

## Coccidioidomicosis

Luis Alfonso Moroyoqui Navarro,\* Sergio Ramón Figueroa Saucedo\*\*

### RESUMEN

La coccidioidomicosis es una enfermedad milenaria que ha acompañado al hombre desde tiempos ancestrales. Prácticamente sólo existe en el Continente Americano. Es producida por un hongo dimórfico (*Coccidioides* spp), del cual hay dos especies: *immitis* confinada al sur de California y probablemente la región fronteriza con Tijuana, Baja California, y la especie *posadasii*, fuera de esta área, ambas con fenotipo idéntico pero con algunas diferencias genotípicas, que no parecen traducir diferencias clínicas o de respuesta al tratamiento. En México no existen estadísticas confiables de coccidioidomicosis; debido a la falta de legislación al respecto, no es obligatorio dar parte y para nuestro país no significa un problema de salud pública, lo cual está por demostrarse cuando haya estadísticas apropiadas. Hay que destacar que más de la mitad de las infecciones primarias son asintomáticas; el resto tiene signos y síntomas generales, dermatológicos y respiratorios conocidos como "fiebre del valle o reumatismo del desierto". La afección pulmonar aguda es indistinguible de la neumonía de origen bacteriano. La coccidioidomicosis extrapulmonar ocurre en 0.5% de los casos y se afectan más comúnmente las meninges, los huesos, las articulaciones, la piel y los tejidos blandos. El diagnóstico se basa principalmente en identificación y aislamiento de las formas saprobias o parásitas del hongo, mediante cultivo y sondas genéticas o la identificación microscópica del hongo en cualquiera de sus dos fases en tejidos o fluidos. Actualmente contamos con una amplia variedad de pruebas serológicas en México. La expresión clínica va desde la primoinfección no complicada, de alivio espontáneo, hasta las formas diseminadas agudas casi siempre mortales a pesar del tratamiento; por eso las estrategias terapéuticas varían considerablemente de un paciente a otro. Durante décadas los antimicóticos más utilizados fueron la amfotericina B, el fluconazol y el itraconazol; ahora se indican triazoles y equinocandinas, como monoterapia o combinados, ofrecen una nueva alternativa en el tratamiento de la coccidioidomicosis crónica o diseminada, que sigue siendo un reto terapéutico.

**Palabras clave:** coccidioidomicosis, México, triazoles, equinocandinas.

### ABSTRACT

Coccidioidomycosis is a millenarian disease that has accompanied the humanity from the ancestral times, limited practically to the American continent. It is caused by a dimorphic fungus *Coccidioides* with two species identified: *immitis* and *posadasii*, with equal genotypical but phenotypical difference, but apparently no clinical or therapeutic significance. There are not reliable statistic of coccidioidomycosis in Mexico. Due to lack of legislation on the matter is not obligatory to report, it does not seem to be a public health problem, but this can only be demonstrated when reliable statistics are available. More than half of the primary infections are asymptomatic; the rest present with signs and general, dermatological and respiratory symptoms. The disease is also known as valley fever or desert rheumatism. The acute pulmonary presentation is indistinguishable from bacterial community acquired pneumonia. Extrapulmonary coccidioidomycosis is seem in 0.5% of the cases; the most commonly involved are the meninges, bones, joints, skin and soft tissues. The diagnosis is based mainly on the identification and isolation of the saprophytic or parasitic fungus by means of culture and genetic soundings or microscopic visualization of the fungus in any of two phases in fluids or tissues. At present in our country we have a variety of serology tests. Clinical presentation ranges from a noncomplicated autolimited first infection without treatment, to the acute disseminated forms almost always fatal despite treatment. For this reason therapeutic strategies vary considerably in different patients. For decades the most used antifungal drugs have been amphotericin B, fluconazole and itraconazole, currently new triazoles and echinocandins, as a monotherapy or combined, promise to be a new alternative in the treatment of chronic or disseminated coccidioidomycosis a therapeutic challenge.

**Key words:** coccidioidomycosis, Mexico, triazoles, echinocandins.

\* Residente de cuarto año de medicina interna.

\*\* Médico internista, Jefe de la División de Medicina Interna. Hospital de Especialidades número 2, Unidad Médica de Alta Especialidad, IMSS, Ciudad Obregón, Sonora.

Correspondencia: Dr. Luis Alfonso Moroyoqui Navarro. Tel. (644) 1413774. E-mail: moroyok@hotmail.com

Dr. Sergio Ramón Figueroa Saucedo. Tel.: (644) 4134590. E-mail: serfig33@yahoo.com.mx

Recibido: octubre, 2007. Aceptado: diciembre, 2007.

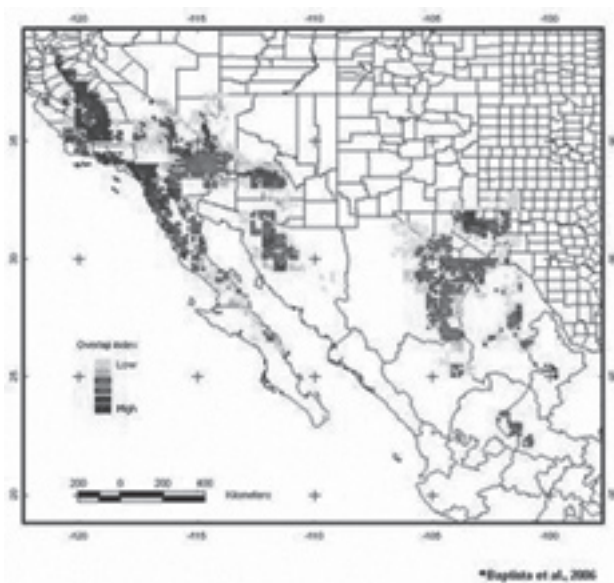
Este artículo debe citarse como: Moroyoqui NLA, Figueroa SSR. Coccidioidomicosis. Med Int Mex 2008;24(2):125-41.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

Investigaciones del siglo pasado mostraron *C. immitis* en esqueletos de habitantes de la cultura Sinagua de Arizona que datan de los años 1400-1000 aC.<sup>1</sup>

La coccidioidomicosis es producida por un hongo dimórfico, *Coccidioides* spp que tiene dos especies: *C. immitis* confinada al sur de California y probablemente región fronteriza con Tijuana Baja California, y *C. posadasii*, fuera de esa área; ambas tienen fenotipo idéntico pero algunas diferencias genotípicas, que no parecen diferir en sus manifestaciones clínicas ni en su respuesta al tratamiento.<sup>2</sup>

Actualmente en nuestro país no hay una estadística confiable de coccidioidomicosis, debido a falta de legislación al respecto, y a que no es obligatorio dar reporte. En todo caso no es un problema de salud pública, al contrario de lo ocurre en Estados Unidos. Sin embargo, el problema es subestimado; es mucho más importante de lo que creemos. En México numerosas micosis; de las 36 descritas en todo el mundo según la OMS, 32 existen en nuestro país,<sup>3</sup> donde la epidemiología de la coccidioidomicosis es incierta y contradictoria. Ochoa González señala que los pacientes proceden principalmente de los estados de Baja California, Sonora, Chihuahua, Coahuila, Nuevo León, Tamaulipas, y parte de Durango, Zacatecas y San Luis Potosí.<sup>4</sup> Este estudio es el más confiable; no ha sido renovado hasta la fecha. Sin embargo, los informes de la Secretaría de Salud (SSA) en 1994 son incompletos pues señalan que los estados con mayor número de casos informados son: Nuevo León, Chiapas y Oaxaca,<sup>5</sup> quizá debido a que en nuestro país el informe epidemiológico no es obligatorio, lo que difiere de lo que sucede con la tuberculosis, el dengue y otros. El mapa geográfico de referencia, de distribución más creíble disponible en México, es el de Baptista y col.<sup>3</sup> (figura 1).



**Figura 1.** Tomado de: Baptista & Riquelme. La coccidioidomicosis, una enfermedad letal que se estudia en CICESE; Gaceta Electrónica del Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada (CICESE), UABC. <http://gaceta.cicese.mx> 2006:1(110)

Esta micosis es endémica en las zonas de clima y vegetación desérticos del Continente Americano, con alto contenido en sales, pH alcalino del sur de Estados Unidos y norte de México; ocasionalmente se diagnostican algunos casos fuera de áreas endémicas, pero casi siempre con el antecedente de haber estado en un área endémica previamente o a través de un fomite sin haber visitado el área endémica.<sup>6</sup>

En realidad, la zona endémica de esta micosis se extiende ampliamente por el hemisferio occidental. Fue descrita por primera vez en un soldado argentino, en 1892, como un caso de micosis fungoide.<sup>7</sup>

Los factores de riesgo son actividades que exponen al sujeto a contacto con polvo contaminado, especialmente de áreas no cultivadas en zonas endémicas.<sup>8</sup> Los arqueólogos son un grupo con riesgo.<sup>9</sup> Se sabe que cuando realizan trabajo en campo perturban el medio ambiente y al aspirar el polvo de las excavaciones adquieren el hongo y la enfermedad. El personal militar es otro grupo en riesgo.<sup>10</sup> En Estados Unidos, durante la segunda Guerra Mundial, se registraron muchos brotes de coccidioidomicosis entre el personal que realizó maniobras en el desierto, especialmente los prisioneros de guerra alemanes, cautivos en campos en Arizona. Un tercer grupo en riesgo, difícil de explicar, es el de las embarazadas<sup>11</sup> que se enferman; no se sabe si por un motivo inmunológico o por otro factor desconocido, se piensa que pueda deberse a la depresión de la inmunidad celular durante la gestación o por las concentraciones de estrógenos que favorecen la reproducción del hongo.<sup>12</sup> La tasa de diseminación durante el embarazo es 40 a 100 veces mayor que en la población general, con una mortalidad entre 20 y 90%. No obstante, el tema es controvertido. Hay expertos que opinan que dichos resultados son artefactos debidos a un sesgo de informe.<sup>13</sup> Otros individuos en riesgo son los trabajadores de la construcción,<sup>14</sup> las víctimas de terremotos<sup>15</sup> y los cazadores.<sup>16</sup>

La coccidioidomicosis no parece transmitirse de humano a humano<sup>17,18</sup> debido, probablemente, a que la virulencia del hongo se debe a la cantidad más que al volumen del inóculo. Además, la expectoración transportaría endosporas y esférulas y no artroconidias, que son las formas infectantes.

