

# Avances en el Diagnóstico y Tratamiento de Coccidioidomicosis

Dra. Andrea Llamas R1MI

Dra. Tania Vargas R3MI

Dr. Julio David Molina Infectólogo



Tecnológico de Monterrey  
Escuela de Medicina



# Índice

- Abreviaciones
- Objetivos
- Introducción
- Microscopía
- Ciclo de vida
- Patogenia
- Manifestaciones clínicas
- Diagnóstico
  - Avances en diagnóstico
- Tratamiento
  - Avances en tratamiento
- Prevención



# Abreviaturas

- ADN- Ácido desoxirribonucleico
- AmB- Amfotericina B
- BAL- Lavado Bronco alveolar
- EIA- Inmunoensayo Enzimático
- EU- Estados Unidos
- ICDF- Inmunodifusión de Fijación del Complemento
- IV- intravenoso
- KOH- Hidróxido de Potasio
- LCR- Líquido Cefalorraquídeo
- NAC- Neumonía Adquirida en la Comunidad
- NikZ- Nikomicina Z



# Abreviaturas

- MIC- Concentración mínima inhibitoria
- MFC- Concentración mínima fungicida
- VSG- Velocidad de Sedimentación Globular
- PCR- Proteína C Reactiva
- PCR- Reacción en Cadena de la Polimerasa
- RMN- Resonancia Magnética Nuclear
- SIP- Sonda Intrapleural
- TAR- Terapia Antirretroviral
- VATS- Videotorascopía
- VIH- Virus de la Inmunodeficiencia Humana
- VO- Vía oral



# Objetivos

- Realizar un abordaje general sobre la enfermedad.
- Explorar la epidemiología y microbiología de *Coccidioides*.
- Reconocer la presentación clínica de la infección.
- Presentar los métodos diagnósticos disponibles.
- Revisar los avances diagnósticos.
- Conocer la terapéutica empleada.
- Presentar los avances de nuevos tratamientos.
- Discutir los métodos de prevención.



# Introducción

- Hongos dimórficos
  - *Coccidioides immitis*
  - *Coccidioides posadasii*
- Infección micótica sistémica = Coccidioidomicosis
  - **Fiebre del Valle de San Joaquín**



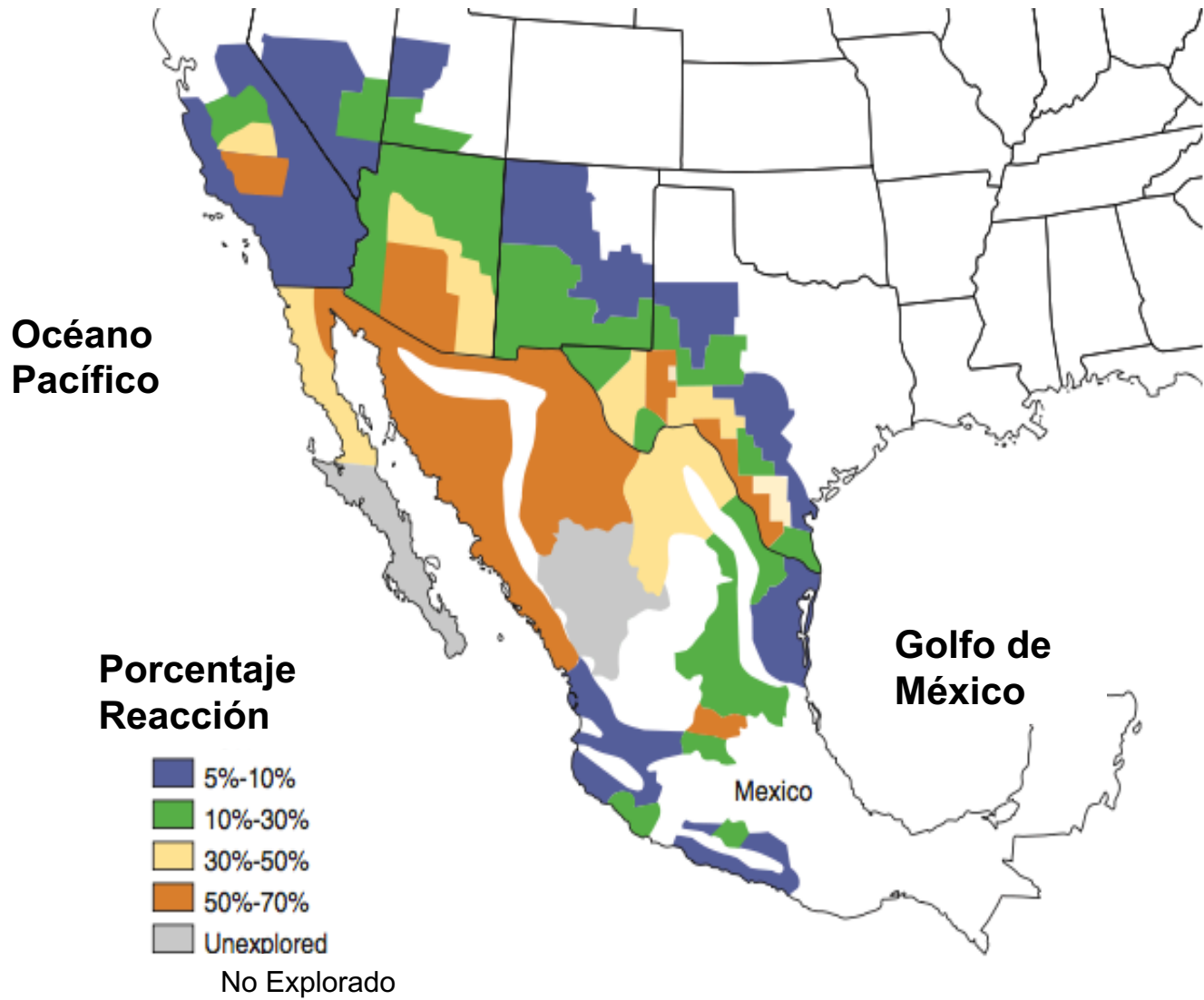
# Epidemiología

- Endémica en regiones áridas del hemisferio occidental
- Incidencia = 150.000 infecciones nuevas en EU
  - 60% Arizona
  - 30% California
  - 50.000 producen enfermedades grave
- Más frecuente en estaciones secas

