

Infecciones micóticas sistémicas o profundas: coccidioidomicosis

Sistemic or Deep fungal infections: Coccidioidomycosis

Dr. Leonardo Sánchez-Saldaña¹, Jacqueline J. Cabanillas-Becerra².

SINONIMIA:

- Enfermedad de Posada
- Enfermedad de Wernicke
- Enfermedad de Posadas-Wernicke
- Fiebre del desierto
- Enfermedad del Valle de San Joaquín
- Granuloma coccidioidal
- Reumatismo del desierto.

DEFINICIÓN

La *coccidioidomycosis* es una micosis profunda causada por hongos dimorfos denominados *coccidioides immitis* y *coccidioides posadasii*. Se adquiere por inhalación de acroconidios, clínicamente puede presentar diversas manifestaciones, tales como coccidioidomicosis primaria pulmonar, coccidioidomicosis progresiva o diseminada a la piel, tejido celular subcutáneo, huesos, articulaciones, vísceras y sistema nervioso central; la infección es usualmente benigna, pero en pacientes con la inmunidad comprometida, es severa y fatal^{1,2}.

ASPECTOS HISTÓRICOS

La coccidioidomicosis fue descrita por primera vez en 1892 en un soldado argentino por *Posadas*, quien presentaba

predominantemente lesiones cutáneas caracterizadas por tumores y úlceras en la piel de 4 años de evolución, procedente de las pampas argentinas de la región del Chaco, Norte de Argentina. En un inicio fue considerado como coccidia (esférula, forma parasitaria del hongo)^{1,3}.

En 1894 *Gilchrist y Rixford* reportaron un nuevo caso en California, EUA, procedente del Valle de San Joaquín^{1,4}. *Stiles* clasificó el agente etiológico como un protozoario de la clase *sporozoa* y lo denominó *Coccidioides immitis*; el material fue cultivado en diversos medios de cultivo, desarrollando colonias blanquecinas que fueron considerados como contaminantes¹.

En 1900, *Ophuls y Moffitt* reportaron el tercer caso y propusieron que el agente etiológico era un hongo dimorfo logrando desarrollar la enfermedad en animales^{1,4}. *Ophuls* en 1905 propuso el ciclo de vida del hongo¹. En 1915 *Dickson* identificó y describió la enfermedad respiratoria⁴, *Sigler y Carmichael* identificaron a la *Coccidioides spp* como integrante del orden Onygenales².

El primer aislamiento del hongo en la naturaleza se llevó a cabo en 1932 por *Stewart y Meyer. Smith* en 1956 obtiene el antígeno del hongo (coccidioidina), así como su estandarización, utilizándose para limitar las zonas endémicas¹.

En el año 2002, *Fisher* y colaboradores mediante técnicas de biología molecular han diferenciado dos especies del hongo, *Coccidioides immitis*, para las zonas de California (EUA) y *Coccidioides posadasii*,

¹ Profesor Invitado de Post Grado de Dermatología de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima-Perú. Dermatólogo de la Clínica Gonzales.

² Médico Residente de Dermatología del Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú

Recibido: 10-06-2010

Aceptado: 26-06-2010

para otros estados de la unión América y la mayoría de aislamientos del resto del continente ¹.

EPIDEMIOLOGIA

La **incidencia** de la *coccidioidomycosis* se limita a las áreas endémicas y varía con la estación del año, agudizándose en los meses de verano y otoño. Se calcula que ocurren de 45,000 a 100,000 casos por año en áreas endémicas de los Estados Unidos. En años recientes, la incidencia se ha incrementado, en especial las áreas de California y Arizona².

La *coccidioidomycosis* es endémica en regiones desérticas y semidesérticas, formadas por tierras arcillosas y arenosas, caracterizadas por un clima seco, suelo alcalino, con poca precipitación fluvial (150-500mm por año), con temperaturas promedio de 28 °C en verano y 7 °C en invierno ^{1,5,6}. Las áreas endémicas se encuentran en el sudeste de EEUU (California, Arizona, Utah, Sur de Nevada, Nueva México y Texas), Norte de México, América Central (Guatemala, Honduras, El Salvador) y América del Sur (Venezuela, Colombia, Brasil, Argentina y Paraguay) ^{2,6}.