El ciclo vital del hongo se relaciona estrechamente con los ciclos de lluvia; aumentan considerablemente después de un periodo de lluvia, cuando sigue un largo periodo de sequía, se desecan sus hifas fácilmente hasta que se frag-

mentan (artroconidias) y se dispersan, para ser inhaladas por los huéspedes. Así termina su ciclo saprobio e inicia su ciclo parasitario.<sup>1</sup>

La enfermedad puede afectar individuos de cualquier edad, niños o ancianos en quienes el pronóstico es más desfavorable. Los varones son más susceptibles a la enfermedad. Se pensaba que se debía al tipo de ocupación con exposición a polvo contaminado; sin embargo, los varones tienen mayor tendencia a la diseminación, y se observa el mismo comportamiento en niños varones,<sup>6</sup> lo que sugiere un componente genético u hormonal.<sup>19</sup> También se ha descrito una asociación de la enfermedad diseminada en filipinos o en individuos de raza negra, pero no se ha visto predisposición racial.<sup>19</sup>

Los enfermos con padecimientos que afectan la capacidad de respuesta inmunitaria celular, que aun con un inóculo mínimo fácilmente tienen la enfermedad, y el sistema de defensa será rebasado por la capacidad invasora del hongo. Por tanto, los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los diabéticos, los que tienen un trasplante y están en tratamiento con inmunosupresores, y los que padecen neoplasias están expuestos a padecer la enfermedad crónica o diseminada.<sup>20-25</sup>

## PATOGENIA

En el suelo de regiones endémicas, *Coccidioides* spp se encuentra en su fase saprobio o infectante, compuesta por hifas que contienen estructuras denominadas artroconidios. Las hifas se fragmentan incluso con las corrientes de aire más tenues y los artroconidios así son transportados por el viento a grandes distancias.<sup>6</sup> Habitualmente *C. immitis* crece 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.<sup>3</sup>

Una vez inhalados los artroconidios, se alojan en los alvéolos pulmonares y provocan la primera línea de defensa, a cargo de los polimorfonucleares y macrófagos.<sup>26,27</sup> Los primeros producen quimiotácticos<sup>28</sup> para desencadenar el proceso inflamatorio y provocar mayor respuesta ante el microorganismo; también se activa el sistema de complemento,<sup>29</sup> los macrófagos fagocitan las artroconidias pero no pueden lizarlas,<sup>30</sup> sino hasta que sean activados o sensibilizados por los linfocitos TH1,<sup>31</sup> lo cual sucederá posteriormente, cuando, después de acudir al llamado del polimorfonuclear y todas sus sustancias quimiotácticas, se

encuentren con los macrófagos y los conviertan en células presentadoras; éstas, a su vez, activarán a los linfocitos B, que producirán anticuerpos específicos; así mismo activarán a los linfocitos TH2, que son fundamentales para activar las células NK específicas para combatir al hongo en su fase parásita. Otras células que acuden al llamado son los eosinófilos y los mastocitos que liberan histamina e IgE en grandes cantidades (figura 2). Por lo general, esta extraordinaria coordinación de nuestro sistema inmunitario es suficiente para controlar un inóculo pequeño, como generalmente ocurre, y la enfermedad no progresa ni tiene traducción clínica, más allá de una “fiebre del valle”; se alivia espontáneamente en unos días. Por esta razón los pacientes con escasa capacidad de respuesta inmunitaria celular sufren formas diseminadas de la enfermedad, casi siempre mortales.

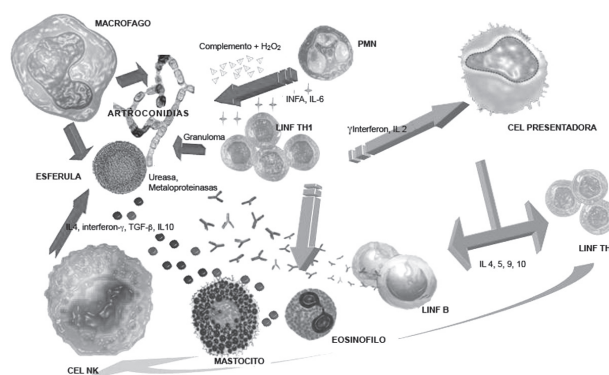


Figura 2. Patogenia.

Por su parte *Coccidioides* ssp se defiende de tales ataques. Una de las defensas del hongo se debe a una glucoproteína de la pared (SOWgp) en las endosporas, indispensable para el reconocimiento del sistema inmunitario, por ende, la opsonización de éstas con anticuerpos específicos. El hongo desarrolla una metaloproteinasas (MEP1) que digiere la glucoproteína en la superficie de las endosporas, para evitar que sean reconocidas por nuestro sistema inmunitario. Esto sugiere que la Mep1 desempeña un papel determinante en la patogenicidad de la coccidioidomicosis y contribuye así a la capacidad del patógeno de persistir en su hospedero.<sup>32</sup> Fariba y sus colaboradores señalan que el amoniaco producido enzimáticamente por la ureasa de las esférulas durante el ciclo parásito de *Coccidioides posadasii* contribuye a la exacerbación de la infección y realza su virulencia, provocando el pH alcalino ideal que requiere para su óptimo desarrollo.<sup>33</sup>

Desde que ingresan al sistema respiratorio los artroconidios, hasta su transformación en una esférula madura llena de endosporas a punto de eclosionar, transcurren 120 horas; 12 a 24 horas después se rompe y libera endosporas en los tejidos circundantes; cada una con el potencial de convertirse en una nueva esférula.<sup>34</sup> Aunque la esférula es la forma parásita típica, presente en tejidos, frecuentemente se observan hifas septadas o artroconidios. Cuando una esférula regresa al medio ambiente (o en un medio de cultivo apropiado) revierte rápidamente a la fase saprobia. Se puede concluir que los linfocitos T son el centro de la respuesta inmunitaria efectiva y que son éstos los que activan a las demás células implicadas en la respuesta inflamatoria.<sup>30,35</sup>

En la enfermedad diseminada nuestro sistema inmunitario se ve presionado a producir grandes cantidades de anticuerpo e IgE<sup>36</sup> lo que sugiere que la respuesta celular a cargo de los linfocitos Th2 es ineficaz.<sup>37</sup>

## CUADRO CLÍNICO

El espectro de la enfermedad debido a *Coccidioides* spp es muy amplio y depende de las defensas del huésped, del tamaño del inóculo y, posiblemente, de factores específicos de la virulencia o de la resistencia del microorganismo.<sup>32,33</sup>

Cerca de 60% de infecciones tienen pocos o ningún síntoma respiratorio; 40% restante se presentan en forma sintomática y frecuentemente como un síndrome pulmonar subagudo de alivio espontáneo. Varias semanas o meses después desaparece el problema pulmonar, a menudo sin tratamiento.<sup>38-40</sup> La enfermedad aguda o subaguda se presenta como una simple infección de vías respiratorias superiores o puede ser una neumonía adquirida en la comunidad que se confunde con una neumonía de origen bacteriano.<sup>41</sup> La única demostración de infección es la conversión de la prueba cutánea con coccidioidina o esferulina. En el resto de los casos, los síntomas aparecen aproximadamente tres semanas después de haber adquirido la infección. Valdivia y su grupo señalan que aproximadamente 29% de 56 pacientes del sureste de Arizona con neumonía adquirida en la comunidad tenían coccidioidomicosis. Los síntomas comienzan generalmente en 7 a 21 días de la inhalación de artroconidios. Los pacientes se quejan de fiebre, tos, malestar, mialgias y disfagia y 20% con neumonía adquirida en la comunidad por *Coccidioides* sufría dolor de cabeza.<sup>42</sup>

Los pacientes generalmente tienen tres o cuatro síntomas; los más comunes son: tos (74%), fiebre (56%), diaforesis nocturna (35%), dolor de pecho pleurítico (33%), escalofríos (28%), disnea (27%), artralgia (13%), mialgias (12%), pérdida de peso (21%) y erupción cutánea (14%). Los que padecen enfermedad diseminada muestran afección de la piel más comúnmente, por probable daño fungicida.<sup>19</sup>

Este cuadro se conoce como “fiebre del valle de San Joaquín” (que es la zona hiperendémica del sur de California).<sup>43</sup>

Con frecuencia se prescribe tratamiento empírico a las neumonías adquiridas en la comunidad y el curso natural de los síntomas es hacia la resolución, lo que produce un “engaño” al médico. Entonces la terminación temprana del embarazo pudiera ser considerada. La amfotericina B parece ser la menos agresiva para el feto, se puede combinar incluso con azoles si la activación de coccidioidomicosis ocurre después del tercer mes, pues ya habría pasado el riesgo de su teratogenicidad. Los niños que adquieren *C. immitis* tienen un porcentaje muy alto de mortalidad. El problema aumenta si se utilizan esteroides o si el huésped sufre inmunodeficiencia. La evaluación de un nódulo pulmonar solitario es más compleja cuando se ignoran los antecedentes de coccidioidomicosis.

A veces los pacientes complicados o con daño fibropulmonar crónico tienen tos crónica, diaforesis nocturna, hemoptisis, pérdida de peso, fatiga y disnea,<sup>44</sup> lo que simula un cuadro de tuberculosis pulmonar.<sup>45,46</sup> Los síntomas duran generalmente menos de tres semanas, aunque la fatiga puede ser prolongada. Las manifestaciones transitorias de la piel son: eritema nodoso o eritema multiforme, en 10 a 50% de los pacientes. Cerca de 5% de la gente infectada tiene enfermedad pulmonar residual asintomática, generalmente nódulos o cavidades de paredes delgadas, que pueden reactivarse después de varios años, cuando las condiciones inmunológicas lo permiten.<sup>43</sup> Los nódulos pueden sugerir una neoplasia y muestran serología negativa.<sup>47</sup> Sólo 5% llegan a padecer enfermedad crónica y quizá menos de 1% de todas las infecciones se diseminan.<sup>48</sup>

La coccidioidomicosis extrapulmonar excepcionalmente carece de un foco primario pulmonar, como en los casos infrecuentes de inoculación percutánea.<sup>49</sup> Los sitios extrapulmonares afectados más comunes son las meninges, los huesos, las articulaciones, la piel y los tejidos blandos.



La diseminación miliar extensa es rara, existen cuando se desarrolla rápidamente. Hay casos de alivio espontánea de infecciones subclínicas, en el ojo y en la zona genitourinaria, incluso con diseminación hematogena sin consecuencias clínicas.<sup>50,51</sup> La forma más peligrosa de la enfermedad es la infección meníngea, que ocurre en 0.15 a 0.75% de coccidioidomicosis extrapulmonares, lo cual obliga al tratamiento de por vida.<sup>52</sup>

La diseminación puede ocurrir en meses o en años después de la infección primaria; esto depende del estado inmunológico del paciente. La genética del huésped, en especial HLA clase II y grupo AB0, puede desempeñar un papel en la diseminación y gravedad de la infección.<sup>47</sup> Si se deteriora la inmunidad, por ejemplo por un cáncer, infección por VIH, terapia inmunosupresiva, pacientes diabéticos, la enfermedad no se alivia espontáneamente y evoluciona; persiste la fiebre, la pérdida de peso y los síntomas respiratorios. Las radiografías de tórax muestran una combinación de infiltrados y fibrosis, incluso de cavitaciones biapicales.<sup>20,23,53,54</sup> En áreas endémicas, *C. immitis* anteriormente se diagnosticaba con frecuencia cuando se reseca un nódulo pulmonar en búsqueda de malignidad.<sup>43</sup>

La enfermedad meníngea es menos común. La zona gastrointestinal rara vez se afecta. Es rara la infección después de una inoculación percutánea traumática o yatrogénica, con artroconidias y simula un cuadro de nocardiosis cutánea o esporotricosis.<sup>47</sup> También es raro que la coccidioidomicosis evolucione de neumonía a SIRA o a choque séptico.<sup>55,56</sup> En tal caso, los cultivos de esputo o de lavado broncoalveolar son positivos casi en 100%.<sup>57</sup> Si no se hace el diagnóstico y el proceso no se alivia espontáneamente, los pacientes faltan al trabajo o a la escuela, un mes en promedio.<sup>58</sup> En Estados Unidos los costos médicos por esta enfermedad ascienden a más que 20,000 millones de dólares al año.<sup>39</sup>