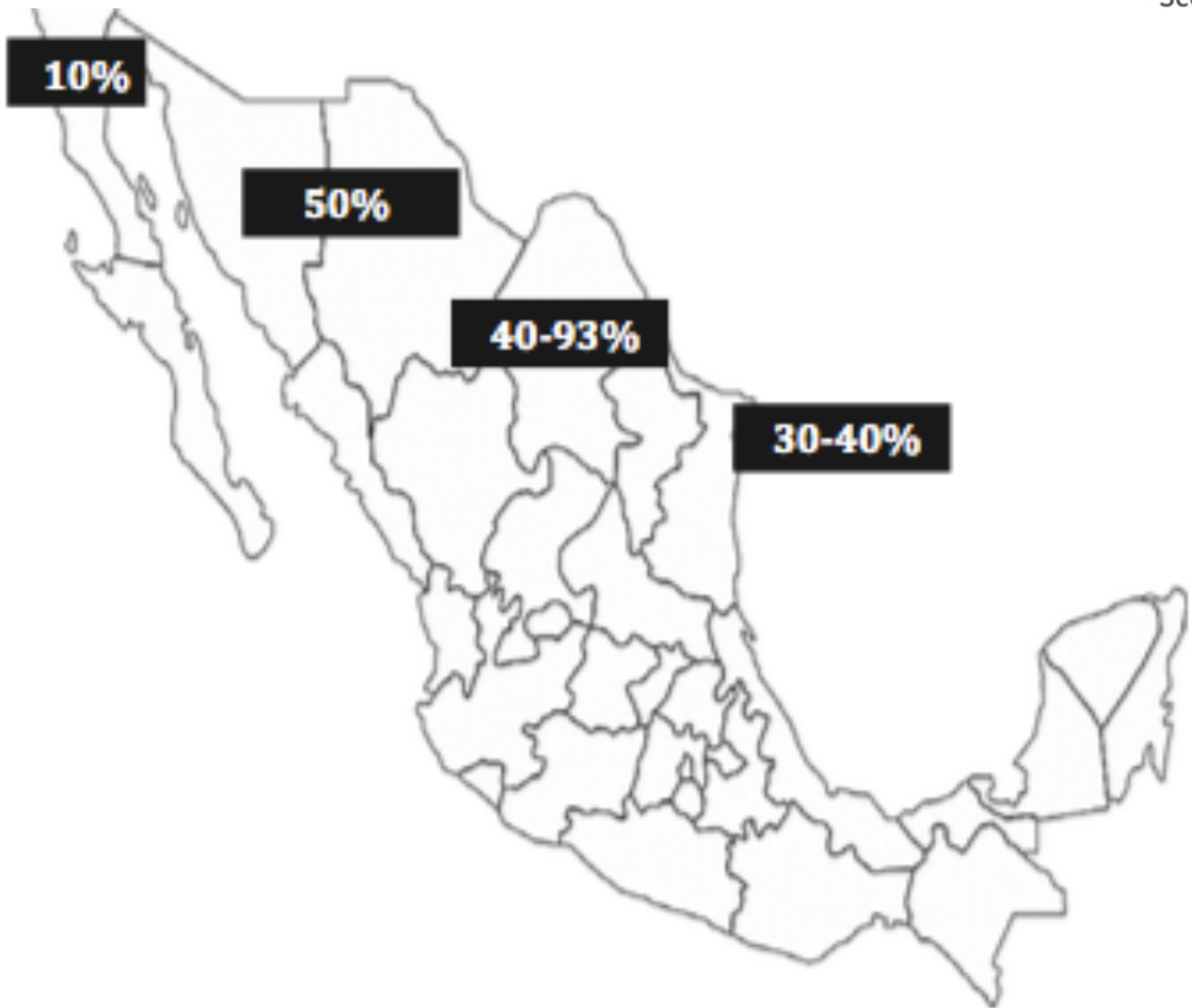


**Tecnológico de Monterrey**  
Escuela de Medicina







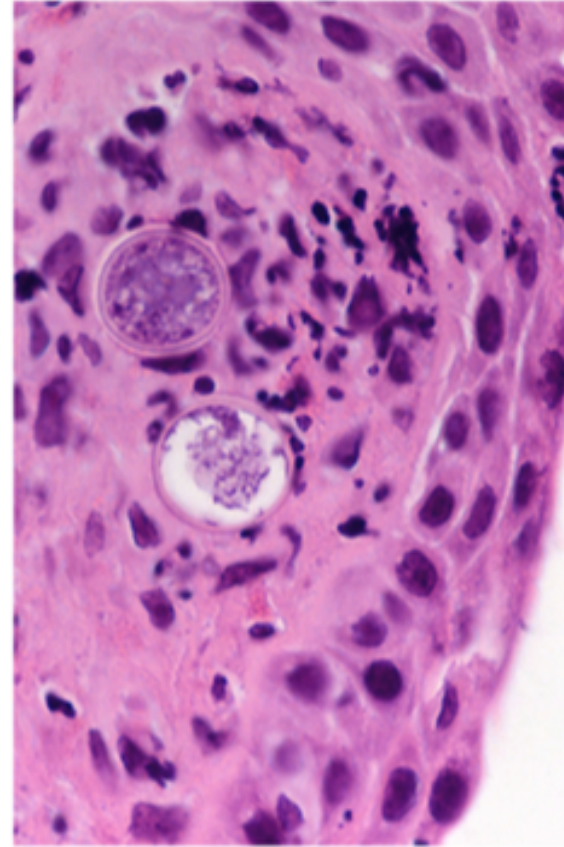


**Tecnológico de Monterrey**  
**Escuela de Medicina**

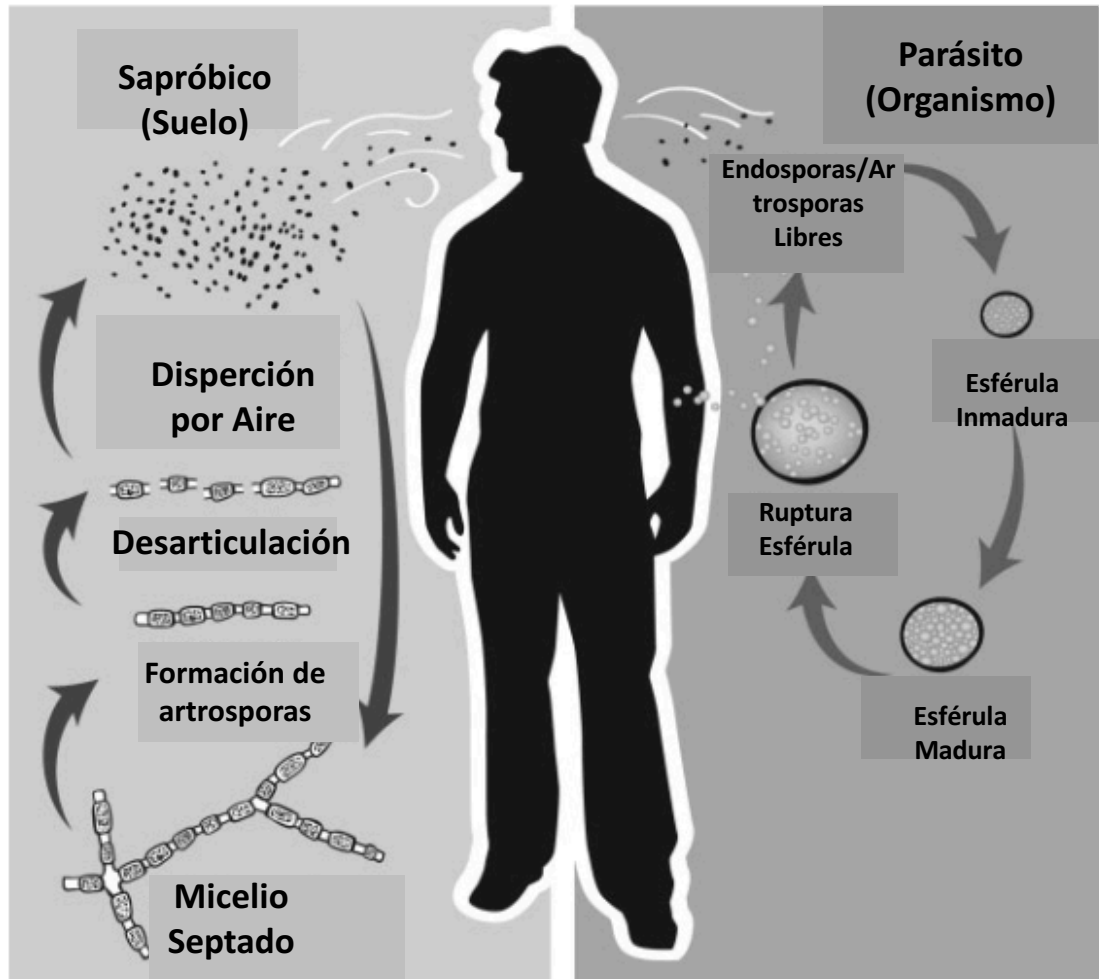


# Microbiología

- Hongos dimórficos
  - Micelios
  - Esférulas
- Ambas formas asexuales
- Dos poblaciones genéticas
  - *C. immitis* - California
  - *Coccidioides posadasii* – Resto de estados y países



# Ciclo de Vida



# Patogenia

Inhalación de  
artrocondios

Depósito en  
bronquiolo  
terminal

Conversión a  
esférula →  
inflamación y  
lesión local

Reacción con  
complemento y  
liberación de  
quimiotaxis para  
los neutrófilos



# Patogenia Extrapulmonar

Desplazamiento de formas micóticas desde el bronquiolo distal

Accede al espacio vascular

Sale de éste

Las endosporas pueden circular en el interior de macrófagos



# Manifestaciones Clínicas

- $\frac{1}{2}$  -  $\frac{3}{4}$  asintomáticas
- Sintomáticas: enfermedad respiratoria indistinguible de NAC
- Detectada o no, mayoría autolimitadas
  - Algunas producen secuelas residuales o infecciones crónicas progresivas
- Complicaciones aparecen semanas o hasta 2 años después
- La gravedad de infección inicial no se correlaciona con complicaciones



## Infección Respiratoria Aguda

- Síntomas de NAC
- Manifestaciones cutáneas
- Artralgias migratorias
- **Reumatismo del desierto**
  - Fiebre
  - Eritema nodoso
  - Artralgias

## Nódulos y Cavidades

- 4% producen nódulo
- Generalmente asintomático
- Pueden licuarse y formar cavidad
- Rotura de cavidad al espacio pleural
- > Hombres jóvenes deportistas

## Neumonía Fibrocavitaria Crónica

- Infiltrados pulmonares y cavitación pulmonar
- Diabéticos o fibrosis pulmonar previa
- Afectación de >1 lóbulo
- Síntomas sistémicos
  - Pérdida de peso
  - Diaforesis nocturna

## Diseminación Extrapulmonar

- Piel
- Huesos y Articulaciones
- Meningitis es la forma más grave

# Diagnóstico



Tecnológico de Monterrey  
Escuela de Medicina





# Diagnóstico

- **Principal reto: Considerar la Infección**
  - Anamnesis detallada de viajes
    - Periodo de incubación 1-3 semanas
- **Sospecha → Diagnóstico por dos vías**
  - Esferulas o *Coccidioides* spp. en muestra
  - Anticuerpos anticoccidioides en suero, LCR o en otros líquidos corporales



# Diagnóstico de Coccidiodomicosis

**CULTIVO**

3- 21 días

<b>Positivo</b>	<b>Negativo:</b> Descartar Serología y/o PCR
-----------------	---

Confirmar por: Morfología microscópica, ADN, análisis de secuencia

Recolectar: Espudo, LCR o tejido  
Solicitar: cultivo/tinción y citología o histología.

- Recolectar suero
- Solicitar serología de *Coccidoidea*

**Fluidos Corporales:** Aspirados, LCR, etc.

**Biopsia tejido:** Fresco, congelado o parafina

1-2 días

		IgM (+)	IgM (-)
<b>SEROLÓGIA</b>	<b>IgG</b>	<b>Infección aguda tardía:</b> (2-3 sem) → título de IgG	<b>Fase tardía o historia de infección:</b> (2-3 sem) → título de IgG
	<b>(+) IgG (-)</b>	<b>Fase Aguda:</b> (1-3 sem) → Repetir IgG por EIA o IDCF	<b>No infección, inmunosupresión o falso negativo →</b> Descartar con cultivo, antígeno, PCR
		<b>IgM falso positivo:</b> Confirmar por serología repetida en 1-2 semanas	

< Horas

**LABORATORIO GENERAL**

Sangre o fluido: Eosinofilia; VSG elevado.  
LCR: células variables, predominio linfocitos, Proteinorraquia, hipoglucorraquia

< Horas

**Citología:** Fijación

**Patología Quirúrgica:** Histología Calco flúor, (HyE, PAS, otros)

**Microbiología: No Fija**  
Calco flúor, KOH, Gram

< Semana

**PRUEBAS DE ANTÍGENO**

Opcional: Recolectar orina o suero para antígeno (mas útil en inmunosuprimidos)

**Microscopia Positiva:** Esférulas con esporas o hifas consistentes

**Negativo:** Descartar con cultivo, Serología y/o PCR

**Si requerido confirmar por:** PCR o hibridación in situ

< Semana

**DIAGNÓSTICO MOLECULAR**

Opcional: Hibridación *in situ*.  
PCR o secuencia de ADN en laboratorios de referencia.

# Diagnóstico de Coccidioidomicosis



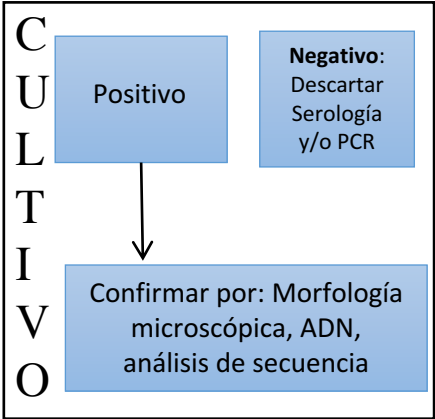
Recolectar: Esputo, LCR o tejido  
Solicitar: cultivo/tinción y  
citología o histología.

