

Coccidioidomicosis en el embarazo y periodo perinatal

Manuel Alberto Cano-Rangel ¹
Francisco Javier Vázquez-Ramírez ²
Victoria Yolanda Mateo-Madrigal ³

José Ángel Vázquez-Alvarado ³
Cristhian Miguel Tapia-Torres ⁴

RESUMEN

Los estados de California y Arizona han documentado en los últimos años un incremento en número casos de coccidioidomicosis; el estado Sonora comparte un patrón bioclimático con el último, y debemos señalar que en este estado la enfermedad no exige un reporte obligatorio, por lo cual no existe información oficial al respecto, excepto publicaciones de casos clínicos y resultados de estudios epidemiológicos que evalúan la intradermorreacción a la coccidioidina.

Es reconocido que el sistema inmune, durante el embarazo, sufre alteraciones que permiten la sobrevivencia y desarrollo del feto, y que hacen susceptible a la madre gestante de contraer infecciones por *Coccidioides* spp., y, por supuesto, potencialmente transmitir la infección al producto de la gestación, aunque esta posibilidad es poco frecuente.

El objetivo de la presente publicación es dejar constancia de los riesgos a los que está sujeta la mujer durante la gestación al adquirir una infección por *Coccidioides* spp., las complicaciones que se asocian al tratamiento antifúngico, así como determinar cuáles son las alternativas adecuadas según la edad gestacional, y los efectos indeseables sobre el recién nacido.

Palabras clave: coccidioidomicosis, embarazo, perinatal.

Fecha de recepción: 23/08/2017

Fecha de aceptación: 01/09/2017

1 Pediatra adscrito al servicio de infectología del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

2 Internista intensivista del Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora (HIMES).

3 Residente de segundo año de la especialidad de Pediatría.

4 Epidemiólogo adscrito a Unidad de Vigilancia Epidemiológica HIES-HIMES.

Correspondencia: Dr. Manuel Alberto Cano Rangel. Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES). Reforma # 355, Norte, Col. Ley 57, C. P. 83100, Hermosillo, Sonora. Correo electrónico: drcano61@hotmail.com

ABSTRACT

The states of California and Arizona have reported an increase in Coccidioidomycosis. In Sonora, Coccidioidomycosis has a bioclimatic pattern and, since it's not a disease for which a report is obligatory, we do not have conclusive data, except for case reports and epidemiologic studies.

According to our bibliography, the immune system undergoes a series of changes during pregnancy, that allow for the survival and development of the fetus, also making the mother more susceptible to infections of *Coccidioides* spp, with the possibility to vertically transmit the disease, although, rarely.

This article, seeks to establish the risks of the pregnant woman when acquiring an infection by *Coccidioides* spp, the complications arising with antifungal treatment and the alternatives according to the gestational age.

Keywords: coccidioidomycosis, pregnancy, perinatal.

INTRODUCCIÓN

La coccidioidomycosis es una micosis endémica de áreas determinadas del continente americano, que incluyen geográficamente el sur de Estados Unidos y el norte de México con mayor intensidad en suroeste y noroeste, respectivamente, en el paralelo 40 de norte a sur, desde California a Argentina.^{1,2} Es conocida, como granuloma coccidioidal, enfermedad de posadas, fiebre del valle y reumatismo del desierto. Dicha patología en principio fue reconocida en el hemisferio sur del continente americano por Alejandro Posadas, cuando examinaba una biopsia de aspecto verrugoso con diagnóstico presuntivo de micosis, obtenida del soldado de caballería Domingo Ecurra. Posadas en conjunto con Robert Wernike hicieron una descripción detallada de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Pero, al final, Opúlus, Moffit y May Ash lograron establecer la naturaleza fúngica de la enfermedad.^{3,4} Se ha reconocido que el sistema inmune, durante el embarazo, sufre alteraciones que permiten la sobrevivencia y desarrollo del feto.⁵ Este mismo mecanismo se ve involucrado en el desarrollo de coccidioidomycosis diseminada en la gestación.