La mortalidad de pacientes con sepsis es del 100% a pesar de la terapia antimicótica.<sup>56,57</sup> La afección ósea y a las articulaciones ocurre aproximadamente en 20% de los casos con enfermedad diseminada.<sup>59,60</sup> Se afectan sobre todo el esqueleto axial, las vértebras (especialmente torácicas), el cráneo, el esternón y las costillas.<sup>61</sup> La enfermedad ósea es crónica y eventualmente destruye los huesos. La afección vertebral se manifiesta generalmente como osteomielitis; se extiende a los tejidos blandos; crea abscesos paraespinales y del psoas, por lo que la afección vertebral puede ser confundida inicialmente con mal de

Pott<sup>62</sup> o con otras enfermedades granulomatosas, o malignas.<sup>63</sup> La enfermedad del disco intravertebral es menos común.<sup>63,64</sup> El hongo se instala especialmente en prominencias óseas, como la tuberosidad tibial, los maléolos, las apófisis radiales y los estiloides, las apófisis acromiales y las epífisis de los huesos largos; cualquier otro sitio puede estar afectado.<sup>65</sup> La razón de su preferencia por estas áreas puede vincularse con a la actividad medular residual.<sup>66</sup> En la mayoría de los caso hay lesiones esqueléticas en varios huesos.<sup>67</sup> La enfermedad articular se presenta como sinovitis o derrame sinovial; al mismo tiempo que una osteomielitis del hueso adjunto o viceversa. La rodilla y los tobillos son preferidos por el hongo, aunque puede invadir cualquier articulación. La afección de los huesos faciales es rara. La exploración ósea es muy valiosa en el diagnóstico. Las lesiones óseas suelen ser unifocales en más de 90% de casos.

Las manifestaciones de la coccidioidomicosis en piel son frecuentes: pápulas, nódulos y placas verrugosas que pueden evolucionar a la ulceración o abscesos.<sup>68</sup> Las áreas más afectadas son el surco nasolabial y el área esternoclavicular, pero puede ser cualquier localización.<sup>69</sup>

La afección al sistema nervioso central ocurre en 30 a 50% de los casos con enfermedad diseminada. La meningoencefalitis por *Coccidioides* spp es semejante a la tuberculosis: evolución crónica, líquido cefalorraquídeo (LCR) con aspecto de agua de roca y baja glucosa; ataque a los núcleos basales y tendencia a obstruir la circulación del LCR y causar hidrocefalia. Su pronóstico es muy malo.<sup>70-72</sup> La afección a las meninges ocurre sobre todo en las basílicas.<sup>73,74</sup> El paciente puede referir como único síntoma cefalea; generalmente sin irritación meníngea. El diagnóstico temprano de meningitis por *Coccidioides* spp es importante, pues sin el tratamiento, 90% los pacientes muere en los siguientes 12 meses.<sup>75</sup> Se concluye que debe considerarse el diagnóstico de meningitis por *Coccidioides* en cualquier paciente con antecedente de coccidioidomicosis que sufre cefalea o alteraciones neurológicas. Se recomienda obtener una muestra de líquido cefalorraquídeo aun en ausencia de síntomas en pacientes con lesiones faciales, sobre todo de los dos tercios superiores.

En pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) la coccidioidomicosis aparece como una enfermedad oportunista, sobre todo en pacientes que viven en zonas endémicas. En un principio, en los primeros casos de VIH en California, Estados Unidos, los pacientes morían

con una enfermedad pulmonar difusa muy avanzada. Más tarde se correlacionaría con cantidad de linfocitos CD4 menor de 250 células/ $\mu$ L, en la forma diseminada. La supervivencia era de unos meses después del diagnóstico.<sup>53</sup> El uso de nuevos antirretrovirales altamente activos ha reducido la aparición de formas diseminadas.<sup>43</sup>

En México la forma clínica más frecuente es la pulmonar. Hay pocos casos informados con diseminación a la piel, huesos o meninges. La mayor parte de los registros proceden de pacientes pediátricos.<sup>45</sup> Llama la atención un informe de dos casos de pericarditis por *Coccidioides* spp, forma clínica muy rara.<sup>76</sup>

## DIAGNÓSTICO

Hay muchas formas clínicas de coccidioidomicosis.<sup>77</sup> Se requiere un alto índice de sospecha diagnóstica, sobre todo en zonas endémicas y una buena historia clínica, que investigue antecedentes de visitas o estancias en esas zonas.

Antes del desarrollo de las pruebas específicas de diagnóstico de laboratorio, la infección se consideraba una enfermedad mortal. Sin embargo, Smith y su grupo,<sup>44</sup> por medio de una prueba cutánea y un análisis serológico antigénico, informaron que la mayor parte de las infecciones eran asintomáticas, y que el alivio espontáneo era la regla.

La dificultad principal del diagnóstico es no considerar coccidioidomicosis como una posibilidad donde los principales auxiliares diagnósticos siguen siendo la microscopia, el cultivo y la serología.<sup>43</sup>

El diagnóstico confiable de coccidioidomicosis se basa en que el médico sospeche la enfermedad; de ello dependerá el tipo de pruebas o análisis que se empleen en el estudio del paciente.<sup>78</sup> Los estudios rutinarios de laboratorio sólo muestran una velocidad de sedimentación globular (VSG) acelerada y eosinofilia, datos inespecíficos un poco más orientadores.<sup>79</sup>

Los hallazgos en las radiografías de tórax o en las imágenes por resonancia magnética, o topográficas, no confirman el diagnóstico clínico, por lo que es necesario recurrir al laboratorio microbiológico.<sup>78</sup>

El diagnóstico definitivo de coccidioidomicosis se basa en la identificación del hongo mediante cultivo, muestras de tejidos o fluidos. El hongo crece en tres o cuatro días, y lo hace en casi todos los medios de cultivo,<sup>47</sup> por lo que se recomienda su identificación definitiva con el uso de sonda genética.<sup>49</sup>

La visualización de esférulas en secreciones o tejidos con varias tinciones, incluida la de Papanicolau, también es un criterio diagnóstico definitivo.<sup>80</sup>

Las pruebas serológicas son importantes para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes; deben realizarse en laboratorios con experiencia. La IgM contra *Coccidioides* se detecta en 75% de los pacientes en la primoinfección, mientras que la IgG suele aparecer después; persiste elevada por más tiempo. Títulos superiores a 1:32 indican enfermedad diseminada. Se exceptúan los pacientes con meningitis por *Coccidioides* que no suelen presentar títulos elevados de IgG.<sup>81</sup> El seguimiento de los pacientes se hace con mediciones de IgG en serie para valorar la respuesta al tratamiento.<sup>44</sup>

## MICROSCOPIA

El cultivo, igualmente específico, aun siendo más rápido, identifica esférulas en partes blandas infectadas o en preparaciones citológicas;<sup>82,83</sup> aunque otras estructuras pueden asemejarse de vez en cuando a esférulas.<sup>84,85</sup>

En pacientes inmunocompetentes los cambios inflamatorios ocurren normalmente en dos fases: temprana y tardía. La fase temprana muestra una reacción aguda, mezcla de polimorfonucleares y bajo número de células granulomatosas.<sup>86</sup> Puede haber eosinofilia de partes blandas y rodeando al músculo (fenómeno de esplendor de Höeppli). Cuando las endosporas maduran a esférulas, predomina la reacción granulomatosa con una afluencia de linfocitos, células plasmáticas y células gigantes multinucleadas. Las reacciones inflamatorias mezcladas pueden ocurrir cuando las esférulas se rompen y lanzan las endosporas de su interior, precipitando la recurrencia de la respuesta de los polimorfonucleares.

Las preparaciones teñidas con hidróxido del potasio (KOH) son útiles y fácilmente disponibles, pero carecen de sensibilidad y especificidad. La tinción fluorescente de Withe con fluoruro de calcio (CaF) es la mejor para detectar hongos; permite la unión a la quitina y a la celulosa de la pared celular.<sup>86</sup> La lectura de la tinción requiere personal capacitado y atención a los detalles morfológicos.

La tinción de plata de Grocott-metenammina es la más sensible para identificar hongos en preparaciones histopatológicas. Sin embargo, suele ser difícil observarlas y diferenciarlas (endosporas dentro de esférulas) de los

elementos de partes blandas (por ejemplo, las gotitas del moco y los gránulos del glucógeno), así como de algunas bacterias. Estas tinciones y su interpretación deben ser hechas por personal muy capacitado.

Otras tinciones histológicas frecuentemente usadas son la tinción ácida de Shiff y la de hematoxilina/eosina. En ocasiones, tinciones con Giemsa, Papanicolau, y con mucicarmín también permiten identificar *Coccidioides*.<sup>86</sup>

La observación de una esférula madura de *C. immitis* con endosporas es patognomónica de infección.<sup>43</sup> Sin embargo, las formas de micelio también se pueden observar en los especímenes tomados de la periferia de las cavitaciones o de la piel; sin esférulas, aunque éstas no proporcionan la identidad del hongo, pues pueden confundirse con otros hongos. Las endosporas también se pueden confundir con levaduras de *Histoplasma*, *Candida* o *Criptococo*. Las esférulas pequeñas no maduras que se aíslan pueden confundirse con las formas de crecimiento de levaduras de *Blastomyces*.<sup>86,87</sup>

Muñoz-Hernández y colaboradores describieron por primera vez el diagnóstico microbiológico de pacientes mexicanos con coccidioidomycosis pulmonar, en quienes las hifas fueron frecuentes (15 de 26 pacientes).<sup>88</sup>

La exploración microscópica del esputo es positiva en 10% de casos.<sup>8</sup> Si se sospecha la infección pulmonar y no se puede obtener el esputo, se requiere un procedimiento invasor, tal como broncoscopia con lavado y cepillado bronquial o aspiración con aguja fina.<sup>43</sup> La broncoscopia aumenta de manera importante la sensibilidad, sobre todo si hay una lesión en las vías aéreas o en el parénquima, de donde se tomará una biopsia.<sup>89</sup> Otra opción es un lavado broncoalveolar para encontrar al hongo en una citología.<sup>90,91</sup>

En los pacientes con VIH los cultivos de esputo y de lavado broncoalveolar frecuentemente son negativos, y se hace necesaria una biopsia pulmonar.<sup>43</sup>

Si hay lesiones cutáneas se debe tomar una biopsia, prueba fácil y rápida, que casi siempre da resultados positivos. Todas las muestras tomadas de tejidos blandos se deben teñir con reactivos de plata por su alta especificidad para hongos.<sup>8</sup>

La exploración directa de especímenes es más rápida que el cultivo de *C. immitis*, pero no es tan sensible.<sup>92</sup> Por lo tanto, ambos procedimientos se deben solicitar rutinariamente al laboratorio.