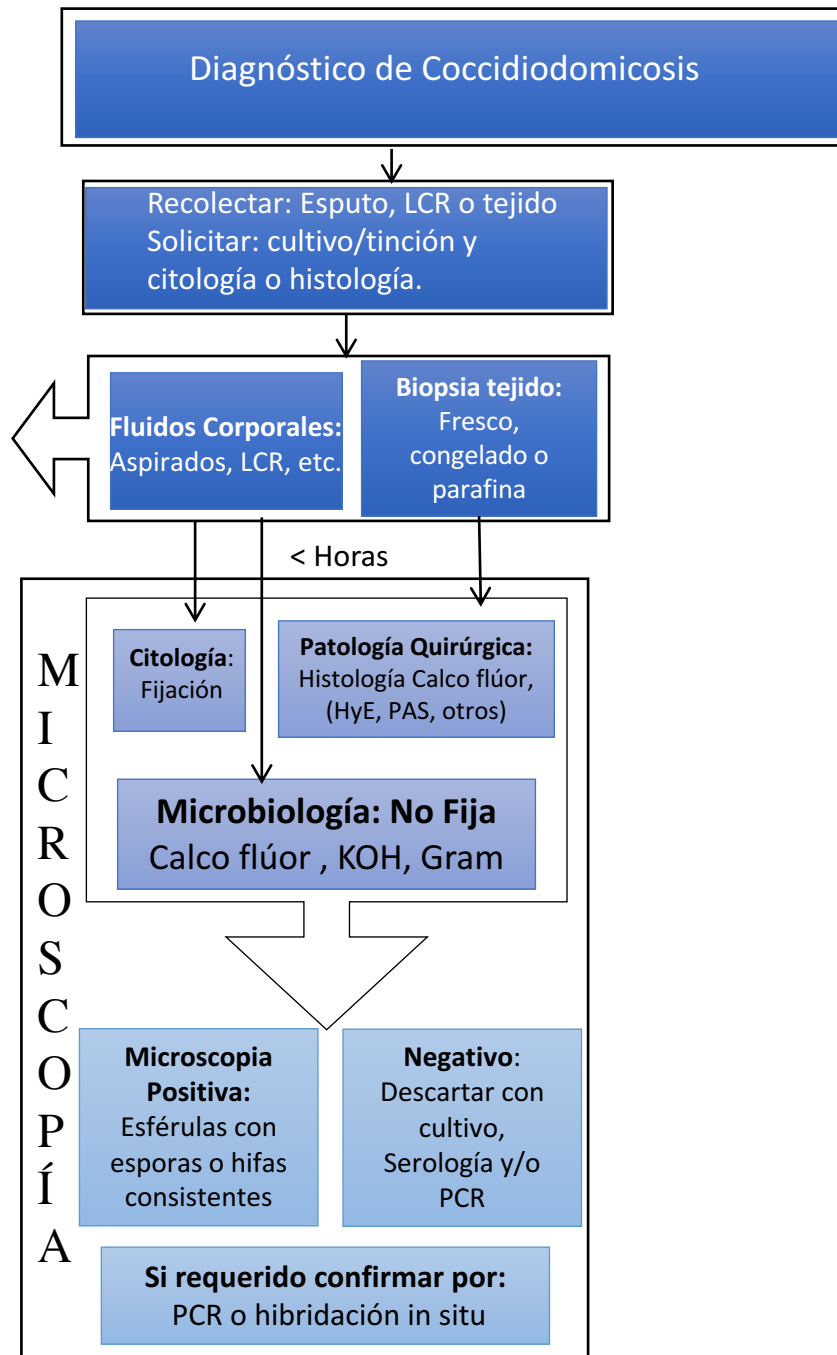


<b>Fluidos Corporales:</b> Aspirados, LCR, etc.	<b>Biopsia tejido:</b> Fresco, congelado o parafina
--	--



3- 21 días





# Diagnóstico de Coccidiomicosis

- Recolectar suero
- Solicitar serología de *Coccidoides*

1-2 días

		IgM (+)	IgM (-)
S E R O L O G Í A	IgG	<b>Infección aguda tardía:</b> (2-3 sem) → título de IgG	<b>Fase tardía o historia de infección:</b> (2-3 sem) → título de IgG
	(+) IgG (-)	<b>Fase Aguda:</b> (1-3 sem) → Repetir IgG por EIA o IDCF	<b>IgM falso positivo:</b> Confirmar por serología repetida en 1-2 semanas
			<b>No infección, inmunosupresión o falso negativo →</b> Descartar con cultivo, antígeno, PCR

## Diagnóstico de Coccidiomicosis

< Horas

### LABORATORIO GENERAL

Sangre o fluido:  
Eosinofilia; VSG elevado.  
LCR: células variables,  
predominio linfocitos,  
Proteinorraquia,  
hipoglucorraquia

< Semana

### PRUEBAS DE ANTÍGENO

Opcional: Recolectar  
orina o suero para  
antígeno (mas útil en  
inmunosuprimidos)

< Semana

## DIAGNÓSTICO MOLECULAR

*Opcional: Hibridación in situ.*  
PCR o secuencia de ADN en laboratorios de  
referencia.

# Diagnóstico de Coccidiomicosis

**3- 21 días**

**CULTIVO**

Positivo

**Negativo:**  
Descartar Serología y/o PCR

Confirmar por: Morfología microscópica, ADN, análisis de secuencia

Recolectar: Esputo, LCR o tejido  
Solicitar: cultivo/tinción y citología o histología.

• Recolectar suero  
• Solicitar serología de *Coccidoides*

**Fluidos Corporales:**  
Aspirados, LCR, etc.

**Biopsia tejido:**  
Fresco, congelado o parafina

**1-2 días**

**SEROLOGIA**

	IgM (+)	IgM (-)
<b>IgG</b>	<b>Infección aguda tardía:</b> (2-3 sem) → título de IgG	<b>Fase tardía o historia de infección:</b> (2-3 sem) → título de IgG
<b>(+)</b>	<b>Fase Aguda:</b> (1-3 sem) → Repetir IgG por EIA o IDCF	<b>IgM falso positivo:</b> Confirmar por serología repetida en 1-2 semanas
<b>(-)</b>		<b>No infección, inmunosupresión o falso negativo →</b> Descartar con cultivo, antígeno, PCR

**< Horas**

**LABORATORIO GENERAL**

Sangre o fluido:  
Eosinofilia; VSG elevado.  
LCR: células variables, predominio linfocitos, Proteinorraquia, hipoglucorraquia

**< Horas**

**MICROSCOPIA**

**Citología:**  
Fijación

**Patología Quirúrgica:**  
Histología Calco flúor, (HyE, PAS, otros)

**Microbiología: No Fija**  
Calco flúor, KOH, Gram

**< Semana**

**PRUEBAS DE ANTIGENO**

Opcional: Recolectar orina o suero para antígeno (mas útil en inmunosuprimidos)

**MICROSCOPIA**

**Microscopia Positiva:**  
Esférulas con esporas o hifas consistentes

**Negativo:**  
Descartar con cultivo, Serología y/o PCR

**Si requerido confirmar por:**  
PCR o hibridación in situ

**< Semana**

**DIAGNOSTICO MOLECULAR**

Opcional: Hibridación *in situ*.  
PCR o secuencia de ADN en laboratorios de referencia.

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Feb. 2004, p. 778–783  
0095-1137/04/\$08.00+0 DOI: 10.1128/JCM.42.2.778–783.2004  
Copyright © 2004, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 42, No. 2

## PCR Assays for Identification of *Coccidioides posadasii* Based on the Nucleotide Sequence of the Antigen 2/Proline-Rich Antigen

Ralf Bialek,<sup>1\*</sup> Jan Kern,<sup>1</sup> Tanja Herrmann,<sup>1</sup> Rolando Tijerina,<sup>2</sup> Luis Ceceñas,<sup>3</sup> Udo Reischl,<sup>4</sup> and Gloria M. González<sup>2</sup>

*Institute for Tropical Medicine, University Hospital Tübingen,<sup>1</sup> and Institute of Medical Microbiology, University of Regensburg,<sup>4</sup> Germany, and Departamento de Microbiología<sup>2</sup> and Departamento de Patología,<sup>3</sup> Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México*

Received 25 July 2003/Returned for modification 23 October 2003/Accepted 8 November 2003



Tecnológico de Monterrey  
Escuela de Medicina





- Estudio convencional de PCR y PCR en tiempo real
  - Detectar ADN de *Coccidioides posadasii* en 120 muestras clínicas
- Aisladas de 114 pacientes por 10 años en Monterrey
- Se buscó el gen Ag2/PRA
- Todos se identificaron correctamente
- ADN de otra especie resultó negativo



# Detection of *Coccidioides* Species in Clinical Specimens by Real-Time PCR<sup>∇</sup>

M. J. Binnicker,<sup>1</sup> S. P. Buckwalter,<sup>1</sup> J. J. Eisberner,<sup>1</sup> R. A. Stewart,<sup>2</sup> A. E. McCullough,<sup>2</sup>  
S. L. Wohlfiel,<sup>1</sup> and N. L. Wengenack<sup>1\*</sup>

*Division of Clinical Microbiology, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic and Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota 55905,<sup>1</sup> and Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic Arizona, Scottsdale, Arizona 85259<sup>2</sup>*

Received 28 August 2006/Returned for modification 13 September 2006/Accepted 16 October 2006



Tecnológico de Monterrey  
Escuela de Medicina



Resultado PCR	Cultivo Positivo	Cultivo Negativo	Total Cultivo
Positivo	16	4	20
Negativo	0	246	246
Total	16	250	266

Resultado PCR	Cultivo Tejido Positivo	Cultivo Tejido Negativo	Total Cultivo Tejido
Positivo	13	1	14
Negativo	1	51	52
Total	14	52	66

Resultado PCR	Histo Positivo	Histo Negativo	Total Histo
Positivo	47	0	47
Negativo	17	84	101
Total	64	84	148





# Development of a Real-Time PCR Assay for Identification of *Coccidioides immitis* by Use of the BD Max System

Marilyn Mitchell,<sup>a</sup> Dominic Dizon,<sup>b</sup> Robert Libke,<sup>b</sup> Michael Peterson,<sup>b</sup> David Slater,<sup>a</sup> Akashdeep Dhillon<sup>a</sup>