Características del hongo

Coccidioides spp. se encuentra en áreas geográficas caracterizadas por clima semiárido, de regiones endémicas, con veranos cálidos precedidos de inviernos poco intensos y bajo porcentaje de lluvia, que favorecen

su crecimiento y dispersión. Se desarrolla en suelo con altas concentraciones de salinidad y alcalinidad, tolera temperaturas aéreas extremas de -40.0°C a 48.8°C y temperaturas del suelo que varían de -6.5°C a 60.5°C, en consecuencia se puede limitar el crecimiento de otros microorganismos y favorecer así la disponibilidad de nutrientes para el desarrollo de *Coccidioides*. El género *Coccidioides* spp. se considera xerotolerante y halotolerante; es un hongo dimórfico, de la clase fúngica *Dikaryomycota*, subclase *Ascomicotina*, del orden *Onygenales*.⁶

El hongo existe, principalmente, en forma de moho; durante los periodos de sequía desarticula las hifas septadas y libera las artroconidias de 2 a 5 µm, que son inhaladas por el hospedero. Alrededor de 70 a 80% de las artroconidias, sobreviven al encuentro inicial con el sistema inmune del organismo agredido, éstas se convierten en esférulas inmaduras, más tarde se rompen y desprenden cientos de endosporas que posteriormente se convierten en esférulas.⁷ Se reconoce desde el año 2002, que el género *Coccidioides* distingue dos diferentes taxones: *Coccidioidomycosis immitis*, endémico de California, y *Coccidioides posadasii*, endémico del sureste de Estados Unidos y el norte de México, centro y Sudamérica.⁸

EPIDEMIOLOGÍA

Coccidioidomicosis es considerada como una micosis profunda, la más importante de Norteamérica. En la última década, en los estados de California y Arizona se ha presentado un incremento en el reporte de casos de la enfermedad, lo cual ha generado preocupación en los estados del norte del país, ya que comparten el mismo patrón bioclimático. Las áreas endémicas se demarcan por la respuesta a la intradermoreacción (ID) a la coccidioidina o a la esferulina derivadas de la fase saprofitica⁹ y parasitaria del hongo, respectivamente, las cuales evidencian el contacto del sistema inmune con el patógeno; reflejan una inmunidad celular tardía tipo IV.

Una zona endémica se define como tal, si más de 5% de la población tiene una respuesta a la ID, si el agente causal es aislado del medio ambiente o si se detectan casos de la enfermedad. La historia de la coccidioidomicosis en México inició en 1932 con el reporte hecho por Perrin y Cicero^{10,11} de un inmigrante mexicano, a quien se le diagnosticó la enfermedad. Alrededor de 1940, González Ochoa aplicó pruebas intradérmicas aproximadamente a 495 personas, residentes de Hermosillo, Mexicali y Pueblo Nuevo, Baja California, del total, 13.4% de los individuos resultó positivo a la ID, demostrando así que esta enfermedad era adquirida, muy probablemente, en el lugar de residencia, ya que no se ha evidenciado transmisión de persona a persona. Posteriormente, Gastón Madrid en 1948 reportó el primer caso autóctono en el estado de Sonora.

Farness, en 1941, dio a conocer por primera vez el riesgo potencial de coccidioidomicosis y embarazo. Más tarde, en 1949 en el condado de Kern en California, se reportó que tres de cada cuatro muertes maternas de entre 2,140 mujeres gestantes, fueron secundarias a coccidioidomicosis. En 1988 Wack y colaboradores,¹² reportaron una prevalencia de 2.1/10,000 embarazos en Tucson, Arizona. En 102 mujeres, a quienes se les aplicó una prueba de ID a coccidioidina, dentro de las primeras 24 horas postparto, con un promedio de 9 años 9 meses de resi-

dencia en el valle de San Joaquín, desarrollaron 47% de reactividad a la ID.¹³

A pesar de las evidencias demostradas de la alta incidencia y prevalencia de coccidioidomicosis en la población mexicana en los estados del norte del país, incluso más elevadas que otras enfermedades de notificación obligatoria dentro del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, la coccidioidomicosis no es considerada una enfermedad de reporte obligatorio. No se cuenta actualmente con datos que determinen el impacto que tiene esta enfermedad sobre la salud pública en áreas endémicas del país.¹⁰