Se presenta a cualquier edad, en niños y ancianos el pronóstico es más desfavorable, los varones son más susceptibles a la enfermedad que las mujeres (4:1). La infección depende de la exposición al hongo, por lo que el riesgo de adquirir la enfermedad es más frecuente en actividades y profesiones relacionadas con la excavación del suelo (trabajadores agrícolas, arqueólogos, albañiles, constructores). El personal militar y de laboratorio son grupos de riesgo de la enfermedad ^{2,7}.

La **raza y el sexo** no inciden en la predisposición a la enfermedad; sin embargo se ha observado que los hombres tienen un riesgo mayor de contraer la infección diseminada que las mujeres. Además las formas más graves de la micosis predominan en algunos grupos étnicos que viven en los EEUU (afro-americanos, filipinos y mexicanos). Las mujeres embarazadas de cualquier raza, están también predispuestas

a la diseminación, con mayor riesgo durante el segundo y tercer trimestre ².

La **vía de infección** es respiratoria por inhalación de artroconidios en un 98%, aunque existen casos cutáneos primarios, que penetran a través de traumatismos. La coccidioidomycosis no se transmite de persona a persona o de un animal a una persona. El periodo de incubación no es bien conocido, porque la mayoría de los casos pulmonares son asintomáticos; se presume que el periodo de incubación varía entre 15 a 20 días a 4 semanas. En los casos cutáneos que se originan por inoculación, se presume que el periodo de incubación es de 20 días ¹.

La **fuerza de infección** de la coccidioidomycosis se encuentra en el suelo o el aire de las áreas endémicas, cuyo clima es árido o semi-árido. El género *Coccidioides* spp crece como mohos en el suelo y como esférulas / endosporas a temperatura corporal humana ^{1,2}.

AGENTE ETIOLÓGICO

El agente etiológico de la coccidioidomycosis es un hongo difásico y multimórfico, el *coccidioides* spp. Se presenta dos especies: *Coccidioides immitis* y *coccidioides posadasii*. Su clasificación taxonómica se presenta en la Cuadro No. 1.

La fase micelial con producción de artroconidios es la forma encontrada en la naturaleza, en los cultivos de laboratorio e infrecuentemente en los tejidos del hospedero infectado. Cuando los conidios son inhalados, se convierten en esférulas / endosporas (fase parasitarias) en el hospedero infectado (mamíferos).

PATOGENIA

El *Coccidioides* es uno de los hongos más virulentos para el humano; y no es necesaria una exposición prolongada al agente para adquirir la infección ². La infección ocurre cuando el hospedero inhala los artroconidios, éstos se alojan en los alveolos pulmonares y provoca la primera línea de

CUADRO N° 1:
Clasificación taxonómica de la coccidioides

Reino	Eumycota
Phylum	Dikaryomycotina
Sub-phylum	Ascomicotina
Orden	Onygenales
Familia	Onygenaceae
Género	Coccidioides
Espécies	Immitis, posadasii.

defensa a cargo de los polimorfonucleares y macrófagos.; pero inicialmente son incapaces de fagocitar efectivamente a estructuras grandes. Dentro del alveolo pulmonar el artroconidio se transforma en **esférula** (fase parásita). La esférula incrementa su tamaño, genera septos internos y dentro de cada uno de estos compartimientos, se desarrolla una nueva estructura denominada **endospora**; después de varios días la esférula se rompe liberando las endosporas en los tejidos circundantes; cada una de ellas tiene el potencial de convertirse en una nueva esférula. El organismo del huésped provoca una respuesta inflamatoria, genera la aparición de una población de linfocitos T (TH1) específicamente sensibilizados para destruir la coccidioides, activa las demás células involucradas en la inflamación, también activa el sistema del complemento, genera factores quimiotáxicos por los polimorfonucleares, se encuentran con los macrófagos y los convierte en células presentadoras de antígeno; estas a su vez activan los linfocitos B, que producirán anticuerpos específicos, así mismo activa los linfocitos TH2, fundamentales para activar las células NK específicos para combatir al hongo. En el huésped inmunocompetente la respuesta generada por el individuo suprime la infección, autolimitándola, y la enfermedad no progresa ni tiene traducción clínica. Por el contrario, los pacientes que presentan supresión de la inmunidad mediada por células (linfocitos T) desarrollaran la enfermedad pulmonar severa y frecuentemente la forma