Microbiology Department, Community Medical Centers–Fresno, Fresno, California, USA<sup>a</sup>; University of California–San Francisco, Fresno, California, USA<sup>b</sup>



**Tecnológico de Monterrey**  
Escuela de Medicina



- Se validó usando muestras de diferentes partes del cuerpo
  - BAL
  - Esputo
  - LCR
  - Líquido pleural
- Se revisaron >330 muestras
- Se demostró que en 4hrs puede obtenerse información clínicamente relevante



<b>Resultado PCR BD Max System</b>	<b>Cultivo/Histopa tología Positivo</b>	<b>Cultivo/Histopa tología Negativo</b>	<b>Total Cultivo/Histopa tología</b>
Positivo	77	0	77
Negativo	0	258	258
Total	77	258	334



# Tratamiento



Tecnológico de Monterrey  
Escuela de Medicina



*Clinical Infectious Diseases* **Clinical Infectious Diseases Advance Access published July 27, 2016**

**IDSA GUIDELINE**



# 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guideline for the Treatment of Coccidioidomycosis

**John N. Galgiani,<sup>1</sup> Neil M. Ampel,<sup>2</sup> Janis E. Blair,<sup>3</sup> Antonino Catanzaro,<sup>4</sup> Francesca Geertsma,<sup>5</sup> Susan E. Hoover,<sup>6</sup> Royce H. Johnson,<sup>7</sup> Shimon Kusne,<sup>3</sup> Jeffrey Lisse,<sup>8</sup> Joel D. MacDonald,<sup>9</sup> Shari L. Meyerson,<sup>10</sup> Patricia B. Raksin,<sup>11</sup> John Siever,<sup>12</sup> David A. Stevens,<sup>13</sup> Rebecca Sunenshine,<sup>14,15</sup> and Nicholas Theodore<sup>16</sup>**

<sup>1</sup>Valley Fever Center for Excellence, and <sup>2</sup>Division of Infectious Diseases, University of Arizona, Tucson, and <sup>3</sup>Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona; <sup>4</sup>Division of Pulmonary and Critical Care, University of California, San Diego, and <sup>5</sup>Department of Pediatrics, Infectious Diseases, Stanford University School of Medicine, California; <sup>6</sup>Division of Sanford Health, Sioux Falls, South Dakota; <sup>7</sup>David Geffen School of Medicine at UCLA, Department of Medicine, Kern Medical Center, Bakersfield, California; <sup>8</sup>Department of Rheumatology, University of Arizona, Tucson; <sup>9</sup>Department of Neurosurgery School of Medicine, University of Utah, Salt Lake City; <sup>10</sup>Division of Thoracic Surgery, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, and <sup>11</sup>Division of Neurosurgery, John H. Stroger Jr Hospital of Cook County, Chicago, Illinois; <sup>12</sup>Arizona Pulmonary Specialists, Ltd, Phoenix; <sup>13</sup>Division of Infectious Diseases, Stanford University School of Medicine, California; <sup>14</sup>Career Epidemiology Field Officer Program, Division of State and Local Readiness, Office of Public Health Preparedness and Response, Centers for Disease Control and Prevention; <sup>15</sup>Maricopa County Department of Public Health, and <sup>16</sup>Department of Neurosurgery, Barrow Neurological Institute, Phoenix, Arizona



**Tecnológico de Monterrey**  
Escuela de Medicina





- Puntos a tomar en cuenta para valorar tratamiento
  - Extensión de la enfermedad actual
  - Factores que puedan aumentar el riesgo de complicaciones en un futuro



# Neumonía Aguda no Complicada: Observación

- Educación, observación y medidas de soporte
- Síntomas leves o no debilitantes
- Al momento del diagnóstico
  - Mejoría sintomática
  - Resolución



# Neumonía Aguda no Complicada: Antifúngicos

- Enfermedad debilitante
- Involucro pulmonar extenso
- Diabéticos
- Frágiles por edad o comorbilidades
- Controversial: Ascendencia filipina o africana
- Azol oral a dosis diaria de  $\geq 400$  mg
  - 3-6 meses, o más dependiendo de respuesta clínica



# Nódulo y Cavidad

- Asintomático, no dar tratamiento
- Neumonía cavitaria crónica sintomática dar agente oral
- Cirugía en neumonía cavitaria
  - Sintomático a pesar de antifúngicos
  - Cavidades presentes > 2 años + síntomas recurren al retirar tratamiento
  - Se recomienda VATS



# Ruptura de Cavidad

- Decorticación y resección
- Considerar SIP
- Terapia con azol oral
- Si requiere 2 ó más intervenciones → dar AmB



# Tejido blando

- Terapia antifúngica en todos
- Azoles orales como primera línea
- AmB en caso de falla de azoles, particularmente en sinovitis
- 6 – 12 meses



# Óseo y/o articular

- Terapia con azoles
- Si es extensa o pone en riesgo el miembro o es vertebral se inicia con AmB luego azoles
  - $\leq 3$  meses con AmB
  - Azol por 3 años- toda la vida
- En vértebras → cirugía si producen inestabilidad espinal o compresión



# Meningitis

- Fluconazol 400-1200mg VO como terapia inicial
- Itraconazol 200 mg 4 veces al día
  - Más monitoreo
  - Más interacciones
- Tratamiento para toda la vida
- Si no responden, aumentar dosis o cambiar a otro azol o AmB intratecal





# Meningitis: Hidrocefalia

- Punciones lumbares y terapia médica inicial
- RMN temprana y valoración por neurocirugía
- Considerar shunt



# Postrasplantados

Estables:

- Fluconazol 400 mg diarios

Severa o rápidamente  
progresiva:

- AmB y al estabilizarse dar fluconazol

Extra pulmonar:

- Manejar como no trasplantados

Disminuir  
inmunosupresión

- Cuidando rechazo o injerto contra huésped, hasta mejoría



**Tecnológico de Monterrey**  
Escuela de Medicina



# Tratamientos biológicos

- Azol oral
- Enfermedad severa, extrapulmonar o meningitis considerar AmB



# Embarazadas

- Depende de maternidad fetal
- En primer trimestre: AmB
  - Monitoreo
  - Azol, clase C en embarazo
- Después de 1er trimestre: azol oral
- Meningitis: AmB intratecal el primer trimestre, después azol oral
  - Antecedente de meningitis: suspender y monitorizar. Reiniciar con AmB intratecal



# VIH

Evidencia clínica de coccidiodomicosis y cuenta de CD4 <250 cells/ $\mu$ L → Antifúngicos

Continuar terapia mientras CD4 <250 cells/ $\mu$ L

Si  $\geq$ 250 cells/ $\mu$ L, manejar como VIH(-)

No retrasar inicio con TAR



# Alternativas Terapéuticas



Tecnológico de Monterrey  
Escuela de Medicina



# In Vitro Activities of Voriconazole, Itraconazole, and Amphotericin B against *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, and *Histoplasma capsulatum*

REN-KAI LI,<sup>1</sup> MERAL A. CIBLAK,<sup>1</sup> NICOLE NORDOFF,<sup>2</sup> LESTER PASARELL,<sup>2</sup>  
DAVID W. WARNOCK,<sup>1\*</sup> AND MICHAEL R. MCGINNIS<sup>2</sup>

*Mycotic Diseases Branch, Division of Bacterial and Mycotic Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia 30333,<sup>1</sup> and Department of Pathology, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas 77555-0609<sup>2</sup>*

Received 23 September 1999/Returned for modification 7 March 2000/Accepted 21 March 2000



Tecnológico de Monterrey  
Escuela de Medicina



Sp. (no. de aislados)	Agente Anti fúngico	Rango MIC	MIC 50%	MIC 90%	Rango MFC	MFC 50%	MFC 90%
<i>B. dermatitidis</i> (100)	Voriconazol	<0.03–16	<0.03	0.25	<0.03–32	0.125	4
	Itraconazol	<0.03– 16	<0.03	0.125	<0.03– >6	0.125	4
	AmB	<0.03–1	0.06	0.5	<0.03–4	0.125	0.5
<i>C. immitis</i> (104)	<b>Voriconazol</b>	<b>&lt;0.03–0.5</b>	<b>0.125</b>	0.25	<b>&gt;32</b>	<b>&gt;32</b>	<b>&gt;32</b>
	<b>Itraconazol</b>	<b>0.125–1</b>	<b>0.5</b>	<b>1</b>	<b>16-&gt;16</b>	<b>&gt;&lt;6</b>	<b>&gt;16</b>
	<b>AmB</b>	<b>0.25–2</b>	<b>0.5</b>	<b>1</b>	<b>0.5 - &gt;16</b>	<b>4</b>	<b>&gt;16</b>
<i>H. capsulatum</i> (100)	Voriconazol	<0.03–2	0.06	0.25	<0.03–>32	8	>32
	Itraconazol	<0.03–0.5	<0.03	0.06	<0.03–>16	2	16
	AmB	<0.03–2	0.25	1	<0.03–>16	0.5	2





# Successful Treatment of Coccidioidal Meningitis with Voriconazole

**Karoll J. Cortez,<sup>1</sup> Thomas J. Walsh,<sup>2</sup> and John E. Bennett<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Clinical Mycology Section, Laboratory of Clinical Investigation, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, and <sup>2</sup>Immunocompromised Host Section, Pediatric Oncology Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland



Tecnológico de Monterrey  
Escuela de Medicina



- Meningitis con falla a fluconazol
- Se inició **voriconazol** a dosis elevadas
- Resolución gradual de signos y síntomas, normalización de LCR y ausencia de edema en RMN



- Fotosensibilidad a las 10 semanas, mejoró con disminución de dosis
- En remisión completa por 2 años



# Successful Treatment of Disseminated Nonmeningeal Coccidioidomycosis with Voriconazole

**Rajesh M. Prabhu,<sup>1</sup> Mark Bonnell,<sup>3</sup> Bradford L. Currier,<sup>2</sup> and Robert Orenstein<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, and <sup>2</sup>Division of Orthopedic Surgery, Department of Surgery, Mayo Clinic, Mayo Clinic College of Medicine, and <sup>3</sup>Federal Medical Center, Federal Bureau of Prisons, Rochester, Minnesota



Tecnológico de Monterrey  
Escuela de Medicina



- Sin respuesta a curso prolongado de AmB deoxicolato y AmB liposomal
- Sin buena respuesta a fluconazol, y caspofungina con itraconazol
- Se comenzó voriconazol en monoterapia 100 mg VO c/12hrs con la que tuvo una respuesta lenta pero favorable