## CULTIVO

*Coccidioides* spp se desarrolla en la mayor parte de los medios de cultivo (agar Sabouraud, agar con cicloheximida) y medios bacterianos (agar sangre y chocolate hasta el medio selectivo de extracto de levadura usado para *Legionella*).<sup>87</sup> El crecimiento ocurre generalmente en cuatro o cinco días en la mayor parte de los medios. Las colonias jóvenes (dos a tres días después del crecimiento) no tienen artroconidias. Las colonias son generalmente blancas “polvorosas” pero pueden tener distintos colores, especialmente al envejecer. La producción de artroconidias ocurre mientras crece la colonia. Para confirmar el aislamiento de *Coccidioides* spp en un cultivo, se recomienda realizar una sonda genética género-específica molecular (Sonda GENPROBE, San Diego, CA), que reconoce ambas especies pero no las distingue. Su diferenciación es innecesaria, ya que no difieren en su comportamiento clínico y responden de igual manera al tratamiento. Esto pudiera cambiar entre más se conozca sobre las dos especies. La vía respiratoria proporciona el porcentaje más alto de aislamiento en el cultivo de *Coccidioides* spp. En la publicación de Sussland y su equipo se obtuvo un índice total de aislamiento de 3.2% de todos los especímenes de cultivo de hongos ( $n = 55.788$ ) en un periodo de seis años; de las muestras de vías respiratorias aislaron 8.3% ( $n = 10.372$ ). En el hemocultivo fue de 0.4% ( $n = 5.026$ ) y para urocultivos de 0.6% ( $n = 649$ ). Del sistema nervioso central el porcentaje de aislamiento también fue bajo (0.9%). El método estándar para el diagnóstico de coccidioidomycosis del sistema nervioso central sigue siendo el serológico más que el cultivo. No hay estándar para la prueba *in vitro* de la sensibilidad de *Coccidioides* spp a fármacos. En algunos modelos animales, la prueba de antibiograma no correlaciona con resultados terapéuticos,<sup>93</sup> de modo que la prueba rutinaria de sensibilidad farmacológica de *Coccidioides* spp no tiene utilidad.

Los cultivos maduros son muy infecciosos y deben ser manejados solamente por personal experimentado en los laboratorios con el equipo de seguridad apropiado.<sup>94</sup> *C. immitis* no siempre puede identificarse en su forma de micelio. En el pasado, esto se hacía inoculando ratones o usando procedimientos especiales *in vitro* para producir esférulas,<sup>95,96</sup> proceso llamado “endosporulación”, o extrayendo micelios y tiñéndolos con timerosal (mertiolate) para mostrar un antígeno específico<sup>97,98</sup> que indica la presencia del hongo por un cambio del color. Desafortunadamente,

esta estrategia no es suficientemente específica y su uso es incierto.<sup>99</sup> Las sondas específicas de ADN aplicadas al cultivo son obsoletas.<sup>100,101</sup>

Los cultivos, de piel y de hueso, tienen una alta posibilidad de desarrollarse y deben solicitarse cuando el diagnóstico está en duda o cuando los especímenes quirúrgicos estén disponibles.<sup>19</sup>

Para el diagnóstico de las formas pulmonares graves acompañadas de enfermedad hepatoesplénica se ha comprobado la utilidad de los hemocultivos, con la técnica de lisis-centrifugación.<sup>70, 71</sup>

## SEGURIDAD

A pesar del valor diagnóstico de cultivar el hongo, existe un riesgo para el personal del laboratorio porque la fase de micelio es altamente infecciosa.<sup>101,102</sup> Por esta razón, si se observa un micelio en un cultivo, la caja de Petri o el envase no debe abrirse salvo que sea dentro de un gabinete biológico de contención y por personal experimentado.

**Proceso de aislamiento.** Ambas especies de *Coccidioides* se consideran agentes selectos del bioterrorismo, y los laboratorios que los aíslan deben seguir normas muy estrictas de procedimientos.<sup>103,104</sup>

La notificación del diagnóstico posible de coccidioidomicosis se debe notificar al personal del laboratorio para prevenir la exposición accidental que conduce a la infección de los técnicos. Las sondas ADN-específicas, aún no disponibles en todos los países,<sup>101</sup> son el método de elección.

El riesgo de inhalar artroconidias en el laboratorio clínico es alto. Las características de seguridad para el laboratorio de micología deben incluir presión negativa de aire en el área de trabajo, Bioseguridad nivel 2, la presencia de un gabinete biológico seguridad clase II, y los procedimientos y las precauciones estándares. Algunos sugieren un nivel 3 de Bioseguridad. Estos cuidados se deben tomar con cualquier muestra rutinaria de laboratorio, puesto que también se aíslan casos no sospechados de *Coccidioides*, que crecen bien prácticamente en todos los medios de cultivo.<sup>79</sup>

## SEROLOGÍA

En los últimos 50 años, la detección de los anticuerpos anticoccidiales ha sido importante para establecer el

diagnóstico de coccidioidomicosis.<sup>105,109</sup> Las pruebas serológicas deben realizarse, de ser posible, en laboratorios experimentados; por eso recomendamos confiar el resultado de pruebas serológicas solamente de laboratorios que realizan estas pruebas con regularidad.

La sincronización y la magnitud de la respuesta del anticuerpo se relacionan directamente con la integridad del sistema inmunitario del paciente y con la presentación clínica de la infección.

La IgM (diagnosticada con prueba de precipitinas) llega a ser medible desde la primera (50% de casos) hasta la tercera semana (90% de casos) del inicio. La IgG (medible por fijación de complemento) llega a ser medible algunas veces desde la segunda y la tercera semanas del inicio o más adelante (hasta varios meses). La IgG puede permanecer por meses, y su título se relaciona generalmente con el grado de la infección. Los estudios serológicos se pueden alterar en pacientes con afección en su respuesta inmunitaria, por ejemplo, pacientes con VIH o postrasplantados.<sup>79</sup>

La prueba inmunoanálisis enzimático (IAE) apareció en 1992.<sup>110</sup> Es altamente sensible, pero de especificidad baja. Se emplea sólo como prueba de investigación. Si la IAE es positiva debe confirmarse por otra prueba serológica, como la fijación de complemento (FC) o inmunodifusión (IMDF). La FC es difícil de interpretar si no se tiene experiencia clínica de varias décadas. Los estudios por inmunoanálisis enzimático (IAE), para la detección de IgM y de IgG, están disponibles en nuestro país. Un resultado negativo de IAE no tiene que ser confirmado por cualquiera de los otros métodos.<sup>79</sup>

Los métodos de inmunodifusión (IMDF) también están disponibles para la detección de IgM y de IgG, pero requieren periodos más largos de incubación (hasta cuatro días) para eliminar falsos negativos.<sup>79</sup>

Las pruebas de inmunodifusión normalmente son cualitativas, pero se pueden alterar para cuantificar títulos. Esto puede ser útil en las muestras de fijación de complemento (FC) que resulten negativas. Los estudios cuantitativos de FC para IgG se utilizan sobre todo para supervisar la actividad y el pronóstico de la coccidioidomicosis.

Los títulos FC > 1:32 sugieren actividad aumentada y posible diseminación. Debido a su sensibilidad disminuida, la prueba de fijación de complemento no debe utilizarse como único método de diagnóstico de coccidioidomicosis. Esta prueba sólo es útil para el diagnóstico en la enferme-



dad meníngea. Los líquidos pleurales y sinovial se pueden someter a FC, pero su eficacia de diagnóstico es discutible. Se pueden obtener diversos valores de FC según el laboratorio, método y reactivos utilizados; por eso los resultados se deben interpretar con cautela y solamente en el contexto del cuadro clínico en conjunto. Para medir la actividad de la infección, se deben medir anticuerpos en sueros recogidos secuencialmente en un periodo determinado (es decir, el más reciente comparado con uno anterior). También puede haber discrepancias significativas entre inmunoanálisis enzimático (IAE), inmunodifusión (IMDF) y fijación de complemento (FC), especialmente entre los resultados de las dos primeras para IgM.<sup>79</sup>

En un análisis retrospectivo de las pruebas de IAE, de IMDF, y de los FC en pacientes con cultivos positivos, durante la fase aguda de la enfermedad, se halló una sensibilidad total de la prueba solamente en 82%. Por lo tanto, podemos decir que los serológicos negativos no excluyen el diagnóstico de coccidioidomycosis, sobre todo en fases tempranas de la enfermedad. Individualmente, los estudios demostraron sensibilidades de 83% para IAE, 71% para IMDF, y de 56% para FC.<sup>111</sup>

Al inicio de la enfermedad la prueba puede ser falsa negativa;<sup>112</sup> las falsas positivas pueden ocurrir, lo que requiere una prueba adicional y causa incomodidad al paciente.<sup>113</sup>

La serología es de gran utilidad para el diagnóstico. En esta área los estudios de Toriello y colaboradores probaron dos tipos de coccidioidinas (antígenos crudo y purificado). Concluyeron que los antígenos crudos (principalmente moléculas glucoproteicas) muestran buena reactividad en pruebas de precipitación e intradérmicas, mientras que los antígenos purificados (complejo polisacárido-proteína desproteinizado) exhiben mayor grado de especificidad, por lo que su uso debe restringirse a pruebas de alta sensibilidad como ELISA y reacción de fijación del complemento.<sup>114</sup>

La prueba para la coccidioidomycosis en pacientes VIH + ocurre a menudo cuando los resultados específicos no son constantes; esto puede contribuir a los altos porcentajes de falsos positivos IAE. La prueba en estos pacientes debe realizarse a pesar de la posibilidad de resultados positivos falsos, puesto que esta población tiene riesgo elevado de sufrir la enfermedad, como se ve por muchos casos publicados.<sup>21,115-116</sup> No hay que olvidar que debemos tener precaución al interpretar la positividad aislada de IgM.

Los títulos IgG en líquido cefalorraquídeo se pueden utilizar para vigilar la evolución de la enfermedad meníngea.<sup>73</sup> Las lesiones de parameninges pueden dar lugar a anticuerpos LCR, provocando potencialmente confusión de diagnóstico.

La conclusión sobre la serología en la coccidioidomycosis es que por sí sola no es suficiente; que es de vital importancia conocer qué pruebas se realizan en nuestro laboratorio, y qué experiencia tiene al respecto, pues una prueba positiva no siempre indica que exista la enfermedad y una negativa no descarta que la haya.

### PRUEBA CUTÁNEA

La inmunidad celular es la protección del huésped, por lo que las reacciones cutáneas de sensibilidad celular al antígeno específico (esferulina o coccidioidina) son el apoyo principal en estudios de vigilancia epidemiológica de coccidioidomycosis.

Los pacientes con eritema nodoso por *C. immitis* pueden tener reacciones severas a las pruebas cutáneas, por lo que la prueba debe ser con dilución del reactivo estándar. La anergia es común en la forma progresiva de la enfermedad y las pruebas de la piel se pueden utilizar para vigilar su curso. Las pruebas cutáneas no interfieren con las pruebas serológicas, pero su utilidad en el diagnóstico es limitado si existe anergia y porque una prueba positiva indica una infección anterior de duración incierta.<sup>43</sup>

En caso de no disponer de la prueba de ag. cutánea, deben hacerse pruebas serológicas,<sup>111</sup> como inmunoglobulinas, que aparecen tempranamente aunque de manera transitoria (IgM).

### ESTUDIO MOLECULAR

Para el diagnóstico etiológico, los estudios en Estados Unidos sugieren que la especie causante de coccidioidomycosis en nuestro país es preferentemente *Coccidioides posadasii*.<sup>2</sup>

Aunque no se dispone de sondas moleculares directas actualmente, otras pruebas se han introducido de la amplificación del ADN para la detección directa de *Coccidioides* spp en especímenes. Las pruebas de la amplificación de ADN que usan PCR han sido descritas por un número de laboratorios no comerciales y son sensibles y específicas.