diseminada. La interacción del hongo y el hospedero involucra la inmunidad innata, la inmunidad celular y la inducción de protección por una respuesta de linfocitos T y producción de linfocinas.^{1,2,5,7}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de la coccidioidomicosis es amplio y depende del sistema inmunitario del huésped, del tamaño del inóculo, de la virulencia o resistencia del agente etiológico⁷. Entre el 60% a 75 % de los pacientes que se infectan con el coccidioides spp., cursan asintomáticos, el 25% a 40 % son subclínicos, con cuadro clínico banal de infección de las vías respiratorias superiores; siendo solo evidentes con la prueba cutánea a la **coccidioidina o esferulina**; 5 a 10 % de los pacientes pueden presentar complicaciones y el 1% son letales^{2,5,7,8}.

La presentación clínica típica se caracteriza por la presencia de síntomas generales, tales como fiebre, diaforesis, anorexia, artralgias y respiratorios como tos, expectoración y dolor pleurítico⁵. Con frecuencia se presentan diversos tipos de manifestaciones cutáneas, principalmente eritema nodoso o eritema multiforme⁵.

Las formas clínicas descritas de la coccidioidomicosis son:

1. Coccidioidomicosis primaria
 - a. Pulmonar
 - ▶ Asintomático
 - ▶ Sintomático
 - b. Cutánea
2. Coccidioidomicosis residual
3. Coccidioidomicosis progresiva
 - a. Pulmonar
 - b. Meningea
 - c. Cutánea
4. Coccidioidomicosis generalizada o diseminada.

COCCIDIOIDOMICOSIS PRIMARIA PULMONAR

Los pulmones son casi siempre el foco primario de infección. Se presenta de forma **asintomática** (primo-contacto) sin síntomas

ni signos, pero con positividad a la intradermoreacción a la coccidioidina; la imagen radiológica no muestra signos de importancia ^{1,2}. La forma sintomática se presenta con un cuadro semejante a la gripe común después de 15 a 20 días de la inhalación del hongo; los síntomas y signos más comunes son fiebre moderada, cefalea, escalofríos, cansancio, diaforesis, tos, dolor torácico y artralgias. Puede haber complicaciones como derrame pleural ^{1,3,5}. En el pulmón existe formación de nódulos, rara vez existen lesiones cavitarias. En un 1% a 2% de los casos, los síntomas pueden ser más severos, con fiebre constante, tos con expectoración mucopurulenta y franca hemoptisis; tomando el cuadro clínico el aspecto de una neumonía que cursa con compromiso del estado general, anorexia, dolor pleural intenso e incluso derrame pleural. Puede acompañarse de artralgias, así como de adenopatías axilares, cervicales e inguinales ^{1,5,8}.

Los hallazgos radiológicos del tórax incluyen opacidades del espacio aéreo, infiltrado neumónico homogéneo que se extiende desde el hilio hasta la parte media, pudiendo involucionar si los síntomas desaparecen; derrame pleural y adenopatía hiliar y mediastinal ¹.

Las lesiones pulmonares en el estado agudo, detectadas radiológicamente, son muy similares a las de la tuberculosis y neumonía bacteriana. Del 40% de las infecciones pulmonares sintomáticas, la mayoría se recupera completamente ².

COCCIDIOIDOMICOSIS PRIMARIA CUTÁNEA

La coccidioidomicosis primaria cutánea es muy poco frecuente, la infección se inicia por la penetración del hongo a través de traumatismos cutáneos por una solución de continuidad, y se presenta habitualmente en los brazos y piernas. Se inicia entre 15 a 20 días después de la inoculación, con la aparición de un chancro con adenitis y linfangitis, evolucionando de manera similar a una esporotricosis cutánea fija, desarrollando una lesión nodular gomosa

que progresa a una úlcera, luego a una placa verrucosa vegetante cubierta de costra melicérica y sanguinolenta ^{1,2,9}.

Coccidioidomicosis residual

Se caracteriza por ser precedida de la coccidioidomicosis primaria pulmonar; esta etapa se caracteriza porque el paciente no presenta sintomatología o presenta pocos datos clínicos. El diagnóstico se realiza a través de las placas radiográficas, donde se observan lesiones cavitarias o tumorales encapsuladas, la intradermoreacción a la coccidioidina es positiva y la serología suele ser negativa o débilmente positiva. Esta fase residual se comporta de manera similar a la de la histoplasmosis y tuberculosis ¹.