MAJOR ARTICLE

# Refractory Coccidioidomycosis Treated with Posaconazole

**Gregory M. Anstead,<sup>1,2</sup> Gavin Corcoran,<sup>3</sup> James Lewis,<sup>1</sup> Deborah Berg,<sup>1</sup> and John R. Graybill<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>University of Texas Health Science Center at San Antonio and <sup>2</sup>South Texas Veterans Healthcare System, San Antonio, Texas; and <sup>3</sup>Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, New Jersey



Tecnológico de Monterrey  
Escuela de Medicina



- Seis pacientes tratados con **posaconazol** tras fracaso de tratamiento convencional
- Suspensión oral de 800 mg/día en dosis divididas
- Al final 5 de 6 pacientes tuvieron resultados favorables
- De esos 2 continuaron tratamiento de mantenimiento con posaconazol



# Safety, Tolerance, and Efficacy of Posaconazole Therapy in Patients with Nonmeningeal Disseminated or Chronic Pulmonary Coccidioidomycosis

**Antonino Catanzaro,<sup>1</sup> Gretchen A. Cloud,<sup>7</sup> David A. Stevens,<sup>2,3</sup> Bernard E. Levine,<sup>9</sup> Paul L. Williams,<sup>4</sup> Royce H. Johnson,<sup>5</sup> Adrian Rendon,<sup>11</sup> Laurence F. Mirels,<sup>2,3</sup> Jon E. Lutz,<sup>6</sup> Melissa Holloway,<sup>8</sup> and John N. Galgiani<sup>10</sup>**

<sup>1</sup>University of California San Diego, San Diego, <sup>2</sup>Santa Clara Valley Medical Center, San Jose, <sup>3</sup>Stanford University, Stanford, <sup>4</sup>Visalia Medical Clinic, Visalia, <sup>5</sup>Kern Medical Center, Bakersfield, and <sup>6</sup>St. Agnes Medical Center, Fresno, California; Divisions of <sup>7</sup>Hematology and Oncology and <sup>8</sup>Infectious Diseases, Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham; <sup>9</sup>Pulmonary Associates, Phoenix, and <sup>10</sup>Southern Arizona VA Health Care System, Tucson, Arizona; and <sup>11</sup>Hospital Universitario de Monterrey, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Mexico



**Tecnológico de Monterrey**  
Escuela de Medicina





- Veinte pacientes con coccidiodomicosis pulmonar crónica o diseminada no meníngea
- Recibieron 400mg diarios en cápsula por 6 meses.
- Diecisiete (85%) → respuesta satisfactoria



- 4 pacientes con resultados basales y de control de cultivo → se negativizaron
- Recaída en 3 de los 9 pacientes sin terapia en periodo de seguimiento
- 12 de 20 efectos adversos
  - Boca seca
  - Cefalea



MAJOR ARTICLE

# Treatment of Refractory Coccidioidomycosis With Voriconazole or Posaconazole

**Michelle M. Kim,<sup>a</sup> Holenarasipur R. Vikram, Shimon Kusne, Maria Teresa Seville, and Janis E. Blair**

Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona



**Tecnológico de Monterrey**  
Escuela de Medicina



21 pacientes  
con Voriconazol

14 mejoraron

5 no cambiaron

2 no  
respondieron



**Tecnológico de Monterrey**  
**Escuela de Medicina**

Kim, M. M. "Treatment of Refractory Coccidioidomycosis With Voriconazole or Posaconazole."  
*Clinical Infectious Diseases* (2011): 1060-066. Web



16 pacientes  
con Posaconazol

12 mostraron  
mejoría

1 no cambio

3 no  
presentaron  
respuesta



*Clinical Infectious Diseases* **Clinical Infectious Diseases Advance Access published June 10, 2016**

**MAJOR ARTICLE**



# Isavuconazole Treatment of Cryptococcosis and Dimorphic Mycoses

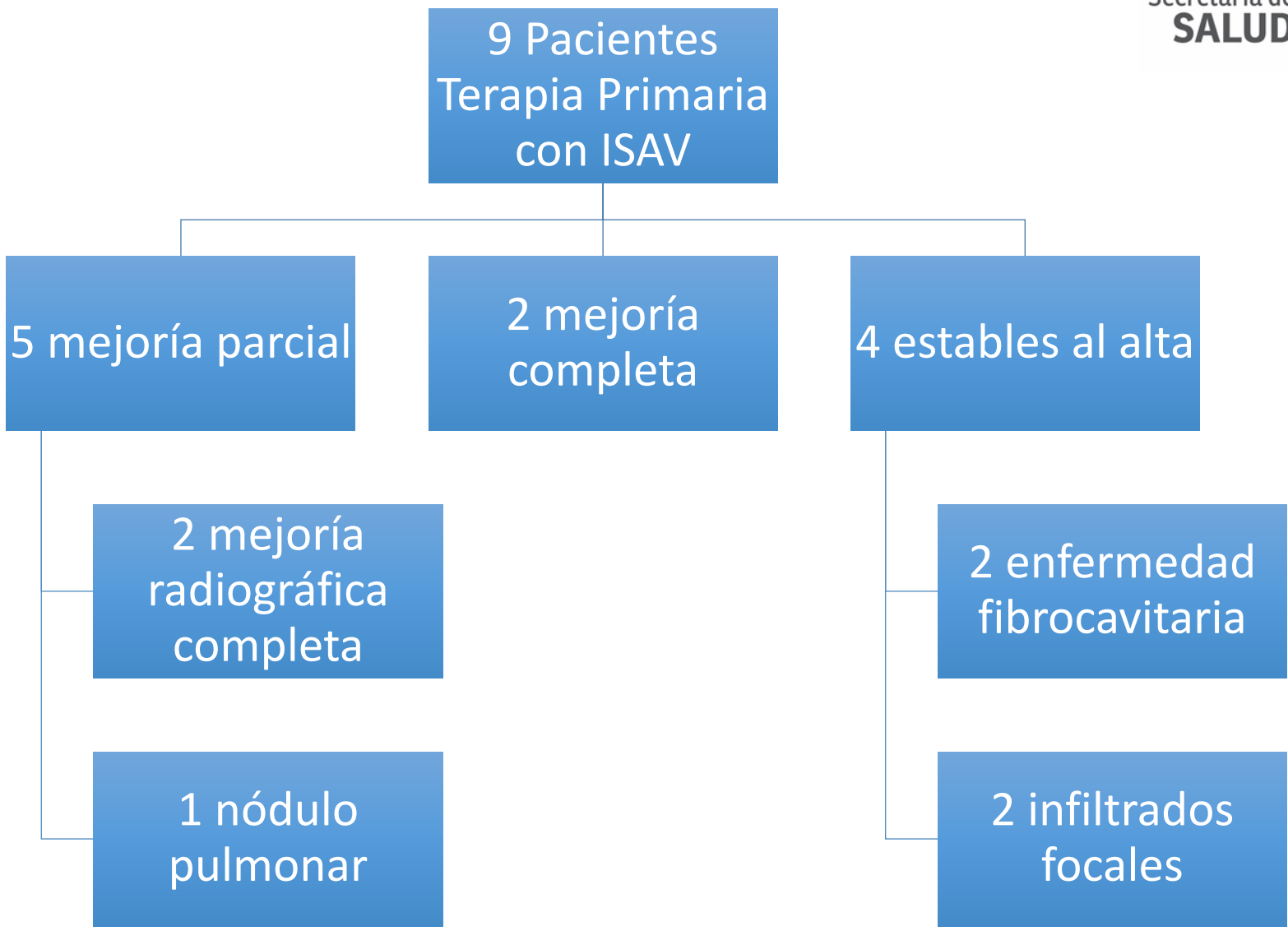
**George R. Thompson III,<sup>1</sup> Adrian Rendon,<sup>2</sup> Rodrigo Ribeiro dos Santos,<sup>3</sup> Flavio Queiroz-Telles,<sup>4</sup> Luis Ostrosky-Zeichner,<sup>5</sup> Nkechi Azie,<sup>6</sup> Rochelle Maher,<sup>6</sup> Misun Lee,<sup>6</sup> Laura Kovanda,<sup>6</sup> Marc Engelhardt,<sup>7</sup> Jose A. Vazquez,<sup>8</sup> Oliver A. Cornely,<sup>9</sup> and John R. Perfect<sup>10</sup>**

<sup>1</sup>Department of Medicine/Division of Infectious Diseases, University of California-Davis Medical Center, Sacramento; <sup>2</sup>CIPTIR, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México; <sup>3</sup>Universidade Federal de Minas Gerais, Santa Casa de Belo Horizonte, and <sup>4</sup>Department of Public Health Hospital de Clínicas, Federal University of Paraná, Curitiba, Brazil; <sup>5</sup>University of Texas Medical School at Houston and Memorial Hermann-Texas Medical Center; <sup>6</sup>Astellas Pharma Global Development, Inc, Northbrook, Illinois; <sup>7</sup>Basilea Pharmaceutica International Ltd, Basel, Switzerland; <sup>8</sup>Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Medical College of Georgia/Georgia Regents University, Augusta; <sup>9</sup>Department of Internal Medicine, Clinical Trials Centre Cologne, ZKS Köln, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), University of Cologne, Germany; and <sup>10</sup>Department of Medicine/Division of Infectious Diseases, Duke University, Durham, North Carolina



**Tecnológico de Monterrey**  
Escuela de Medicina





# Correlation between Antifungal Susceptibilities of *Coccidioides immitis* In Vitro and Antifungal Treatment with Caspofungin in a Mouse Model

GLORIA M. GONZÁLEZ,<sup>1,2\*</sup> ROLANDO TIJERINA,<sup>2</sup> LAURA K. NAJVAR,<sup>1</sup> ROSIE BOCANEGRA,<sup>1</sup>  
MICHAEL LUTHER,<sup>1</sup> MICHAEL G. RINALDI,<sup>1,3</sup> AND JOHN R. GRAYBILL<sup>1,3</sup>

*Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, The University of Texas Health Science Center at San Antonio,<sup>1</sup> and  
Audie L. Murphy Division, South Texas Veterans Health Care System,<sup>3</sup> San Antonio, Texas 78229-3900, and  
Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma  
de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México<sup>2</sup>*