FISIOPATOLOGÍA

Durante el embarazo ocurren cambios de adaptación pulmonar, incremento de la frecuencia cardiaca, volumen sistólico, reducción de la capacidad residual pulmonar, que pueden incrementar el riesgo de hipoxemia y la severidad del proceso infeccioso.¹⁴ *Coccidioides*, en su fase saprobia o infectante, se encuentra en los 20 cm superficiales de la tierra. Su estructura está compuesta por hifas denominadas artroconidios, éstas son fragmentadas y transportadas por corrientes de aire; una vez inhalada por el huésped, la artroconidia se aloja en los alveolos y genera una respuesta inmune predominantemente por Polimorfonucleares (PMN) y macrófagos. La respuesta inmune del huésped, por lo general, es suficiente para contener la enfermedad, en la cual la expresión clínica no va más allá de la expresión “fiebre del valle”, sin embargo, es reconocido que en pacientes con déficit inmunitario puede evolucionar a formas diseminadas progresivas.¹⁵ *Coccidioides* conserva una variedad de características patogénicas que favorecen su capacidad de provocar lesión: su gruesa pared le ayuda a evadir la fagocitosis, la esférula produce más endosporas que otros hongos, además liberan un material fibrilar que inhibe el acceso de los PMN a las endosporas.^{16,17}

La respuesta inmune primaria a la agresión por *Coccidioides* spp. se realiza a través de una inmunidad celular Th1, una subpoblación de linfocitos CD4+ o cé-

lulas T cooperadoras que responden al liberar interferón gamma (INF γ) e interleucina 2 (IL-2). Este tipo de respuesta inmune se asocia con inhibición del crecimiento de células trofoblásticas y se ha señalado que los macrófagos pueden liberar algunas sustancias que comprometen el desarrollo del embrión. El incremento de factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) ha sido asociado anecdóticamente con pérdida del producto de la gestación en ratas por falla ovárica. Por el contrario, en la repuesta Th2 se producen IL-2, IL-5, IL-9, IL-10 y otras que favorecen la respuesta humoral, además, se ha descrito que la elevación de los niveles de estrógenos y progesterona ha sido vinculada a una respuesta predominantemente Th2, con el objetivo de proteger al feto y la placenta de ataques inmunológicos.^{15,18,19} Se ha referido que la susceptibilidad de las mujeres embarazadas a la diseminación de la enfermedad se relaciona con la estimulación hormonal sobre el hongo, por ende, resulta en una tasa acelerada de liberación de endosporas –que supera la capacidad inmunitaria del hospedero, quien tendría un sistema inmune deprimido.¹⁸

Cuadro clínico

La mayoría de las referencias señala que la expresión clínica de la enfermedad es similar en pacientes embarazadas y no embarazadas,²⁰ coincidiendo además en que la coccidioidomicosis en la mujer embarazada presenta mayor probabilidad de diseminación, por lo tanto, se considera 40 a 100 veces mayor que la población general, e incrementa el riesgo según la edad gestacional: 23% para el primer trimestre, 59% para el segundo, y 68% durante el último trimestre, debido a la estimulación hormonal directa sobre el crecimiento del hongo y la capacidad disminuida del sistema inmune de la mujer embarazada.^{18,19,21,22}

Las pacientes con afección pulmonar presentan con frecuencia tos productiva, fiebre, que se acompaña de fatiga, cefalea, dolor torácico, dificultad respiratoria y pérdida de peso, seguida de lesiones eritematosas dolorosas, por lo común limitadas a extremidades, conocidas

como eritema nodoso, que aparecen de una a dos semanas después de iniciar el cuadro respiratorio. Cuando hay diseminación de la enfermedad, los sitios involucrados con mayor frecuencia son el sistema nervioso central, seguida por afección de piel, tejidos blandos y enfermedad ósea.²⁰

La afección de la piel no se limita a eritema nodoso, también puede expresarse como eritema multiforme, exantema agudo y, en menor proporción, síndrome de Sweet y dermatitis granulomatosa intersticial. Cabe mencionar que tanto eritema nodoso como eritema multiforme representan el reflejo de la respuesta de hipersensibilidad a la infección. Algunos autores señalan que este signo puede ser utilizado como una herramienta de pronóstico para evaluar la evolución de la enfermedad, ya que si este signo no aparece en los pacientes, éstos sufrirán mayor riesgo de diseminación y menor recuperación de la enfermedad.²⁰

Las pacientes que desarrollan infección del sistema nervioso central, en gran medida, presentan cefalea, náusea, vómito, trastornos del sensorio, alteraciones visuales, papiledema, signos de focalización neurológica, debilidad generalizada y signos de irritación meníngea.²³