COCCIDIOIDOMICOSIS PROGRESIVA

Esta variedad clínica siempre es secundaria a un foco primario pulmonar, es poco frecuente, representa 1% a 2%, pero altamente mortal en corto plazo, depende de la exposición repetida al agente etiológico, al estado inmunológico del huésped, así como la rapidez con que se administra el tratamiento ¹

Los tipos de coccidioidomicosis progresiva son:

a. Coccidioidomicosis pulmonar persistente

Esta forma clínica es propia de pacientes con enfermedades o procesos debilitantes como tuberculosis, linfomas o embarazo, se presentan 3 ó 4 meses después de un cuadro primario. Clínicamente adopta diversas formas de presentación: Neumonía coccidioidea (aguda, persistente, progresiva o fibronodular), cavidades coccidioideas, nódulos coccidioideos, adenopatías hiliares y mediastinales y coccidioidomicosis miliar.

La **neumonía coccidioidea aguda** se diferencia de la infección primaria porque es más extensa; los pacientes presentan fiebre, tos productiva abundante,

purulenta, ocasionalmente hemoptoica, dolor torácico. La infección es progresiva, puede haber formación cavitada, y es común la adenopatía hiliar.

La **neumonía coccidioidea persistente** se presenta como un infiltrado pulmonar o con adenopatía o ambas; puede persistir por más de 6 semanas.

La **forma progresiva** es una manifestación rara de la coccidioidomicosis pulmonar, en la que la infección persiste por décadas, evoluciona con gran lentitud, y es relativamente resistente al tratamiento.

La **forma clínica fibronodular** se caracteriza por síntomas que persisten de meses a años, con lesiones cavitarias que se multiplican y aumentan de tamaño lentamente, presentando incluso intensa hemoptisis.

Las **cavidades coccidioideas**, algunas se forman durante la neumonía coccidioidea aguda, se caracteriza porque los pacientes presentan fiebre, tos productiva con gran volumen de esputo y hemoptosis. Las cavidades tienden a crecer rápidamente, pudiendo romperse y contaminar el espacio pleural, formando fistulas broncopulmonares. Las cavidades son únicas en el 90% de los casos y suelen encontrarse en los lóbulos superiores.

Las **lesiones nodulares (nódulos coccidioideos)**, son lesiones localizadas en el parénquima pulmonar de preferencia en la parte media, bien delimitadas de 2 a 4 cm. Pueden ser únicos o múltiples y con tendencia a la resolución. Este cuadro clínico es similar a los focos metastáticos o nodulares de la tuberculosis.

Las **adenopatías hiliares y mediastinales** se observan únicamente en los casos graves o con infiltrados parenquimales. Se pueden confundir con tumores mediastínicos.

La **coccidioidomicosis miliar** es un cuadro clínico poco frecuente, es muy grave y mortal. El paciente presenta fiebre

alta constante, hay compromiso severo del estado general, presencia de hepatomegalia y esplenomegalia. En la radiografía se observan lesiones similares al de la tuberculosis miliar ^{1,7}.

b. Coccidioidomicosis meníngea

Se presenta casi siempre precedido de la fase progresiva pulmonar, se manifiesta de forma aguda o crónica, siendo más común la forma crónica. Su curso es fatal, y es más frecuente en algunos grupos raciales como filipinos, negros y mexicanos ^{1,5}.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de ésta forma clínica son cefalea intensa, fiebre moderada, parálisis nerviosa, desorientación y trastornos de la memoria. El LCR muestra aumento de la densidad, turbidez, aumento de la celularidad, hipogluorraquia e hiperproteorraquia ^{1,5}

c. Coccidioidomicosis cutánea progresiva

Las lesiones cutáneas se caracterizan por lesiones gomosas o abscesos fríos que pueden ulcerarse, generalmente no dolorosas y que tienden a la fistulización, drenando un exudado seropurulento, el que casi siempre contiene la forma parasitaria del hongo (esférula). Algunas lesiones tienden a cicatrizar solas, de forma retráctil y deformante. Esta forma de presentación es muy similar al de las lesiones de la tuberculosis colicuvativa. La topografía facial es menos frecuente, se manifiesta como lesiones gomosas, se recubren de escamas y costras, adoptando forma vegetante o verrucosa, similar a la tuberculosis verrugosa, esporotricosis cutánea fija y al carcinoma espinocelular ¹.