Received 13 December 2000/Returned for modification 8 January 2001/Accepted 22 March 2001

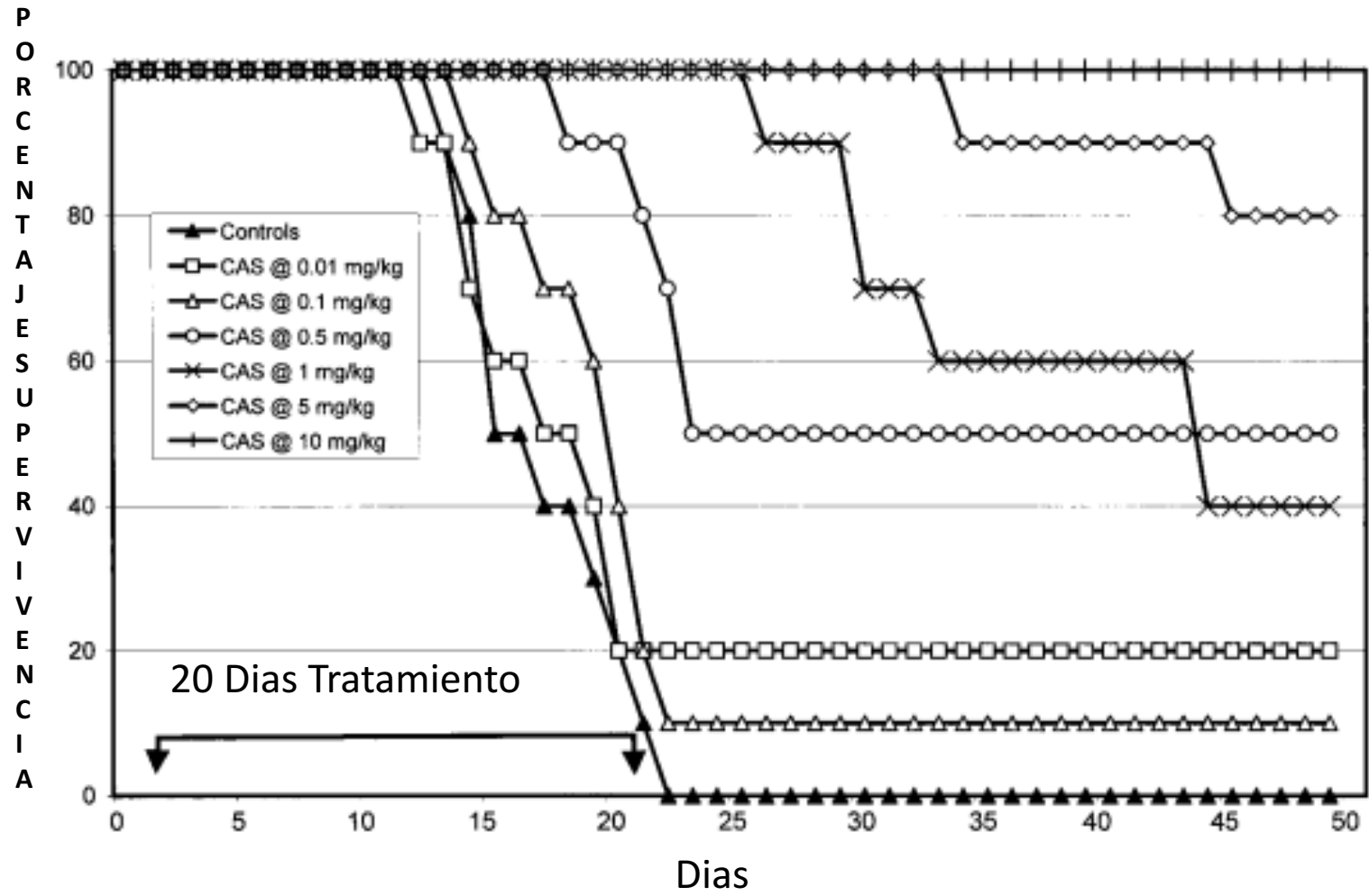


Tecnológico de Monterrey  
Escuela de Medicina

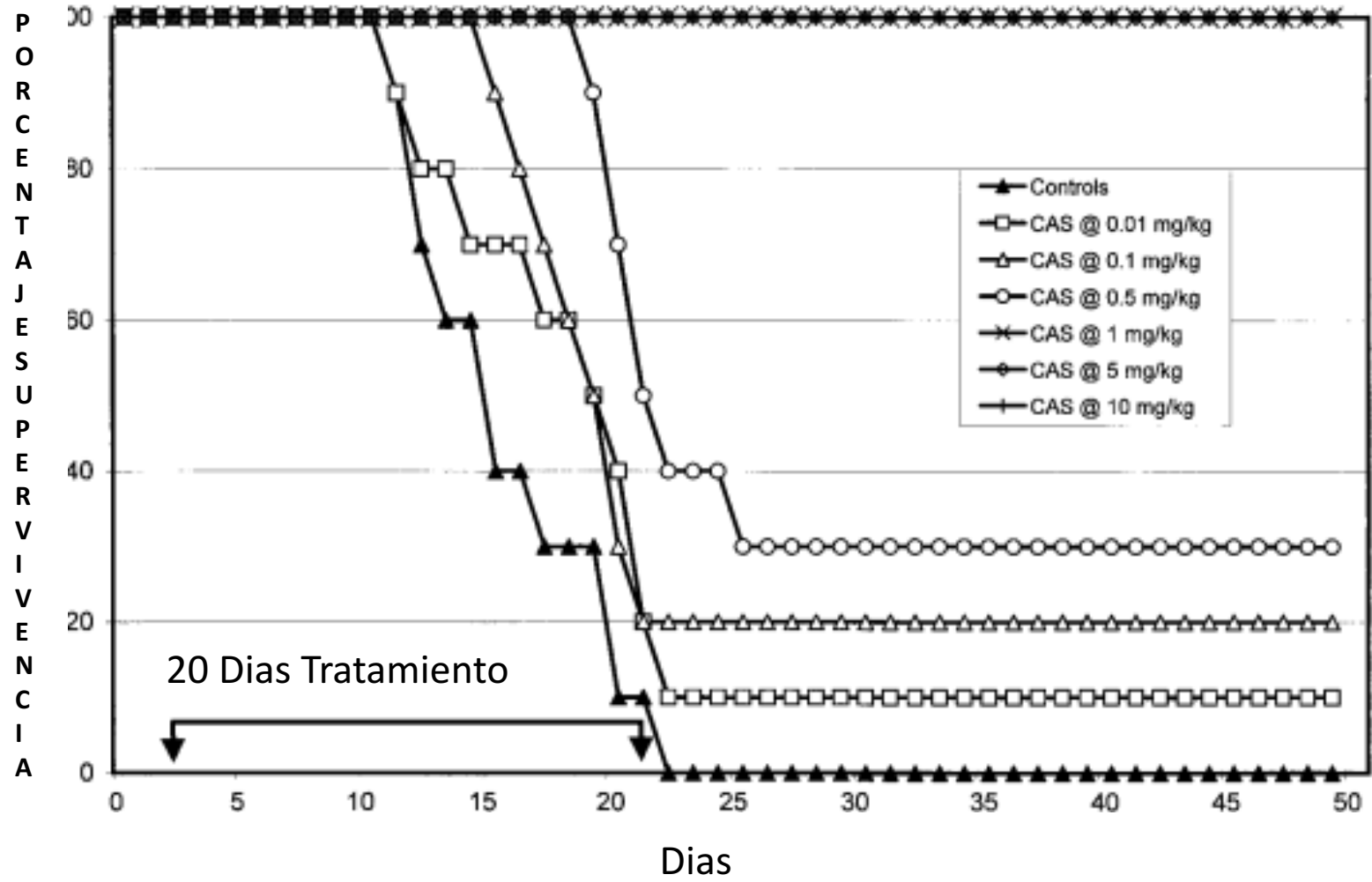




# Cepa 98-571



# Cepa 98-449



# **Use of the Echinocandins (Caspofungin) in the Treatment of Disseminated Coccidioidomycosis in a Renal Transplant Recipient**

**Suresh Antony**

Department of Internal Medicine, Division of  
Infectious Diseases, Texas Tech University Health  
Sciences Center, El Paso, Texas



Tecnológico de Monterrey  
Escuela de Medicina



- Mala respuesta y efectos adversos con fluconazol y AmB
- Caspofungina (50 mg IV al día) x 4 semanas
- Posterior tratamiento con fluconazol a 200 mg x día sin recurrencia al año.



# BMC Infectious Diseases

Case report

**Open Access**

## **Combination therapy of disseminated coccidioidomycosis with caspofungin and fluconazole**

Dae Won Park<sup>1</sup>, Jang Wook Sohn\*<sup>1</sup>, Hee Jin Cheong<sup>1</sup>, Woo Joo Kim<sup>1</sup>, Min Ja Kim<sup>1</sup>, Je Hyeong Kim<sup>2</sup> and Chol Shin

Address: <sup>1</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, 126-1, Anam-dong 5th Str., Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Republic of Korea and <sup>2</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Email: Dae Won Park - pugae1@hanmail.net; Jang Wook Sohn\* - jwsohn@kumc.or.kr; Hee Jin Cheong - heejinmd@medimail.co.kr; Woo Joo Kim - wjkim@korea.ac.kr; Min Ja Kim - macropha@chollian.net; Je Hyeong Kim - chepraxis@korea.ac.kr; Chol Shin - cholshin@hanmail.net

\* Corresponding author



**Tecnológico de Monterrey**  
Escuela de Medicina



- No respondió a AmB deoxicolato
- Se inició tratamiento con **caspofungina** (50 mg IV día) y **fluconoazol** (400 MG vo día)
- Mostró respuesta radiológica, clínica y serológica favorable



*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2007) **60**, 1341–1346  
doi:10.1093/jac/dkm383  
Advance Access publication 12 October 2007

**JAC**

## **Therapeutic efficacy of caspofungin alone and in combination with amphotericin B deoxycholate for coccidioidomycosis in a mouse model**

**Gloria M. González<sup>1\*</sup>, Gerardo González<sup>2</sup>, Laura K. Najvar<sup>3</sup> and John R. Graybill<sup>3</sup>**