Se cuestiona aún la disponibilidad y el papel completo de la PCR en el diagnóstico de coccidioidomicosis, lo cual debe seguirse investigando. Es probable que la PCR en tiempo real y la PCR basados en repetición de secuencia sean métodos de diagnóstico importantes en el futuro.<sup>79</sup>

## TRATAMIENTO

La mayoría de los casos de coccidioidomicosis no requiere tratamiento.<sup>8</sup> Su presentación clínica tiene un amplio espectro, desde el alivio espontáneo hasta la sepsis por diseminación,<sup>117</sup> generalmente fatal, incluso cuando se da tratamiento antimicótico. Esto constituye un reto terapéutico. Actualmente cada vez son más frecuentes las formas diseminadas con sepsis severa, por el creciente número de pacientes con VIH-SIDA en zonas endémicas.

El tratamiento ha cambiado muy poco en años, debido al escaso desarrollo de agentes antifúngicos, a sus efectos adversos y la falta de otros menos tóxicos.

En la práctica se tiene que enfrentar el dilema de si el tratamiento es necesario o no. El primer paso es conocer el grado de ataque de la enfermedad y estimar el pronóstico. Antes de establecer un plan de tratamiento, es necesario saber varios hechos importantes: el sitio de la infección, su localización, el tamaño y número de lesiones, así como la posibilidad de afección a órganos o partes blandas.<sup>8</sup>

El tratamiento de la coccidioidomicosis se puede abordar de dos maneras: desde el punto de vista farmacológico o desde el punto de vista clínico.

### Tratamiento desde el punto de vista Farmacológico

#### **Amfotericina B**

Este fármaco se reserva para los casos con enfermedad severa, mujeres embarazadas, y personas en las que ha fallado al tratamiento con azoles. El uso de la amfotericina B en la coccidioidomicosis se ha limitado a unos cuantos estudios con pocos pacientes.<sup>118</sup>

La nefrotoxicidad de la amfotericina puede reducirse al mínimo usando preparaciones liposómicas, particularmente justificadas en pacientes con cualquier grado de deterioro de la función renal, sobre todo en pacientes con diabetes mellitus. La amfotericina liposomal,<sup>119</sup> a pesar de su ventaja teórica de menor toxicidad, su elevado costo en nuestro medio restringe su uso.

La amfotericina B fue por muchos años la base del tratamiento estándar de la coccidioidomicosis.<sup>118</sup> Ahora,

su prescripción es limitada. Sigue siendo el fármaco de primera línea en pacientes con SIRA o con sepsis; en inmunosuprimidos, o en embarazadas. Al iniciar el tratamiento con amfotericina B es importante dar una dosis de prueba con 5 mg y aumentarla a 50 mg/día en un plazo de tres a cuatro días. Aunque puede administrarse hasta 1 mg/kg/día, dosis mayores de 50 mg/día suelen causar disfunción renal. Las ventajas de dosis más altas no siempre han sido evidentes. Las reacciones adversas suelen ser escalofríos y fiebre. La amfotericina B, con o sin los lípidos, se puede dar diariamente, cada dos días, o tres veces a la semana dependiendo de la gravedad de la enfermedad.

Siempre hay que vigilar alteraciones hidroelectrolíticas, como concentraciones séricas de potasio, magnesio, y líquidos porque incluso pequeñas cantidades pueden tener efectos nocivos sobre la función renal.<sup>8</sup>

Si la enfermedad progresa rápidamente se justifica la administración de amfotericina B<sup>117</sup> y en combinación con algún azol.<sup>120</sup>

#### **Azoles**

El primer azol oral eficaz en el tratamiento de la coccidioidomicosis fue el ketoconazol.<sup>121</sup> Aunque es eficaz, su actividad contra *Coccidioides* es modesta y la dosis frecuentemente no puede aumentarse a más de 400 mg/día debido a su toxicidad gastrointestinal. Los triazoles, el fluconazol e itraconazol, son por mucho más efectivos.<sup>122,123</sup>

El *Mycosis Study Group* supervisó un estudio comparativo doble ciego durante 12 meses con fluconazol vs itraconazol 400 mg/día para el tratamiento de la coccidioidomicosis pulmonar crónica y la diseminada no meníngea.<sup>124</sup> El 57% de los pacientes respondió al fluconazol y 72% al itraconazol [diferencia, 15% (IC, 0.003-30%),  $p = 0.05$ ]. Las recaídas después de suspender el tratamiento no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos (28% fluconazol y 18% itraconazol). Ambos fármacos fueron bien tolerados. El itraconazol produjo mejores resultados en pacientes con enfermedad esquelética. Si el paciente no tiene un cuadro severo de infección o si es una embarazada, la recomendación es comenzar con fluconazol o itraconazol 400 mg/día y vigilar estrechamente al paciente. Si no hay respuesta puede aumentarse la dosis del itraconazol a 600 mg/día; sin embargo, la del fluconazol, hasta 2,000 mg/día si es necesario. En un estudio similar con fluconazol,<sup>122</sup> se obtuvo una respuesta satisfactoria en 67% de los casos; sin

embargo, el 37% de los pacientes tuvo recaída después de suspender el tratamiento.

El fluconazol es particularmente útil en pacientes muy sintomáticos o en quienes persisten cultivos positivos de las lesiones. En éstos se recomienda aumentar la dosis en 200 a 400 mg/día hasta controlar los síntomas. En quienes desarrollen nuevas lesiones, hay que aumentar la dosis más rápidamente, de 400 a 600 mg/d.<sup>8</sup>

El fluconazol es la alternativa más utilizada. Las dosis diarias eficaces son del orden de 800 mg/día; deben ser administradas por lapsos prolongados y se considera que sus efectos tóxicos son inferiores a los producidos por la amfotericina B.<sup>72,125</sup>

### Nuevos agentes

Recientemente con el voriconazol y el posaconazol se intenta probar en ensayos clínicos una mejoría en la respuesta al tratamiento de coccidioidomicosis.<sup>126</sup> En pacientes muy seleccionados, el voriconazol ha mostrado ventajas,<sup>127,128</sup> mientras que el posaconazol lo ha hecho en ensayos con pocos pacientes o con falta de respuesta a otros antifúngicos.<sup>117</sup> Hay experiencia muy limitada en el tratamiento de coccidioidomicosis con voriconazol.<sup>52</sup> No sería sorpresa que, por el hecho de ser azoles, se comportaran de la misma manera que los ya conocidos, sólo que con menos efectos adversos, mas tolerancia, mejor posología, pero con un costo más elevado.

La capsfungina, una equinocandina de reciente aparición en nuestro país, ha mostrado cierta eficacia en modelos murinos,<sup>117</sup> con una mejor correlación *in vitro/vivo*, utilizando una concentración mínima efectiva (CME) en lugar de una concentración mínima inhibitoria (CMI).<sup>129</sup> Los puntos finales CMI son determinados según los criterios convencionales M38-P del *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS), el cual no ha evaluado las equinocandinas. Por lo tanto, el uso del mismo método para determinar el punto final puede no ser válido para evaluar sensibilidad con estos fármacos, por lo que quizá deben establecerse nuevos criterios para esta clase de compuestos.<sup>130</sup>

Recientemente publicaciones internacionales reconocen que las equinocandinas tienen actividad demostrada para *Coccidioides* y otros hongos dimórficos *in vitro* y en animales, o actividad sinérgica con amfotericina B y los triazoles.<sup>131</sup>

Se han descrito casos de pacientes con coccidioidomicosis, tratados con caspofungina más azoles, con

buenos resultados: uno con neumonía progresiva por *Coccidioides* que no respondió a la amfotericina B<sup>132</sup> y un postrasplantado renal con coccidioidomicosis diseminada;<sup>133</sup> recibió asposfungina más un azol y tuvo resultados satisfactorios.

Esto abre una posibilidad de tratamiento, que sería lógica; pues durante años hemos estado atacando sólo una de las dos caras del hongo “dimórfico”, la forma parásita, creando inestabilidad osmótica en las membranas celulares de las esférulas y endosporas, a pesar de lo cual, los pacientes continúan teniendo recaídas. Por otro lado, las formas diseminadas siguen siendo mortales en el cerca del 100% de los casos con o sin tratamiento. Pudiera ser culpable de esta falta de respuesta la “otra cara” del hongo que hasta ahora no hemos atacado ¿es la forma saprófita del hongo, que tiene pared celular además de membrana celular, la que no hemos podido vencer? Es aquí donde los inhibidores de la 1-3- $\beta$ -glucano sintetasa pueden tener ese papel fundamental para cambiar la estadística fatal, disminuir los costos integrales de tratamiento, prevenir toxicidad y mejorar el pronóstico del paciente. En un futuro no muy lejano espero poder contribuir en próximas investigaciones a responder estas preguntas.

### Vacuna

Mucho se ha investigado, pero hasta hora no existe una vacuna útil para prevenir la enfermedad.<sup>81</sup>

### Otros

Un defecto en la inmunidad mediada por células favorece la progresión de la enfermedad, por lo que algunos investigadores pretenden estimular la inmunidad celular con inmunomoduladores sintéticos producidos por técnicas de ADN recombinante, lo cual puede ofrecer un futuro apoyo terapéutico en estos pacientes.<sup>43</sup>

### Tratamiento desde el punto de vista clínico

Los pacientes que desarrollan enfermedad limitada a los pulmones presentan un desafío terapéutico al tener que decidir quién realmente necesita tratamiento.

No hay evidencia que justifique dar tratamiento en las formas pulmonares primarias, cuando se conoce la etiología de *Coccidioides*, en vista de que la gran mayoría se alivia de manera espontánea. Algunos sugieren dar tratamiento en casos muy sintomáticos, o con factores de riesgo de diseminación, como los casos cada vez más frecuentes

de pacientes con VIH-SIDA, trasplantados, en tratamientos inmunosupresores, embarazo o posparto. Existen criterios de severidad entre los que están: pérdida de peso mayor del 10%, síntomas que duran más de dos meses, infiltrados pulmonares extensos, adenopatías hiliares o mediastinales, títulos de anticuerpos > 1:16 o anergia cutánea.<sup>81</sup>

El tratamiento temprano pudiera reducir la probabilidad de desarrollar la infección crónica o diseminada, y de esta manera disminuir los costos del tratamiento y la toxicidad del fármaco por largos periodos de tratamiento. Por ello se debe pensar en las ventajas de encontrar una opción terapéutica que disminuya la posibilidad de recaída y mejore la supervivencia de los pacientes con sepsis por coccidioidomicosis.

La gran mayoría de los clínicos utiliza los azoles para tratar las formas agudas de coccidioidomicosis pulmonar, durante tres a seis meses; reservan la amfotericina B para los casos con insuficiencia respiratoria severa o rápidamente progresiva, así como en caso de embarazo, ya que los azoles son teratogénicos.<sup>81</sup>

Desafortunadamente no hay ensayos clínicos para dirigir al clínico en el tratamiento de la neumonía aguda por *Coccidioides*.