COCCIDIOIDOMICOSIS GENERALIZADA O DISEMINADA

La coccidioidomicosis generalizada o diseminada se presenta a partir de un foco generalmente miliar y puede ocurrir meses o años después de una infección primaria; esto dependiendo del estado inmunológico del huésped, edad, sexo, pacientes con su

inmunidad suprimida, tales como en trasplantados, pacientes con SIDA, mujeres embarazadas, pacientes con cáncer, terapia inmunosupresiva y pacientes diabéticos¹⁰⁻¹². La enfermedad se disemina por vía linfática y hematológica, los sitios más comunes de enfermedad diseminada son la piel, meninges y huesos: se puede diseminar a cualquier órgano, se extiende a la piel, tejido celular subcutáneo, ganglios linfáticos, hueso, articulaciones, peritoneo, bazo, hígado e incluso sistema nervioso central^{1,2,7,10-15}.

Las manifestaciones clínicas son variables, dependiendo de los órganos afectados. En general los pacientes presentan manifestaciones generales, fiebre persistente, pérdida de peso.

La piel es el sitio más frecuente de la coccidioidomicosis diseminada; se presenta habitualmente semanas a meses después de la infección primaria, la mayor parte de los casos proviene de una infección primaria pulmonar con diseminación hematológica. Las lesiones cutáneas son variadas; pápulas, nódulos, pústulas, placas verrucosas, vegetantes, abscesos o gomas y granulomas². Las lesiones cutáneas pueden ser únicas o múltiples o ulcerarse y fistulizarse. Otras manifestaciones cutáneas son de tipo reactivo, sin presencia de formas fúngicas, e incluyen eritema nodoso, exantema agudo de tipo tóxico, exantema morbiliforme, dermatitis granulomatosa intersticial y la dermatosis neutrofílica febril o síndrome de Sweet^{2,8}.

La complicación de la infección diseminada más grave es la meningea. Puede presentarse clínicamente de forma aguda o crónica, con una variedad de síntomas neurológicos. Las manifestaciones clínicas más tempranas incluyen cefalea, confusión, vómitos, signos de meningismo, alteraciones en el estado mental, neuropatías craneales y fiebre moderada. El examen del líquido cefalorraquídeo muestra una pleocitosis de predominio linfocítico con incremento de proteínas y disminución de los niveles de glucosa^{2,5,10}.

Las meningitis por coccidioidomicosis usualmente involucra a las meninges basales, con exudado que obstruye el flujo y la reabsorción del líquido cefalorraquídeo con hidrocefalia secundaria. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples. Microscópicamente, se encuentra inflamación granulomatosa con células gigantes multinucleadas de tipo Langerhans, con esférulas de doble contorno y endosporas en su interior; con menos frecuencia hay formación de abscesos, radiculitis y vasculitis^{5,10}.

Sin tratamiento, tiene una mortalidad entre el 90 a 100% en el lapso de uno a dos años; con tratamiento existe recaídas en años posteriores^{2,5}.

Los huesos y las articulaciones, especialmente las rodillas, vértebras y muñecas son sitios frecuentes de diseminación. Los exámenes radiológicos y la tomografía axial computarizada muestran el compromiso óseo y articular². La diseminación puede generalizarse a ganglios, bazo, hígado, corazón, suprarrenales, tiroides, peritoneo, ocular, renal y otros órganos^{2,5,10,13,14}.

En pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida la infección por coccidioides es una infección oportunista, con diseminación del proceso infeccioso a múltiples órganos¹⁵.

Diagnóstico

El diagnóstico de coccidioidomicosis se basa en que el médico tenga un alto índice de sospecha, sobre todo en áreas endémicas, de ello dependerá el tipo de prueba a solicitar para el estudio del paciente⁷. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la demostración del hongo de muestras de fluidos o tejidos. Los exámenes de laboratorio incluyen:

Examen directo

Las muestras a obtener pueden ser esputo, aspirado bronquial, exudados, secreciones, escamas, líquido cefalorraquídeo o pus, y se realiza con hidróxido de potasio (KOH) al 20%. Al examen microscópico se

observan estructuras parasitarias o esférulas (10 a 80 μm) con endosporas (2 a 5 μm), las que dan el diagnóstico ^{1,2,7,10}.