*<sup>1</sup>Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León 64460, Mexico; <sup>2</sup>Hospital Universitario, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León 64460, Mexico; <sup>3</sup>Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, TX 78229-3900, USA*



**Tecnológico de Monterrey**  
Escuela de Medicina



Grupo de Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Sobrevivientes (%)
Control	Nada	0
Caspofungina	0.1	0
	0.2	10
	0.5	30
	1.0	50
	5.0	80
AmB Deoxicolato	0.1	90
	0.2	100
	0.5	100
	1.0	100
	5.0	100





Grupo de Tratamiento	Dosis (mg/kg)	Sobrevivientes (%)Cotrol
Nada	Nada	0
CAS/AmBD	0.1/0.1	90
CAS/AmBD	0.5/0.1	100
CAS/AmBD	5.0/0.1	100
CAS	0.1	0
CAS	0.5	40
CAS	5.0	70
AmBD	0.1	100





**ELSEVIER**

**BIAA**  
British Infection Association

[www.elsevierhealth.com/journals/jinf](http://www.elsevierhealth.com/journals/jinf)

# Two cases illustrating successful adjunctive interferon- $\gamma$ immunotherapy in refractory disseminated coccidioidomycosis

Christopher A. Duplessis <sup>a,\*</sup>, Drake Tilley <sup>a</sup>, Mary Bavaro <sup>a</sup>, Braden Hale <sup>a</sup>,  
Steven M. Holland <sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Infectious Disease Naval Hospital, Naval Medical Center San Diego, 34800 Bob Wilson Drive, Ste. 5, San Diego, CA 92134-1005, USA*

<sup>b</sup> *Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA*



**Tecnológico de Monterrey**  
Escuela de Medicina



- Se ha mostrado que coccidiomicosis disminuye producción de IFN- $\gamma$  y afecta la vía IL-12/IFN- $\gamma$
- Dos casos de enfermedad refractaria
  - **100-mcg IFN-g1b tres veces a la semana**
- Presentaron mejoría con mínimos efectos adversos



# Modeling Nikkomycin Z Dosing and Pharmacology in Murine Pulmonary Coccidioidomycosis Preparatory to Phase 2 Clinical Trials

Lisa F. Shubitz,<sup>1,2</sup> Hien T. Trinh,<sup>2</sup> Robert H. Perrill,<sup>2,a</sup> C. Michael Thompson,<sup>2,3,a</sup> Nathan J. Hanan,<sup>3,a</sup> John N. Galgiani,<sup>2,4</sup> and David E. Nix<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>School of Animal and Comparative Biomedical Sciences, <sup>2</sup>Valley Fever Center for Excellence, <sup>3</sup>School of Pharmacy Practice and Science, and <sup>4</sup>Department of Medicine, University of Arizona, Tucson



Tecnológico de Monterrey  
Escuela de Medicina



- En ratones reducción de infecciones respiratorias letales
  - Inicio de tratamiento 48hrs después de infección
- Dosis de 80 mg/kg/día, casi erradica la infección
- Dosis más altas no mostraron mejor aclaramiento del hongo



- Aumento de 1 semana a 3 semanas de tratamiento aumentó el porcentaje de cultivos negativos
- Niveles plasmáticos de NikZ que casi erradica *Coccidioides* en ratones es posible en humanos
  - Dosis posible para iniciar estudios clínicos en fase 2





# Evaluation of VT-1161 for Treatment of Coccidioidomycosis in Murine Infection Models

Lisa F. Shubitz,<sup>a,b</sup> Hien T. Trinh,<sup>b</sup> John N. Galgiani,<sup>b</sup> Maria L. Lewis,<sup>b</sup> Annette W. Fothergill,<sup>c</sup> Nathan P. Wiederhold,<sup>c</sup>  
Bridget M. Barker,<sup>e</sup> Eric R. G. Lewis,<sup>e</sup> Adina L. Doyle,<sup>e</sup> William J. Hoekstra,<sup>d</sup> Robert J. Schotzinger,<sup>d</sup> Edward P. Garvey<sup>d</sup>

Animal and Comparative Biomedical Sciences<sup>a</sup> and Valley Fever Center for Excellence,<sup>b</sup> The University of Arizona, Tucson, Arizona, USA; University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, USA<sup>c</sup>; Viamet Pharmaceuticals, Inc., Durham, North Carolina, USA<sup>d</sup>; Translational Genomics Institute, Pathogen Genomics Division, Flagstaff, Arizona, USA<sup>e</sup>



**Tecnológico de Monterrey**  
Escuela de Medicina



- VT-1161 es un inhibidor de CYP51 fúngico
- Demostró actividad in vitro:
  - MIC50 1 g/ml y MIC 90 2 g/ml en 52 muestras clínicas de *Coccidioides*
- En estudios animales dosis de 10 y 50 mg/kg redujeron el hongo y aumentaron la supervivencia comparado con placebo





- Dosis de 25 y 50 mg/dl en ratones con infección del CNS con similar resultado
- Comparado con fluconazol demostró equivalencia o superioridad
- Previno diseminación mejor que fluconazol.
- Se ha probado en >150 individuos sin efectos adversos importantes



ORIGINAL ARTICLE

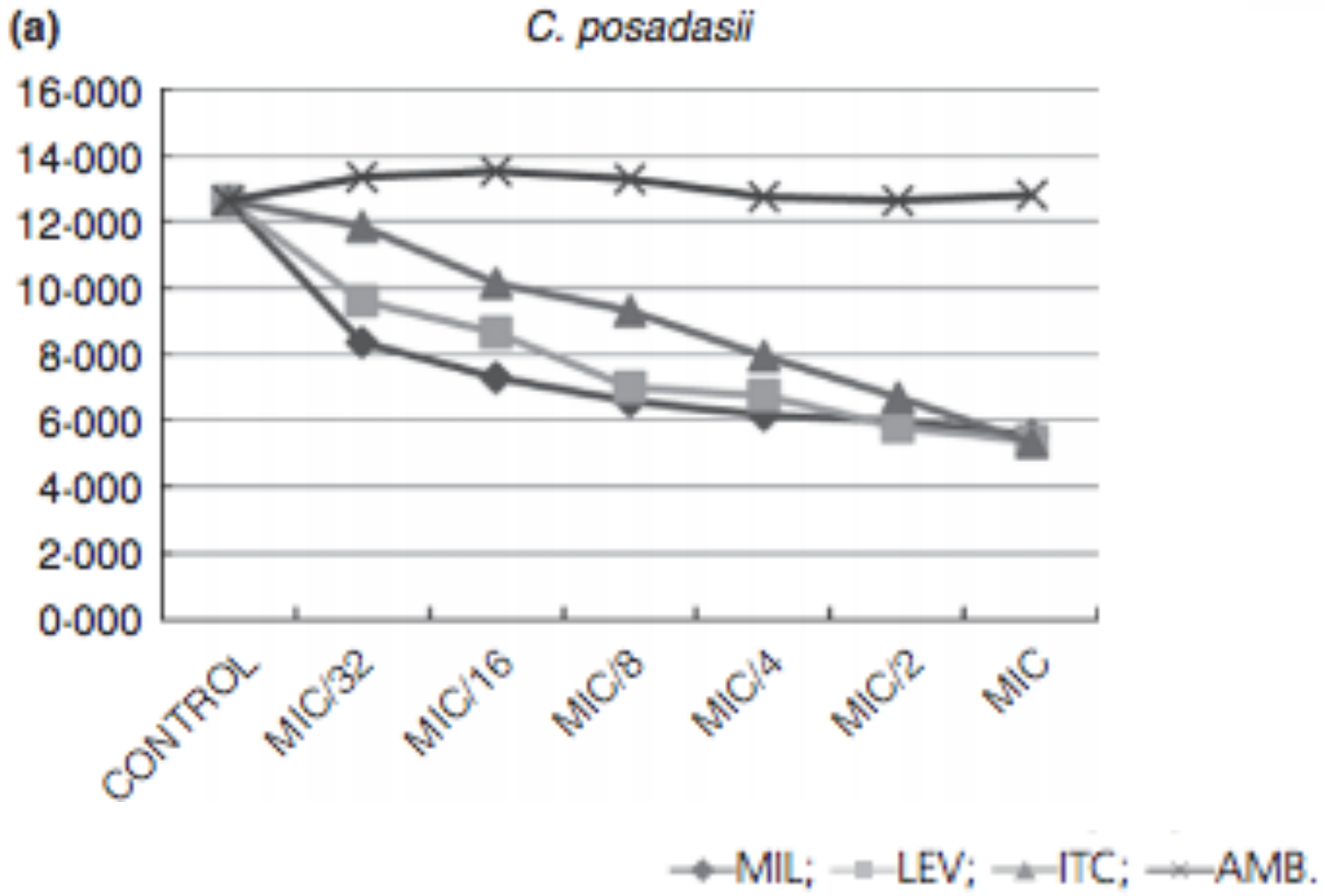
***In vitro* antifungal activity of miltefosine and levamisole: their impact on ergosterol biosynthesis and cell permeability of dimorphic fungi**