Infección neonatal por *Coccidioides* spp

La infección por *Coccidioides* spp. en la etapa neonatal es un evento raramente descrito, el mecanismo de transmisión más común es inhalación de artrosporas del medio ambiente durante los primeros días de vida, aunque existen reportes en la literatura de cultivos de cérvix uterino positivos para *Coccidioides* spp., lo cual ha llevado a sugerir que la infección neonatal también puede ocurrir tras la exposición del producto de la gestación a secreciones en el canal vaginal.²¹ Se cree que el hongo no atraviesa la placenta, debido a que hay una gran cantidad de casos donde se ha desarrollado placentitis coccidioidal sin asociación con enfermedad fetal. Los argumentos que se esgrimen como sustento son los siguientes: el gran tamaño de la esférula hace difícil su paso a través de la barrera placentaria, y la formación de una reacción in-

flamatoria granulomatosa que elimina las esférulas de la circulación de las vellosidades corioideas; sin embargo, cuando la placenta es manipulada, se podría comprometer el equilibrio de la barrera feto-placentaria y, teóricamente, presentarse como una transmisión perinatal. Hasta 1999 habían sido publicados solo quince casos de infección neonatal.^{18,24}

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Para el caso del diagnóstico con base en sintomatología respiratoria en mujeres embarazadas, es importante considerar el antecedente de residencia habitual, o bien, el de viajes recientes a zonas endémicas de coccidioidomicosis, con ello incrementa el índice de sospecha si éstas se asocian a exantema o eosinofilia periférica, relacionadas con dicha patología.²⁵

Dentro de los exámenes primarios, el hemograma en pacientes con coccidioidomicosis diseminada, suele presentar leucocitosis moderada con eosinofilia, que puede alcanzar hasta 25%, con velocidad de sedimentación globular elevada.^{26,27} El desarrollo del hongo *Coccidioides* spp. en medios de cultivo, es considerado el estándar de oro en el diagnóstico de la enfermedad, sin embargo, este organismo puede identificarse en muestras de tejido, esputo, secreciones de piel, así como, en menor proporción, en líquidos estériles como líquido cefalorraquídeo, pleural y articular. El aislamiento en cualquier localización o fluido corporal es considerado diagnóstico.

Coccidioides spp. puede desarrollarse en medios rutinarios; el crecimiento del hongo comienza, en un promedio, de 3 a 5 días después de la inoculación. Los medios no selectivos que se emplean con mayor frecuencia en el ejercicio clínico son agar dextrosa de Sabouraud (con o sin cicloheximida), agar papa dextrosa, agar gelosa-sangre de cordero, agar chocolate, agar-infusión de cerebro-corazón, entre otros. El desarrollo de *Coccidioides* spp. en medios de cultivo produce una artroconidia altamente infecciosa dentro de las 72 horas después de su crecimiento inicial, por consiguiente, representa un alto riesgo de exposición por inhalación al personal de

laboratorio; para su manejo se requieren condiciones de bioseguridad de nivel 3.^{25,26}

Los pacientes inmunocompetentes pueden mostrar cambios inflamatorios tempranos y tardíos. Durante la fase temprana se presenta una reacción inflamatoria mixta, la cual consiste en una atracción de Polimorfonucleares (PMN) y, en menor grado, células granulomatosas, acompañadas de eosinofilia tisular. Durante la maduración de la endospora, la lesión granulomatosa predomina, con una atracción linfocitaria, células plasmáticas y células gigantes multinucleadas (granuloma). Cuando la esférula libera endosporas, éstas precipitan la recurrencia de la respuesta PMN, los cuales pueden ser observados en las muestras de tejido.²⁷

La detección microscópica de *Coccidioides* spp. puede representar un reto para el médico. La preparación en fresco con hidróxido de potasio (KOH) requiere de personal altamente capacitado. La tinción fluorescente de blanco de calco-flúor se une a la quitina y la celulosa de la pared del hongo y requiere, además, de un microscopio de fluorescencia, tiene un rendimiento superior al KOH.

De las tinciones en tejido, la más sensible es Grocott metamina-plata, en la cual se observa un color negro que contrasta sobre un fondo verde; puede teñir el tejido adyacente. Esta tinción puede obstruir la visualización de estructuras internas, como las endosporas, dentro de las esférulas, por una sobretinción del hongo y el tejido. Tinciones como el ácido peryódico de Schiff y hematoxilina y eosina son de uso común en histopatología, empero, son menos sensibles que el Grocott metamina-plata.

