative Study of Newer and Established Methods of Diagnosing *Coccidioidal Meningitis*. *J Fungi (Basel)*. 2020 Aug 4;6(3):125. doi: 10.3390/jof6030125.
 34. Vucicevic D, Blair JE, Binnicker MJ, et al. The Utility of *Coccidioides* Polymerase Chain Reaction Testing in the Clinical Setting. *Mycopathologia*. 2010;170(5):345-351. doi:10.1007/s11046-010-9327-0.
 35. Johnson SM, Carlson EL, Pappagianis D. *Coccidioides* species determination: does sequence analysis agree with restriction fragment length polymorphism?



- Mycopathologia*. 2015 Jun;179(5-6):373-9. doi: 10.1007/s11046-014-9857-y.
36. Johnson SM, Simmons KA, Pappagianis D. Amplification of coccidioidal DNA in clinical specimens by PCR. *J Clin Microbiol*. 2004 May;42(5):1982-5. doi: 10.1128/JCM.42.5.1982-1985.2004.
 37. Williams SL, Chiller T. Update on the Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Coccidioidomycosis. *J Fungi (Basel)*. 2022 Jun 25;8(7):666. doi: 10.3390/jof8070666.
 38. Bercovitch RS, Catanzaro A, Schwartz BS, Pappagianis D, Watts DH, Ampel NM. Coccidioidomycosis during pregnancy: a review and recommendations for management. *Clin Infect Dis*. 2011 Aug;53(4):363-8. doi: 10.1093/cid/cir410.
 39. Park DW, Sohn JW, Cheong HJ, Kim WJ, Kim MJ, Kim JH, Shin C. Combination therapy of disseminated coccidioidomycosis with caspofungin and fluconazole. *BMC Infect Dis*. 2006 Feb 15;6:26. doi: 10.1186/1471-2334-6-26.
 40. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL. Practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000 Apr;30(4):658-61. doi: 10.1086/313747.
 41. Williams PL. Coccidioidal meningitis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Sep;1111:377-84. doi: 10.1196/annals.1406.037. Epub 2007 Mar 15. PMID: 17363442.
 42. Truong CN, Nailor MD, Walia R, Cherrier L, Nasar A, Goodlet KJ. Universal Lifelong Fungal Prophylaxis and Risk of Coccidioidomycosis in Lung Transplant Recipients Living in an Endemic Area. *Clin Infect Dis*. 2022 Jun 10;74(11):1966-1971. doi: 10.1093/cid/ciab752. PMID: 34463704.
 43. Nanayakkara DD, Blodget E. Coccidioidomycosis in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2019 Aug;24(4):465-468. doi: 10.1097/MOT.0000000000000668. PMID: 31192818.
 44. Wiederhold NP, Najvar LK, Jaramillo R, Olivo M, Birch M, Law D, Rex JH, Catano G, Patterson TF. The Orotomide Olorofim Is Efficacious in an Experimental Model of Central Nervous System Coccidioidomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Aug 27;62(9):e00999-18. doi: 10.1128/AAC.00999-18.
 45. Galgiani JN, Shubitz LF, Orbach MJ, Mandel MA, Powell DA, Klein BS, et al. Vaccines to Prevent Coccidioidomycosis: A Gene-Deletion Mutant of *Coccidioides Posadasii* as a Viable Candidate for Human Trials. *J Fungi (Basel)*. 10 de agosto de 2022;8(8):838.
 46. Baron EJ, Miller JM. Bacterial and fungal infections among diagnostic laboratory workers: evaluating the risks. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008 Mar;60(3):241-6. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2007.09.016.