El tratamiento de la coccidioidomicosis pulmonar crónica dura de 12 a 18 meses; sin embargo, el paciente debe ser vigilado otros 6 a 12 meses para detectar recaídas. Los pacientes con secuelas, como cavitación, nódulo o masa persistente, fibrosis, estenosis bronquial, bronquiectasia, o enfermedad pleural crónica, son un grupo especial, propenso a recaídas.<sup>8</sup>

En los pacientes que desarrollan formas progresivas, los que llegan a la diseminación o en quienes el problema es extrapulmonar, se recomienda el tratamiento con azoles durante 18 a 24 meses.<sup>117</sup>

Los pacientes con neumonía que muestra patrón radiológico de distribución difusa (miliar) tienen gran posibilidad de diseminación; el tratamiento que conviene es iniciar con amfotericina B y cuando comienza la convalecencia, reemplazarla por azoles, hasta completar por lo menos un año de tratamiento.

En general, entre más rápidamente progresiva sea la infección, más se sugiere por los expertos la amfotericina B como tratamiento inicial; por el contrario, la recomendación inicial para las formas subagudas o crónicas suele ser un azol.<sup>117</sup>

En el caso de meningitis por *Coccidioides* ssp, el fluconazol es el fármaco de elección, a la dosis de 400 mg/día,

pero puede incrementarse hasta 800 a 1,000 mg/día si no hay respuesta. El itraconazol a dosis de 400 a 600 mg/día tiene eficacia similar.<sup>134</sup> La de amfotericina B intratecal 0.01 a 1.5 mg es otra opción, ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica. Cuando se administra por la vena puede combinarse con un azol por vía oral. Si se complica con hidrocefalia será necesario colocar una válvula de derivación.<sup>118</sup> La meningitis requiere tratamiento de por vida, pues al suspender el tratamiento siempre hay recaída clínica con mayor deterioro neurológico.<sup>135</sup>

El paciente debe ser vigilado clínicamente en forma regular y además con estudios serológicos y radiológico, para confirmar resoluciones o progresión de la enfermedad.

Casi 60% de los pacientes con meningitis muere al cabo de los dos años a pesar de los tratamientos. Debido a que las recidivas son comunes, después de haber alcanzado la remisión clínica, se indica profilaxis secundaria con fluconazol o itraconazol, a dosis de 200 mg/día.<sup>70,71</sup>

La experiencia con trasplantados sugiere que el tratamiento antifúngico debe administrarse a pacientes con antecedentes de coccidioidomicosis, tengan infección activa o no.<sup>136</sup>

El riesgo de desarrollar coccidioidomicosis en pacientes trasplantados en áreas endémicas es del 4 al 9%, la mayoría en el primer año después del trasplante. Además suele presentarse la forma diseminada y con consecuencias fatales. La profilaxis suele recomendarse con fluconazol.<sup>137</sup>

Los pacientes con VIH tienen riesgo elevado de diseminación y un mal resultado del tratamiento cuando la cuenta de la células CD4 es inferior a 250/mL. En áreas endémicas, la profilaxis contra *Coccidioides* en estos pacientes no parece ser útil.<sup>138</sup> Aún así, la recomendación es iniciar profilaxis en pacientes con cuentas de CD4 menores a 250, y suspender cuando se normalice la cuenta. Se exceptúan los casos de meningitis, que deben recibir tratamiento de por vida. Antes que hubiera los antirretrovirales altamente eficaces (*highly active antiretroviral therapy*, HAART) los pacientes de zonas endémicas de Estados Unidos, fallecían por coccidioidomicosis. En la actualidad los HAART han disminuido notoriamente la mortalidad.<sup>81</sup>

Las infecciones adquiridas durante el embarazo son muy agresivas. El riesgo de enfermedad diseminada y de mortalidad materna y fetal o neonatal es elevado.<sup>139</sup> En este caso puede optarse la terminación temprana del



embarazo. Antes de esto el uso de amfotericina B parece ser el mejor fármaco para el feto; se le puede combinar con azoles incluso si la activación de la coccidioidomycosis ocurre después del tercer mes, pues parece haber pasado el riesgo de teratogenicidad (NYAC). Los neonatos que adquieren *C. immitis* tienen un porcentaje muy alto de mortalidad.<sup>43</sup>

Una vez establecido el tratamiento inicial y el paciente tiene buena respuesta, las visitas se pueden espaciar de 6 a 12 semanas. El estado clínico, los efectos colaterales y la respuesta al tratamiento deben ser evaluados frecuentemente. Las pruebas de control incluyen biometría hemática completa, electrolitos, pruebas de función hepática, y anticuerpos por fijación de complemento (FC) contra *Coccidioides*. Las radiografías se toman con menos frecuencia. Si el paciente tiene coccidioidomycosis pulmonar primaria y ha respondido bien; si desaparecieron todos los síntomas y lesiones, y si los títulos de FC son muy bajos, el tratamiento puede continuarse por un breve periodo de tres meses.

Independientemente de la duración del tratamiento o el agente usado, la recaída ocurre hasta en 30% de casos. Por ello, el paciente debe ser vigilado muy cuidadosamente. Por lo general, los títulos de los FC cada 6 a 12 semanas permitirán identificar el momento en que se deba reiniciar el tratamiento.<sup>8</sup>

En nuestro país, se desconoce la proporción de pacientes que han respondido favorablemente a los tratamientos, así como a qué antifúngico se presenta la mayor resistencia. Para los pacientes con complicaciones graves de la enfermedad (generalmente inmunocomprometidos) el tratamiento es muy costoso y se complica cuando los medicamentos de que se dispone no son los adecuados.<sup>140</sup>

## CIRUGÍA EN LA COCCIDIOIDOMICOSIS

La resección pulmonar está indicada en casos de hemoptisis severa o de cavidades que se rompen o que aumentan de tamaño durante el tratamiento; también se indica en los empiemas, fístulas broncopleurales persistentes, o en pulmones con enfermedad restrictiva-fibrosa severa por enfermedad residual. Otras indicaciones para cirugía son discutibles. El riesgo de enfermedad pulmonar crónica después del tratamiento quirúrgico se debe tener en cuenta, pues los riesgos de complicaciones y recaídas son frecuentes después de la resección.

En pacientes con enfermedad músculo-esquelética, se deben liberar las compresiones radiculares y drenar abscesos de partes blandas. La inmovilización de un miembro infectado es también útil. Otros podrían requerir sinovectomía, artrodesis, o por excepción, la amputación.<sup>43</sup>

Algunos casos requerirán debridación quirúrgica y drenaje de abscesos o aseos quirúrgicos de lesiones destructivas, así como liberación de compresiones óseas o discales, estabilización de vértebras, o liberación de órganos comprimidos, por ejemplo corazón en caso de taponamiento.<sup>117</sup>

## Agradecimiento

Al Dr. Rafael Laniado Laborín, Neumólogo del Hospital General de Tijuana, BC, experto en coccidioidomycosis, por el apoyo brindado, y por concedernos el honor de revisar nuestro trabajo, emitiendo valiosas recomendaciones.

## REFERENCIAS

- Harrison WR, Merbs CF, Lathers CR. Evidence of coccidioidomycosis in the skeleton of an ancient Arizona Indian. *J Infect Dis* 1991;164:436-7.
- Fisher MC, Koenig GL, White TJ, Tay JW. Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. previously recognized as the non-California population of *Coccidioides immitis*. *Mycologia* 2002;94:73-84.
- Baptista R, Riquelme M. La coccidioidomycosis, una enfermedad letal que se estudia en CICESE. *Gaceta Electrónica del Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada (CICESE), Universidad Autónoma de Baja California (UABC)*. 2006;1(110). Dirección URL: <<http://gaceta.cicese.mx>>
- González-Ochoa A. La coccidioidomycosis en México. *Rev Invest Salud Publ Mex* 1966;26:245-62.
- Dirección de Estadística. Anuarios estadísticos de 1989 a 1994. Secretaría de Salubridad y Asistencia de México. Castañón-Olivares LR, Aroch-Calderón A. *Periódico Mural, Epidemiología de la coccidioidomycosis en México, Fac Med UNAM*. 2006;3:15. Dirección URL: <<http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/periodico/epide/index.html>>
- Cano MA. Coccidioidomycosis diseminada con afección de nódulos linfáticos: experiencia en HIES (1983-2004). *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2005;23(1):10-14.
- Posadas A. Un nuevo caso de micosis fungoidea con psorospermias. *Anal Circulo Med Argent* 1982;15:585-6.
- Catanzaro A. Coccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2004;25:123-8.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC). Coccidioidomycosis in workers at an archeologic site-Dinosaur National Monument, Utah, June-July 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:1005-8.