Cultivo

Los hongos crecen fácilmente en cualquier medio de cultivo, los medios de cultivo habituales son el agar Sabouraud y micoselel; deben sembrarse en tubos y nunca en placas petri, debido a lo infectante del hongo en los medios de cultivo, por lo que debe realizarse solo en laboratorios de la especialidad. El hongo crece en 4 a 8 días a temperatura ambiente, Las colonias son características, blancas, vellosas, seca ilimitadas, fácilmente confundibles con muchos hongos. Al microscopio se observan abundantes hifas con gran cantidad de artroconidias (artrosporas), que se encuentran separadas entre sí por una membrana delgada y clara ^{1,2,7}.

Biopsia

Es útil en casos de lesiones cutáneas y ganglios linfáticos. La histopatología muestra epidermis con hiperplasia pseudocarcinomatosa con microabscesos de polimorfonucleares. En la dermis hay formación de granulomas tuberculoides con abundantes células gigantes multinucleadas de tipo Langerhans, células a cuerpo extraño, linfocitos, células plasmáticas y áreas de necrosis acompañadas de polimorfonucleares. La presencia de las estructuras fúngicas se encuentran distribuidas a través de los granulomas ^{1,16,17}.

Pruebas inmunológicas

La intradermoreacción se realiza con **coccidioidina** (de la fase micelial: fase filamentosa del hongo) o **esferulina** (de la forma esférula/endospora: fase parasitaria), se emplea de manera similar al PPD. Se aplica vía intradérmica 1 centímetro cúbico, la lectura se realiza a las 48 a 72 horas, la presencia de eritema e induración igual o mayor a 5 mm se considera positiva. El valor de esta prueba es únicamente para el primocontacto. Entre el 15% a 20% de los

pacientes con la enfermedad diseminada la intradermoreacción es negativa ^{1,2}.

Serología

Se detecta mediante pruebas de precipitación y aglutinación y solo es aplicable entre la segunda y tercera semana posteriores al inicio de la enfermedad, por lo que se considera poco útil ^{1,7}.

Fijación de complemento

Es una técnica eficiente, detecta de manera indirecta la presencia de anticuerpos circulantes, por lo que es útil en el monitoreo de la enfermedad. Otras técnicas a utilizar son la radioinmunoanálisis y ELISA ^{1,18}.

Inmunofluorescencia

No ofrecen ventajas sobre las pruebas de fijación de complemento.

También pueden utilizarse técnicas de biología molecular, sobre todo en tejidos de los pacientes. Las pruebas de amplificación del ADN que usan PCR son sensibles y específicas ⁷.

Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico diferencial esta en relación a las diferentes formas clínica de presentación de la enfermedad.

La **Coccidioidomicosis primaria pulmonar** debe diferenciarse de la influenza, neumonía bronquial atípica, tuberculosis, bronquitis. La **coccidioidomicosis residual primaria** de la tuberculosis, histoplasmosis y blastomicosis. La **coccidioidomicosis primaria cutánea**, de la tuberculosis colicuativa y verrugosa, esporotricosis, micetomas, osteomielitis bacteriana, infecciones por micobacterias atípicas, carcinoma espinocelular, etc. La **coccidioidomicosis diseminada** de la blastomicosis Norteamérica, esporotricosis hematológica ¹.

Tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento es necesario conocer el sitio de infección de la coccidioidomicosis, el grado de compromiso y estimar el pronóstico. Su presentación clínica tiene

un amplio espectro, desde casos leves asintomáticos a formas diseminadas graves. La mayoría de los casos de coccidioidomicosis se resuelven en forma espontánea y no requieren tratamiento.