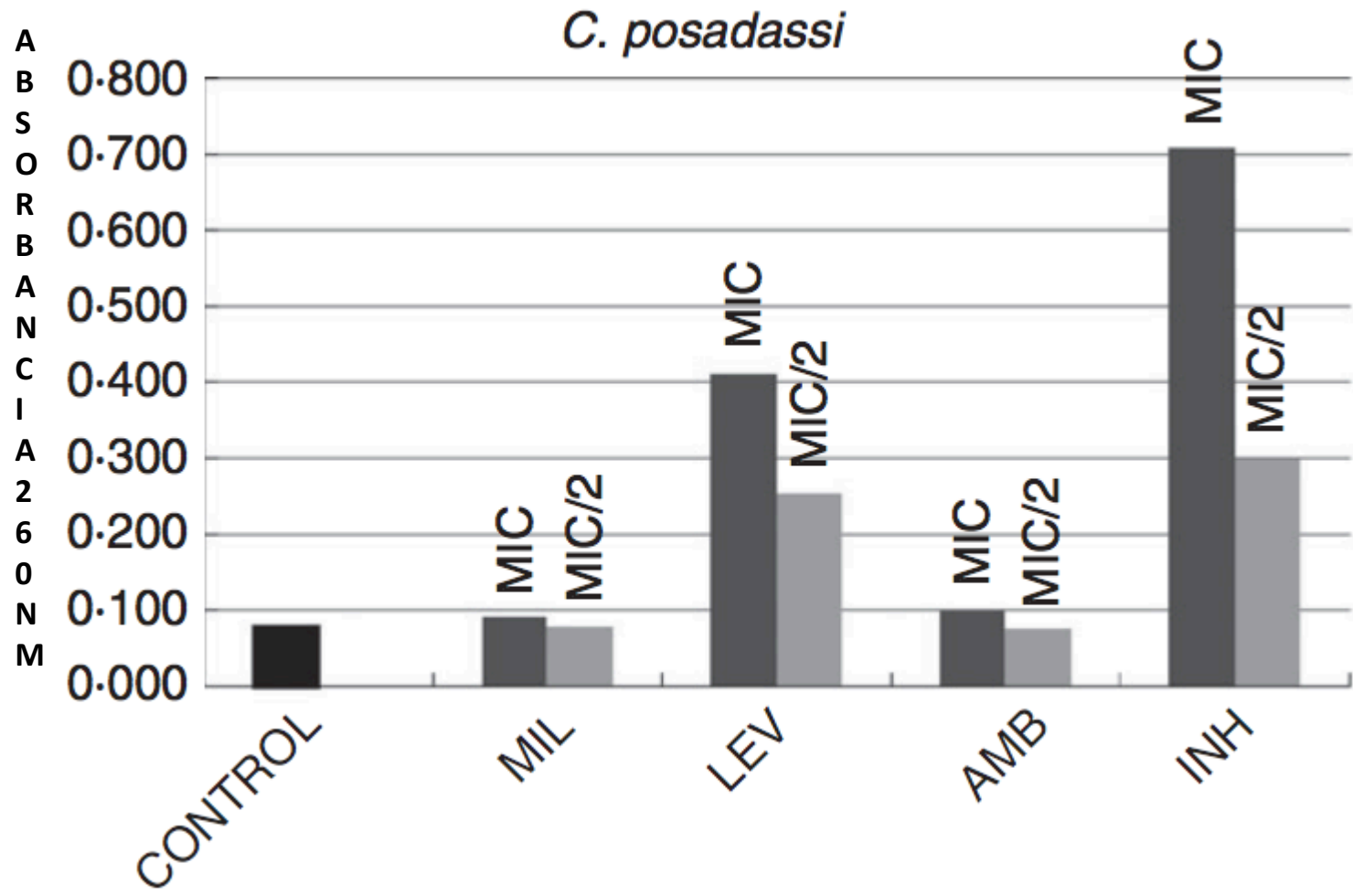
R.S.N. Brilhante<sup>1,2</sup>, E.P. Caetano<sup>1</sup>, R.A.C. Lima<sup>1</sup>, D.S.C.M. Castelo Branco<sup>1</sup>, R. Serpa<sup>1</sup>, J.S. Oliveira<sup>1</sup>, A.J. Monteiro<sup>3</sup>, M.F.G. Rocha<sup>1,4</sup>, R.A. Cordeiro<sup>1,2</sup> and J.J.C. Sidrim<sup>1,2</sup>



Tecnológico de Monterrey  
Escuela de Medicina







# Prevención



Tecnológico de Monterrey  
Escuela de Medicina



# Prevención

## VIH

- No profilaxis
- En regiones endémicas realizar tamizaje serológico y radiografía anual

## Trasplante

- En área endémica
- Seronegativo: Fluconazol 200mg por 6-12 meses
- Seropositivo: Fluconazol 400mg por 6-12 meses

## Medicamentos biológicos

- Tamizaje previo a inicio de biológico
- Vigilar por signos y síntomas



# Exposición en Laboratorio

- Trabajadores de laboratorios en zonas endémicas deben tener suero basal
- Cuando se expongan realizar antígenos y prueba cutánea basal
- Personas expuestas deben recibir dosis terapéutica de itraconazol o fluconazol por 6 semanas como profilaxis



# Exposición en Laboratorio

- Si comienzan con fiebre o tos deben ser evaluados para coccidiodomicosis
- Si después de las 6 semanas no presentan signos o síntomas, repetir antígenos y prueba cutánea
  - Si no hay conversión se puede detener la profilaxis





Pearls

# Novel Strategies to Enhance Vaccine Immunity against Coccidioidomycosis

**Garry T. Cole<sup>1\*</sup>, Chiung-Yu Hung<sup>1</sup>, Sam D. Sanderson<sup>2</sup>, Brady J. Hurtgen<sup>3</sup>, Marcel Wüthrich<sup>4</sup>,  
Bruce S. Klein<sup>4</sup>, George S. Deepe<sup>5</sup>, Gary R. Ostroff<sup>6</sup>, Stuart M. Levitz<sup>6</sup>**



Tecnológico de Monterrey  
Escuela de Medicina



# Vacuna

- La inmunidad con células T es esencial para proteger contra Coccidioidomycosis
- EP67, un agonista del fragmento del complemento C5a, se une a las células vivas de una vacuna atenuada de Coccidooides
  - Aumenta la inmunidad de células T mientras que disminuye la patología inflamatoria



# Vacuna

- Una subunidad de una partícula de glucan se combina para inducir una respuesta durable de CD4 y CD8
- Se está evaluando la seguridad de GP para aplicación en humanos



# Conclusiones

- En nuestro medio hay que considerar Coccidiodomycosis en pacientes con síntomas de NAC
- Abordaje
  - Cultivo/microscopia – Gold Standard
  - Anticuerpo – Más utilizado
  - PCR – Diagnóstico rápido
- Tratamiento
  - Individualizar: Dependiendo de presentación



# Bibliografía

- Mandell, G. L., Bennett, J. E., & Dolin, R. (2015). *Enfermedades infecciosas: Principios y práctica*. Madrid: Elsevier. Capítulo 267: Coccidioidomicosis (género Coccidioides)
- D. Corzo-León. D. Armstrong-James. D. Denning. Burden of serious fungal infections in Mexico- Mycoses – 2015
- C. Nguyen . et.al. Recent Advances in Our Understanding of the Environmental, Epidemiological, Immunological, and Clinical Dimensions of Coccidioidomycosis. Clinical Microbiology Reviews – 2013
- TN Kirkland, J Fierer: Emerg Infect Dis 2:192, 1996



# Bibliografía

- Adam, R. et.al. The Spectrum and Presentation of Disseminated Coccidioidomycosis. The American Journal of Medicine - 2009
- Arce. M, et.al. Primary and Disseminated Cutaneous Coccidioidomycosis: Clinical Aspects and Diagnosis. Current Fungal Infection Reports Curr Fungal Infect Rep – 2016
- Ampel NM The diagnosis of coccidioidomycosis. F1000 Med Rep. 2010 Jan 18; 2. Epub 2010 Jan 18.



# Bibliografía

- Galgan. J. etal 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guideline for the Treatment of Coccidioidomycosis
- R. Bialek et.al. PCR Assays for Identification of Coccidioides posadasii Based on the Nucleotide Sequence of the Antigen 2/Proline-Rich Antigen. Journal of Clinical Microbiology. 2004
- M. Binnicker et.al. Detection of Coccidioides Species in Clinical Specimens by Real-Time PCR. Journal of Clinical Microbiology. 2007.



# Bibliografía

- Mitchell et.al. Development of a Real-Time PCR Assay for Identification of *Coccidioides immitis* by Use of the BD Max System. J. Clin. Microbiol. Journal of Clinical Microbiology. 2015
- Ren-Kai. Li et. Al. In Vitro Activities of Voriconazole, Itraconazole, and Amphotericin B against *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, and *Histoplasma capsulatum*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy . 2000
- Cortez ,K, et.al. Successful Treatment of Coccidioidal Meningitis with Voriconazole. Clinical Infectious Diseases. 2003.





# Bibliografía

- Prabhu RM.et.al. Successful Treatment of Disseminated Nonmeningeal Coccidioidomycosis with Voriconazole. *Clinical Infectious Diseases*. 2004
- Anstead, G. M. "Refractory Coccidioidomycosis Treated with Posaconazole." *Clinical Infectious Diseases* (2005): 1770-776. Web.
- Catanzaro, A. "Safety, Tolerance, and Efficacy of Posaconazole Therapy in Patients with Nonmeningeal Disseminated or Chronic Pulmonary Coccidioidomycosis." *Clinical Infectious Diseases* (2007): 562-68. Web.



# Bibliografía

- Kim, M. M. "Treatment of Refractory Coccidioidomycosis With Voriconazole or Posaconazole." *Clinical Infectious Diseases* (2011): 1060-066. Web
- Gonzalez, G. M. "Correlation between Antifungal Susceptibilities of *Coccidioides Immitis* In Vitro and Antifungal Treatment with Caspofungin in a Mouse Model." *ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY* (2001): 1854-859. Web.
- Antony S: Use of the echinocandins (caspofungin) in the treatment of disseminated coccidioidomycosis in a renal transplant recipient. *Clin Infect Dis* 2004, 879-880.



# Bibliografía

- Park, D. W. "Combination Therapy of Disseminated Coccidioidomycosis with Caspofungin and Fluconazol." *BMC Infectious Diseases* (2006): n. pag. Web.
- Gonzalez, G. M. "Therapeutic Efficacy of Caspofungin Alone and in Combination with Amphotericin B Deoxycholate for Coccidioidomycosis in a Mouse Model." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2007): n. pag.
- Shubitz, L. F. "Modeling Nikkomycin Z Dosing and Pharmacology in Murine Pulmonary Coccidioidomycosis Preparatory to Phase 2 Clinical Trials." *The Journal of Infectious Diseases* (2014)



# Bibliografía

- Duplessis, Ch A. "Two Cases Illustrating Successful Adjunctive Interferon-g Immunotherapy in Refractory Disseminated Coccidioidomycosis." *Journal of Infection* (2011)
- Shubitz-Hien et.al. Evaluation of VT-1161 for Treatment of Coccidioidomycosis in Murine Infection Models. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* Antimicrob. Agents Chemother. - 2015
- Brilhante R.S.N. In vitro antifungal activity of miltefosine and levamisole: their impact on ergosterol biosynthesis and cell permeability of dimorphic fungi. *Journal of Applied Microbiology* – 2015
- Cole, G, et.al. Novel Strategies to Enhance Vaccine Immunity against Coccidioidomycosis. *PLoS Pathogens* - 2013