10. Crum N, Lamb C, Utz G, Amundson D, Wallace M. Coccidioidomycosis outbreak among United States Navy SEALs training in a *Coccidioides immitis* endemic area Coalanga, California. *J Infect Dis* 2002;186:865-8.
11. Busowski JD, Safdar A. Treatment for coccidioidomycosis in pregnancy? *Postgrad Med* 2001;109:76-77.
12. Ampel NM, Wieden MA, Galgiani JN. Coccidioidomycosis: clinical update. *Rev Infect Dis* 1989;11:897-911.
13. Caldwell JW, Arsura EL, Kilgore WB, Garcia AL, Reddy V, Johnson RH. Coccidioidomycosis in pregnancy during an epidemic in California. *Obstet Gynecol* 2000;95:236-9.
14. Cairns L, Blythe D, Kao A, Pappagianis D, Kaufman L, et al. Outbreak of coccidioidomycosis in Washington state residents returning from Mexico. *Clin Infect Dis* 2000;30:61-64.
15. Pappagianis D. Marked increase in cases of coccidioidomycosis in California: 1991, 1992, and 1993. *Clin Infect Dis* 1994;19(Suppl 1):S14-S18.
16. Wanke B, Lazera M, Monteiro PC, Lima FC, Leal MJ, et al. Investigation of an outbreak of endemic coccidioidomycosis in Brazil's northeastern state of Piauí with a review of the occurrence and distribution of *Coccidioides immitis* in three other Brazilian states. *Mycopathologia* 1999;148:57-67.
17. Kirkland TN, Fierer J. Coccidioidomycosis: a reemerging infectious disease. *Emerg Infect Dis* 1996;2:192-9.
18. Einstein HE, Johnson RH. Coccidioidomycosis: new aspects of epidemiology and therapy. *Clin Infect Dis* 1993;16:349-54.
19. Crum NF, Lederman ER, Stafford CM, Parrish JS, Wallace MR. Coccidioidomycosis: a descriptive survey of a reemerging disease. Clinical characteristics and current controversies. *Medicine* 2004;83:149-75.
20. Ampel NM, Ryan KJ, Carry PJ, Wieden MA, Schifman RB. Fungemia due to *Coccidioides immitis*. An analysis of 16 episodes in 15 patients and a review of the literature. *Medicine* 1986;65:312-21.
21. Ampel NM, Dols CL, Galgiani JN. Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection: results of a prospective study in a coccidioidal endemic area. *Am J Med* 1993;94:235-40.
22. Jones JL, Fleming PL, Ciesielski CA, Hu DJ, Kaplan JE, Ward JW. Coccidioidomycosis among persons with AIDS in the United States. *J Infect Dis* 1995;171:961-6.
23. Logan JL, Blair JE, Galgiani JN. Coccidioidomycosis complicating solid organ transplantation. *Semin Respir Infect* 2001;16:251-6.
24. Abbott KC, Hypolite I, Tveit DJ, Hsieh P, Cruess D, Agodoa LY. Hospitalizations for fungal infections after initiation of chronic dialysis in the United States. *Nephron* 2001;89:426-32.
25. Ampel NM. Coccidioidomycosis in persons infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis* 2005;41:1174-8.
26. Galgiani JN, Isenberg RA, Stevens DA. Chemotaxigenic activity of extracts from the mycelial and spherule phases of *Coccidioides immitis* for human polymorphonuclear leukocytes. *Infect Immun* 1978;21:862-5.
27. Galgiani JN, Yam P, Petz LD, Williams PL, Stevens DA. Complement activation by *Coccidioides immitis*: in vitro and clinical studies. *Infect Immun* 1980;28:944-9.
28. Frey CL, Drutz DJ. Influence of fungal surface components on the interaction of *Coccidioides immitis* with polymorphonuclear neutrophils. *J Infect Dis* 1986;153:933-43.
29. Galgiani JN. Inhibition of different phases of *Coccidioides immitis* by human neutrophils or hydrogen peroxide. *J Infect Dis* 1986;153(2):217-22.
30. Beaman L, Benjamini E, Pappagianis D. Activation of macrophages by lymphokines: enhancement of phagosome-lysosome fusion and killing of *Coccidioides immitis*. *Infect Immun* 1983;39:1201-7.
31. Ampel NM, Galgiani JN. Interaction of human peripheral blood mononuclear cells with *Coccidioides immitis* arthroconidia. *Cell Immunol* 1991;133(1):253-62.
32. Hung CY, Seshan KR, Yu JJ, Schaller R, Xue J, et al. A metalloproteinase of *Coccidioides posadasii* contributes to evasion of host detection. *Infect Immun* 2005;73(10):6689-703.
33. Mirbod-Donovan F, Schaller R, Hung CY, Xue J, Reichard U, Cole GT. Urease produced by *Coccidioides posadasii* contributes to the virulence of this respiratory pathogen. *Infect Immun* 2006;74:504-15.
34. Hung CY, Yu JJ, Seshan KR, Reichard U, Cole GT. A parasitic phase-specific adhesin of *Coccidioides immitis* contributes to the virulence of this respiratory fungal pathogen. *Infect Immun* 2002;70:3443-56.
35. Brummer E, Beaman L, Stevens DA. Killing of endospores, but not arthroconidia, of *Coccidioides immitis* by immunologically activated polymorphonuclear neutrophils. In: Einstein HE, Cantanzaro A, editors. Coccidioidomycosis: proceedings of the 4<sup>th</sup> International Conference on Coccidioidomycosis. Washington, DC: National Foundation for Infectious Diseases, 1985;pp:201-13.
36. Cox RA, Baker BS, Stevens DA. Specificity of immunoglobulin E in coccidioidomycosis and correlation with disease involvement. *Infect Immun* 1982;37:609-16.
37. Mosmann TR, Coffman RL. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989;7:145-73.
38. Johnson RH, Caldwell JW, Welch G, Einstein HE. The great coccidioidomycosis epidemic: clinical features. In: Coccidioidomycosis: Fifth International Conference, Washington, 1996.
39. Kerrick SS, Lundergan LL, Galgiani JN. Coccidioidomycosis at a university health service. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:100-2.
40. Werner SB, Pappagianis D, Heindl I, Mickel A. An epidemic of coccidioidomycosis among archeology students in northern California. *N Engl J Med* 1972;286:507-12.
41. Smith CE, Beard RR, Whiting EG, Rosenberger HG. Varieties of coccidioidal infection in relation to the epidemiology and control of the diseases. *Am J Public Health* 1946;36:1394-402.
42. Valdivia LD, Nix M, Wright E, Lindberg T, Fagan D, et al. Coccidioidomycosis as a common cause of community-acquired pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2006;12:958-62. (First published June 2006; <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no06/06-0028.htm>.)
43. Stevens DA. Coccidioidomycosis. *N Engl J Med* 1995;332:1077-82.
44. Sarosi GA, Parker JD, Doto IL, Tosh FE. Chronic pulmonary coccidioidomycosis. *N Engl J Med* 1970;283:325-9.
45. Castañeda GR, Laniado LR. Coexistencia de tuberculosis y coccidioidomycosis. Presentación de dos casos clínicos. *Rev Inst Nal Enf Resp* 2002;15:98-101.
46. Hurtado-Montalvo JA, Cerecer-Callu P, Esquer-Zamorano RA. Diagnóstico diferencial de coccidioidomycosis y tuberculosis en el niño. *Enf Infect y Microbiol* 1999;19:181-6.

47. Ampel N. Coccidioidomycosis. In: Sarosi GA, Davies SF, editors. Fungal diseases of the lung. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000;pp:59-77.
48. Ampel NM, Mosely DG, England B, Vertz PD, Komatsu K, et al. Coccidioidomycosis in Arizona: Increase in incidence from 1990 to 1995. *Clin Infect Dis* 1998;27:528-30.
49. Galgiani JN. Coccidioidomycosis. *West J Med* 1993;159:153-71.
50. Rodenbiker HT, Ganley JP, Galgiani JN, Axline SG. Prevalence of chorioretinal scars associated with coccidioidomycosis. *Arch Ophthalmol* 1981;99:71-75.
51. DeFelice R, Wieden MA, Galgiani JN. The incidence and implications of coccidioiduria. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:49-52.
52. Cortez KJ, Walsh TJ, Bennett JE. Successful treatment of coccidioidal meningitis with voriconazole. *Clin Infect Dis* 2003;36:1619-22.
53. Ampel NM. Coccidioidomycosis in persons infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis* 2005;41:1174-8.
54. Braddy CM, Heilman RL, Blair JE. Coccidioidomycosis after renal transplantation in an endemic area. *Am J Transplant* 2006;6:340-345.
55. Larsen RA, Jacobson JA, Morris AH, Benowitz BA. Acute respiratory failure caused by primary pulmonary coccidioidomycosis. Two case reports and a review of the literature. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:797-9.
56. Lopez AM, Williams PL, Ampel NM. Acute pulmonary coccidioidomycosis mimicking bacterial pneumonia and septic shock: A report of two cases. *Am J Med* 1993;95:236-9.
57. Arsur EL, Bellinghausen PL, Kilgore WB, Abraham JJ, Johnson RH. Septic shock in coccidioidomycosis. *Crit Care Med* 1998;26:62-65.
58. Scogins JT. Comparative study of time loss in coccidioidomycosis and other respiratory disease. In: Proceedings of a symposium on coccidioidomycosis. Public Health Service publication no. 575. Washington, DC: Public Health Service, 1947:132-5.
59. Cortner JW, Schwartzmann JR. Bone lesions in disseminated coccidioidomycosis. *Arizona Med* 1957;14:401-4.
60. Forbus WD, Bestebreurtje AM. coccidioidomycosis: A study of 95 cases of the disseminated type with special reference to the pathogenesis of the disease. *Mil Surgeon* 1946;99:653-71.
61. Bisla RS, Taber TH. Coccidioidomycosis of the bones and joints. *Clin Orthop* 1976;121:196-204.
62. Wesselius LJ, Brooks RJ, Gail EP. Vertebral coccidioidomycosis presenting as Pott's disease. *JAMA* 1977;238:1397-8.
63. Dalinka MK, Dinnenberg S, Greendyk WH, Hopkins R. Roentgenographic features of osseous coccidioidomycosis and differential diagnosis. *J Bone Joint Surg Am* 1971;53:1157-64.
64. Halpern AA, Rinsky LA, Fountain S, Nagel DA. Coccidioidomycosis of the spine: unusual roentgenographic presentation. *Clin Orthop* 1979;140:78-79.
65. Carter RA. Infectious granulomas of bone and joints, with special reference to coccidioidal granuloma. *Radiology* 1934;23:1-16.
66. Yozwiak ML, Lundergan LL, Kerrick SS, Galgiani JN. Symptoms and routine laboratory abnormalities associated with coccidioidomycosis. *West J Med* 1988;149:419-21.
67. Zeppa MA, Laorr A, Greenspan A, McGahan JP, Steinbach LS. Skeletal coccidioidomycosis: imaging findings in 19 patients. *Skeletal Radiol* 1996;25:337-43.
68. Quimby SR, Connolly SM, Winkelman R, Smilack JD. Clinicopathologic spectrum of specific cutaneous lesions of disseminated coccidioidomycosis. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:79-85.
69. Kim A, Parker SS. Coccidioidomycosis: case report and update on diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:743-7.
70. Perea S, Patterson TF. Endemic mycoses. In: Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA, editors. *Clinical Mycology*. Philadelphia: Elsevier Science, 2003;pp:352-69.
71. Pappagianis D. *Coccidioides immitis*. In: Ajello L, Hay RJ, editors. *Microbiology and microbial infections* (Vol 4), 9<sup>th</sup> ed. Nueva York: Oxford University Press, 2001;pp:357-72.
72. Ayala-Gaytán JJ, Condarco-Cortés BA, Pérez-Zuno JA, Moreno-Guevara P. El fluconazol en la coccidioidomycosis meníngea. *Rev Invest Clin* 1997;49:205-8.
73. Kelly PC. Coccidioidal meningitis. In: Stevens DA, editor. *Coccidioidomycosis: a text. Current topics in infectious disease*. New York: Plenum Medical Book, 1980;pp:163-93.
74. Bouza E, Dreyer JS, Hewitt WL, Meyer RD. Coccidioidal meningitis: an analysis of thirty-one cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1981;60:139-72.
75. Einstein HE, Holeman CW Jr, Sandidge LL, Holden DH. Coccidioidal meningitis: the use of amphotericin B in treatment. *Calif Med* 1961;94:339-43.
76. Aguilar JA, Summerson C, Granada MC, Jiménez C, De la Torre S. Pericarditis por coccidioidomycosis. Informe de un caso. *Arch Card Mex* 2001;71:313-8.
77. Olson EM, Duberg AC, Herron LD, Kissel P, Smilovitz D. Coccidioidal spondylitis: MR findings in 15 patients. *Am J Roentgenol* 1998;171:785-9.
78. Castañón OLR, Aroch CA, Bazán ME, Córdova ME. Coccidioidomycosis y su escaso conocimiento en nuestro país. *Rev Fac Med UNAM* 2004;4:145-8.
79. Saubolle MA, McKellar PP, Sussland D. Epidemiologic, clinical, and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. *J Clin Microbiol* 2007;45:26-30.
80. Warlick MA, Quan SF, Sobonya RE. Rapid diagnostic of pulmonary coccidioidomycosis. Cytologic v potassium hydroxide preparations. *Arch Intern Med* 1983;143:723-5.
81. Laniado-Laborín R. Coccidioidomycosis. Más que una enfermedad regional. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2006;19(4):301-8.
82. Buiuc D, Dobrescu A, Dobrescu G, Petrescu Z, Branitzeanu L. Further comment on the importance of microscopy in clinical microbiology. The argument for the diagnosis of the skin manifestations of histoplasmosis and coccidioidomycosis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 1990;94:393-6.
83. Campbell SC, Winter JA, Bjelland JC, Wieden M, Sobonya RE, Galgiani JN. Clinical Conference in Pulmonary Disease. Coccidioidomycosis. Clinical Conference in Pulmonary Disease from the Tucson V.A. Medical Center and the University of Arizona. *Chest* 1982;81:488-92.
84. Watts JC, Chandler FW, Mihalov ML, Kammeyer PL, Armin AR. Giant forms of *Blastomyces dermatitidis* in the pulmonary lesions of blastomycosis: Potential confusion with *Coccidioides immitis*. *Am J Clin Pathol* 1990;93:575-8.
85. Berman JJ, Yost BA. Coccidioidomycosis versus pollen (Letter). *South Med J* 1989;82:277.