Los antimicóticos utilizados son los siguientes:

1. Anfotericina B

Es el antimicótico de elección, sobre todo en los casos diseminados y graves. La dosis empleada es de 0.25 a 0.75 mg/Kg/día, administrado en forma intravenosa disuelta en suero glucosado al 5% (no utilizar con soluciones electrolíticas, ácidos o con solventes que pueden precipitar el producto), el frasco debe cubrirse para evitar que la luz destruya el fármaco. La administración debe realizarse con el paciente hospitalizado, por goteo lento en 5 a 6 horas, en forma diaria, cada dos días o con una frecuencia de cada tres días, dependiendo de la gravedad de la enfermedad.

El tratamiento debe durar de 2 a 3 semanas, aunque se requiere utilizar varias sesiones con periodos de descanso ^{1,7}.

La **anfotericina B liposomal**, es una mejor alternativa terapéutica debido a que disminuye en gran medida los efectos colaterales, particularmente la nefrotoxicidad.

La dosis del producto es de 1-5 mg/Kg/día en infusión continua 3-6 horas cada 24 horas.

Cuando se emplea la anfotericina B, deben monitorearse las alteraciones hidroelectrolíticas, en especial las alteraciones de potasio y magnesio ⁷. Deben evaluarse los efectos secundarios: cefalea, escalofríos, náuseas, vómitos, hipotensión o hipertensión, daño renal, hepático y de coagulación sanguínea ¹.

2. Azoles

El primer azol oral eficaz en el tratamiento de la coccidioidomicosis fue el **ketoconazol**. Es útil en los casos de coccidioidomicosis

primaria sintomática. La dosis de administración varía entre 200 – 400 mg/día, vía oral. Para los casos de coccidioidomicosis progresiva o diseminada su acción es limitada y solo se recomienda darlo en combinación con anfotericina B. Sus efectos secundarios son mínimos comparados con la anfotericina B. Dosis altas de ketoconazol son generalmente hepatotóxicas y antiandrogénico ^{1,7}. El ketoconazol interacciona con un gran grupo de fármacos que utilizan el sistema del citocromo P-450 para su metabolismo ¹⁹.

Los triazoles **itraconazol** y **fluconazol** son mucho más efectivos. El **itraconazol** ha dado los mejores resultados, la dosis de administración es de 200 a 400 mg/día vía oral y puede reducirse a 100 mg/día, dependiendo de la evolución clínica de cada caso ^{1,7}.

El **fluconazol** es otro de los derivados triazólicos, particularmente muy útil en pacientes muy sintomáticos. La dosis eficaz diaria es de 800 mg/día. Este antifúngico atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que es de utilidad en casos meníngeos. Otra ventaja del fluconazol es que se puede administrar por vía intravenosa, la dosis recomendada es de 6 mg/kg/día; y puede administrarse en niños ¹.

Actualmente se han empezado a utilizar dos triazoles de segunda generación: **voriconazol** y **posaconazol** con buenos resultados en el tratamiento de la coccidioidomicosis. Ambos se manejan a dosis similares de 800 mg/día, repartidos en dos tomas, por tiempo prolongado ^{1,7,20}.

El **voriconazol** esta disponible para administración oral e intravenosa. Se recomienda una dosis de carga de 6 mg/kg cada 12 horas por vía venosa, y luego disminuir a una dosis de mantenimiento de 3 – 4 mg/día cada 12 horas. Pacientes con cuadro clínico estabilizado puede emplearse la vía oral, en dosis de 200 mg cada 12 horas. Es una droga bien tolerada y el efecto adverso más frecuente es un trastorno reversible de la visión, exantema, fotosensibilidad y elevación reversible de las enzimas hepáticas ^{19,20,21}.

Otro de los triazoles de segunda generación es el **posaconazol** con buena actividad frente al coccidioides spp. Se usa por vía oral a la dosis de 800 mg/día, divididos en 4 tomas^{1,19,21}

3. Caspofungina

La **caspofungina** es una equinocandina con actividad antifúngica, actúa contra la pared celular del hongo, se ha demostrado en trabajos recientes actividad frente a *Coccidioides* spp. y otros hongos dimorfos. Se emplea vía intravenosa a la dosis de 50 – 70 mg/día, la duración del tratamiento depende de la respuesta clínica y microbiológica. Se puede emplear solo o combinado con algún azólico^{1,22}