86. Wieden MA, Saubolle MA. The histopathology of coccidioidomycosis. In: Einstein HE, Catanzaro A, editors. Coccidioidomycosis: proceedings of the 5<sup>th</sup> international conference. National Foundation for Infectious Diseases, Washington, 1996;pp:12-17.
87. Saubolle MA. Mycology and the clinical laboratory in the diagnosis of respiratory mycoses. In: Sarosi GA, Davies SF, editors. Fungal diseases of the lung. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000;pp:1-16.
88. Muñoz B, Castañón LR, Calderón I, Vázquez ME, Manjarrez ME. Parasitic micelial forms of *Coccidioides* species in Mexican patients. J Clin Microbiol 2004;42:1247-9.
89. DiTomasso JP, Ampel NM, Sobonya RE, Bloom JW. Bronchoscopic diagnosis of pulmonary coccidioidomycosis. Comparison of cytology, culture, and transbronchial biopsy. Diagn Microbiol Infect Dis 1994;18:83-87.
90. Wallace JM, Catanzaro A, Moser KM, Harrell JH. Flexible fiberoptic bronchoscopy for diagnosing pulmonary coccidioidomycosis. Am Rev Respir Dis 1981;123:286-90.
91. Chitkara YK. Evaluation of cultures of percutaneous core needle biopsy specimens in the diagnostic of pulmonary nodules. Am J Clin Pathol 1997;107:224-8.
92. DiTomasso JP, Ampel NM: Diagnosis of coccidioidomycosis during HIV infection: utility of cytology, culture, and transbronchial biopsy-Abstract No. PO-B09-1361. 9<sup>th</sup> International Conference on AIDS, Berlin, Germany. New York, NY, World Health Organization, 1993.
93. Odds FC, Van Gerven FV, Espinel-Ingroff A, Bartlett MS, Ghanoum MA, et al. Evaluation of possible correlations between antifungal susceptibilities and treatment outcomes in animal infection models. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:282-8.
94. Johnson JE, Perry JE, Fekety FR, Kadull PJ, Cluff LE. Laboratory acquired coccidioidomycosis: a report of 210 cases. Ann Intern Med 1964;60:941-56.
95. Sun SH, Huppert M, Vukovich KR. Rapid *in vitro* conversion and identification of *Coccidioides immitis*. J Clin Microbiol 1976;3:186-90.
96. Kaufman L. Laboratory methods for the diagnosis and confirmation of systemic mycoses. Clin Infect Dis 1992;14(Suppl 1):S23-S29.
97. Kaufman L, Standard P. Improved version of the exoantigen test for identification of *Coccidioides immitis* and *Histoplasma capsulatum* cultures. J Clin Microbiol 1978;8:42-45.
98. Huppert M, Sun SH, Rice EH. Specificity of exoantigens for identifying cultures of *Coccidioides immitis*. J Clin Microbiol 1978; 8:346-348
99. Standard P, Kaufman L: Evaluation of Leathers-Awasthi medium for identifying *Coccidioides immitis* isolates. J Clin Microbiol 1987;25:2428-9.
100. Beard JS, Benson PM, Skillman L. Rapid diagnostic of coccidioidomycosis with a DNA probe to ribosomal RNA. Arch Dermatol 1993;129:1589-93.
101. Stockman L, Clark KA, Hunt JM, Roberts GD. Evaluation of commercially available acridinium ester-labeled chemiluminescent DNA probes for culture identification of *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, and *Histoplasma capsulatum*. J Clin Microbiol 1993;31:845-50.
102. Pappagianis D. Coccidioidomycosis (San Joaquin or Valley Fever). In: DiSalvo A, editor. Occupational mycoses. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983;pp:13-28.
103. Centers for Disease Control (CDC): Coccidioidomycosis-United States 1991-1992. MMWR 1993;42:21-24.
104. Miller JM. The select agent rule and its impact on clinical laboratories. Clin Microbiol Newsl 2006;28:57-63.
105. Smith CE, Saito MT, Simons SA. Pattern of 39,500 serologic tests in coccidioidomycosis. JAMA 1956;160:546-52.
106. Smith CE, Whiting EG, Baker EE, Rosenberger HG, Beard RR, Saito MT. The use of coccidioidin. Am Rev Tuberc Pulmon Dis 1948;57:330-60.
107. Pappagianis D. Serology of coccidioidomycosis. In: Enstein, HE, Catanzaro A, editors. Coccidioidomycosis: proceedings of the 5<sup>th</sup> international conference. National Foundation for Infectious Diseases: Washington, 1996;pp:33-35.
108. Pappagianis D, Zimmer BL. Serology of coccidioidomycosis. Clin Microbiol Rev 1990;3:247-68.
109. Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. Clin Microbiol Rev 2002;15:465-84.
110. Gade W, Ledman DW, Wethington R, Yi A. Serological responses to various *Coccidioides* antigen preparations in a new enzyme immunoassay. J Clin Microbiol 1992;30:1907-12.
111. Pollage CP, Billedeaux E, Phansalkar A, Litwin M, Petti CA, Annual Meeting of the American Society of Microbiology, abstr. F-005.
112. Pappagianis D. Serologic studies in coccidioidomycosis. Semin Respir Infect 2001;16:242-50.
113. Dosanjh A, Theodore J, Pappagianis D. Probable false-positive coccidioid serologic results in patients with cystic fibrosis. Pediatr Transplant 1998;2:313-7.
114. Toriello C, Reyes-Montes R, Taylor ML. Producción de antígenos fúngicos autóctonos en el inmunodiagnóstico de micosis en México. Rev Invest Clin 1997;49:501-5.
115. Fish DG, Ampel NM, Galgiani JN, Dols CL, Kelly PC, et al. Coccidioidomycosis during human immunodeficiency virus infection. A review of 77 patients. Medicine (Baltimore) 1990;69:384-91.
116. Antoniskis D, Larsen RA, Akil B, Rarick MU, Leedom JM. Seronegative disseminated coccidioidomycosis in patients with HIV infection. AIDS 1990;4:691-3.
117. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. Coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 2005;41:1217-23.
118. Drutz DJ. Amphotericin B in the treatment of coccidioidomycosis. Drugs 1983;26:337-46.
119. Hiemenz JW, Walsh TJ. Lipid formulations of amphotericin B: recent progress and future directions. Clin Infect Dis 1996;22(Suppl 2):133-44.
120. Steinbach WJ, Stevens DA, Denning DW. Combination and sequential antifungal therapy for invasive aspergillosis: review of published *in vitro* and *in vivo* interactions and 6281 clinical cases from 1966 to 2001. Clin Infect Dis 2003;37(Suppl 3):188-224.
121. Galgiani JN, Stevens DA, Graybill JR, Dismukes WE, Cloud GA. Ketoconazole therapy of progressive coccidioidomycosis: comparison of 400 and 800 mg doses and observations at higher doses. Am J Med 1988;84(3 pt 2):603-10.
122. Catanzaro A, Galgiani JN, Levine BE, Sharkey-Mathis PK, Fierer J, et al. Fluconazole in the treatment of chronic pulmonary and nonmeningeal disseminated coccidioidomycosis. NIAID Mycoses Study Group. Am J Med 1995;98:249-56.
123. Graybill JR, Stevens DA, Galgiani JN, Dismukes WE, Cloud GA. Itraconazole treatment of coccidioidomycosis. NIAID



- Mycoses Study Group. Am J Med 1990;89:282-90.
124. Galgiani JN, Catanzaro A, Cloud GA, Johnson RH, Williams PL, et al. Comparison of oral fluconazole and itraconazole for progressive, nonmeningeal coccidioidomycosis: a randomized, double-blind trial. Mycoses Study Group. Ann Intern Med 2000;133:676-86.
  125. 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;30:658-61.
  126. Deresinski SC. Coccidioidomycosis: efficacy of new agents and future prospects. Curr Opin Infect Dis 2001;14:693-6.
  127. Prabhu RM, Bonnell M, Currier BL, Orenstein R. Successful treatment of disseminated nonmeningeal coccidioidomycosis with voriconazole. Clin Infect Dis 2004;39:e74-e77.
  128. Proia LA, Tenorio AR. Successful use of voriconazole for treatment of *Coccidioides meningitis*. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:2341.
  129. Gonzalez GM, Tijerina R, Najvar LK, Bocanegra R, Luther M, et al. Correlation between antifungal susceptibilities of *Coccidioides immitis in vitro* and antifungal treatment with caspofungin in a mouse model. Antimicrob Agents Chemother 2001;45:1854-9.
  130. Pastor J, Guarro J. Actividad *in vitro* de las equinocandinas ¿Cómo debe evaluarse? Rev Iberoam Micol 2005;22:133-40.
  131. Letscher-Bru V, Herbrecht R. Caspofungin: the first representative of a new antifungal class. J Antimicrob Chemother 2003;51:513-52.
  132. Park DW, Sohn JW, Cheong HJ, Kim WJ, Kim MJ, et al. Combination therapy of disseminated coccidioidomycosis with caspofungin and fluconazole. BMC Infect Dis 2006;15:26.
  133. Antony S. Use of the echinocandins (caspofungin) in the treatment of disseminated coccidioidomycosis in a renal transplant recipient. Clin Infect Dis 2004;39(6):879-80.
  134. Tucker RM, Denning DW, Dupont B, Stevens DA. Itraconazole therapy for chronic coccidioidal meningitis. Ann Intern Med 1990;112:108-12.
  135. Stevens DA. Adequacy of therapy for coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 1997; 25:1211-2.
  136. Hall KA, Copeland JG, Zukoski CF, Sethi GK, Galgiani JN. Markers of coccidioidomycosis before cardiac or renal transplantation and the risk of recurrent infection. Transplantation 1993;55:1422-4.
  137. Blair JE, Logan JL. Coccidioidomycosis in solid organ transplantation. Clin Infect Dis 2001;33:1536-44.
  138. Woods CW, McRill C, Plikaytis BD, Rosenstein NE, Mosley D, et al. Coccidioidomycosis in human immunodeficiency virus-infected persons in Arizona, 1994-1997: incidence, risk factors, and prevention. J Infect Dis 2000;181:1428-34.
  139. Peterson CM, Schuppert K, Kelly PC, Pappagianis D. Coccidioidomycosis and pregnancy. Obstet Gynecol Surv 1993;48:149-56.
  140. Laniado LR. Cost-benefit analysis of treating acute coccidioidal pneumonia with azole drugs. Proceedings of the forty fifth annual coccidioidomycosis study group meeting. March 31, 2001. University of Arizona. Tucson, Arizona.

**Boletín del Colegio de Medicina Interna de México, A.C.**

**Continúan las mejoras de la página web del CMIM, ampliando y actualizando la información contenida para beneficio de todos los socios.**

**Te invitamos a que la visites y si consideras necesario incorporar alguna sección, hazlo saber directamente a nuestra dirección**

**[www.cmim.org](http://www.cmim.org)**