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bonifaz A. Coccidioidomicosis, En *Micología Médica Básica*, 2da. Ed. México. Mendes Editores 2002:237-256.
2. Castañón LR., Coccidioidomicosis disponible en http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/micologia/micosis_cocc.php
3. Arsurá EL., Coccidioidomycosis (Infection diseases) e_Medicine 2009;1-8. disponible <http://emedicine.medscape.com/article/215978-overview>.
4. Franco de Arias CM., Barrueta S., Mejía de Alejos MA., Zambrano N. Coccidioidomicosis: Experiencia clínica y terapéutica. *Dermatol Venez* 1986;202(3-4):41-50.
5. Laniado-Laborin R. coccidioidomicosis. Más que una enfermedad regional. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2006;19(4):301-308.
6. Herrera LE, Gómez V, Morales BJE. Coccidioidomicosis : serie de casos. *Neumología y cirugía de tórax* 2006;65(4):206-213.
7. Moroyoqui LA, Figueroa SR. Coccidioidomicosis. *Med Int Mex* 2008;24(2):125-141
8. Hay RJ., *Micosis profundas*. En Fitzpatrick T.B *Dermatología en Medicina General* 5ta. Ed. Buenos Aires, ed. Médica Panamericana 2001:2512-2530.
9. Sobera J.O., Elewski B.E. Infecciones por hongos. En Bologna J, Jorizo J., Rapini R. editores, *Dermatología*. Madrid. Ed. Elsevier, 2004:1171-4.
10. López-Marquez A, Hernández-Avendaño V, Durán-Padilla MA, Cervera F, Chávez-Macias L, Olivera-Rabiela J. coccidioidomicosis diseminada en infección pulmonar, ganglionar y meníngea. Caso con hallazgos post mortem. *Rev Med Hosp. Gen Mex* 2004;67(2):88-93.
11. Aviles-Salas A, Quintero-Cuadra Y, Cornejo-Juárez P. Coccidioidomicosis extrapulmonar. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chil Infect* 2007;24(5):398-401.
12. Pérez-Pico VM, León-Ramírez AR, Llausás-Magaña E, Pérez-Gaxiola G. Coccidioidomicosis pulmonar diseminada de lactante menor en sitio no endémico: descripción de un caso. *Paediatr Mex* 2009;1:12-4.
13. Torres-Nájera M, De la garza-Galván S, Cerda-Flores R, Necedal-Rustrían FC, Calderón-Garcidueñas AL. Coccidioidomicosis osteoarticular: estudio clinicopatológico de una serie de 36 pacientes mexicanos. *Rev Invest Clin* 2006;58(3):211-6.
14. Esmer-Sánchez D, Alfaro-Souza A, Alvarez Tostado-Fernández F. Coccidioidomicosis peritoneal. *Rev Gastroenterol Mex*, 2005;70(4):434-8.
15. Mateos E., Gyttan JE, Casanova LJ, Fuentes JL. Coccidioidomicosis diseminada: Manifestación inicial de sida en residentes de área no endémica. *Rev Med IMSS* 2000;38(6):433-6.
16. Hood AF, Kwan TH, Mihn MC, Horn TD, Smoller BR. Granulomas and Granulomatous inflammation en *Primer of Dermatopathology*. 3th Ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2002:273-97.
17. Strutton G. Patrón de reacción granulomatosa en: Weedon: *Piel Patología* 1er Ed. Madrid, Marbán libros S.L. 2002:161:84.
18. Tiraboschi IN., Marticorena B, Negroni R. E.L.I.S.A en coccidioidomicosis humana *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1991;33(4):281-5.
19. Allevato MAJ, Negroni R, Galimberti R. Antifúngicos ayer, hoy y mañana *Act Terap Dermatol* 2007;30:8-19.
20. Bidarth T. Rol del voriconazol y caspofungina en terapia antifúngica. *Rev chil Infect* 2004;21(S1):S13-S19.
21. Prabhu RM, Bonnell M, Currier BL, Orenstein R. Successful treatment of disseminated Nonmeningeal Coccidioidomicosis with voriconazol. *CID* 2004;39:74-7.
22. Hsuen G, Napier JT, Prince RA, Chi J, Hospenthal DR. Treatment of meningial coccidioidomycosis with caspofungin *JAC* 2004;54(1):292-4.

Correspondencia para el autor:

Dr. Leonardo Sánchez-Saldaña
Correo electrónico: dr_leonardosanchez@yahoo.es