Las estructuras identificadas con mayor frecuencia son las esférulas con un diámetro de 10 a 100µm, las cuales pueden encontrarse en varios estadios de evolución, y en su interior podemos observar las endosporas con un diámetro de 2 a 5µm. Las esférulas pueden ser visualizadas en células gigantes multinucleadas y en líquido de microabscesos. Es menos probable identificarlas en caseum, calcificaciones o focos de licuefacción, y aún en menor proporción, en frotis de líquido cefalorraquídeo

de pacientes con meningitis. El reconocimiento de endosporas dentro de las esférulas es considerado diagnóstico, aunque se han descrito formas miceliales en tejido humano principalmente en sistema respiratorio y sistema nervioso central.^{27, 28, 29}

Las pruebas serológicas para la detección de anticuerpos para coccidioidomicosis incluyen Inmunoensayo Enzimático (EIA), aglutinación por látex, inmunodifusión y pruebas de fijación de complemento.³⁰

Las pruebas cualitativas, por su parte, incluyen Inmunodifusión (ID) que determina la presencia de anticuerpos IgM (precipitinas) para coccidioidomicosis, también es conocida como Inmunodifusión Tubos Precipitantes (IDTP), o la fijación de complemento (CF) que determina la presencia de anticuerpos IgG y es conocida también como Inmunodifusión Fijadora de Complemento (IDCF). Estos anticuerpos deben de interpretarse de la siguiente forma: los anticuerpos precipitantes IgM son importantes para el diagnóstico de infección primaria y los anticuerpos IgG fijadores de complemento son asociados a una infección reciente, pero pueden ser detectados en suero meses o años después de la infección inicial.³¹

Las pruebas cuantitativas determinan los títulos de anticuerpos IgG por fijación de complemento, la determinación de los títulos es apropiada después de que el diagnóstico ha sido establecido. Los resultados expresados en diluciones nos orientan para determinar la severidad de la enfermedad, ya que títulos superiores a 1:16 en suero son asociados comúnmente con enfermedad diseminada, pero títulos bajos pueden asociarse con una limitada diseminación como puede ser la infección de un solo sitio. La presencia de anticuerpos fijadores de complemento en líquido cefalorraquídeo indica meningitis coccidoidal, las pruebas serológicas negativas no descartan infección por coccidioidomicosis.

Otros exámenes como el EIA son pruebas cualitativas que son sensibles y muy específicas para la detección de IgG. Es frecuente que el EIA produzca reacciones

falsas positivas para IgM y los resultados no se expresen en diluciones. Finalmente, la aglutinación por partículas de látex intenta detectar IgM, pero es común que se produzcan reacciones falsas positivas (10-15%).

Diagnóstico molecular

Respecto a las técnicas moleculares, se han desarrollado múltiples trabajos cuyas técnicas carecen de validaciones, no obstante, Gago y colaboradores³¹ desarrollaron una técnica de reacción en cadena polimerasa en tiempo real (RT-PCR), que demostró tener una alta sensibilidad para la detección de ADN genómico de Coccidioidomicosis en modelos animales infectados de manera experimental. Tiene una sensibilidad alta sobre todo en tejidos como el bazo y los pulmones, además, una de las ventajas de esta técnica es que el límite de detección es más bajo que otras ya reportadas, y parece evidenciar, apropiadamente, la progresión de la infección en modelos de ratón y ha probado ser útil en el monitoreo y seguimiento de pacientes.

TRATAMIENTO

El manejo de coccidioidomicosis durante el embarazo requiere consideraciones especiales, ya que debemos tomar en cuenta la edad gestacional y los antecedentes de infección coccidoidal, además de los efectos teratogénicos de los azoles.³³

El posible mecanismo de teratogenicidad de los antifúngicos azoles, se ha vinculado a una esteroidogénesis anormal, que ocasiona posibles anomalías craneofaciales y esqueléticas que dependen de dosis altas de fluconazol, y representan un severo espectro de malformaciones debidas a un aberrante metabolismo de esteroides. Se debe señalar que fluconazol no es el único asociado con anomalías fetales, con itraconazol y posaconazol se han encontrado anomalías similares al administrarse a altas dosis en modelos animales, sin embargo, voriconazol ha sido relacionado con malformaciones a dosis subterapéuticas, por ende, ha sido enlistado por la FDA en categoría D para el embarazo. Las características dismórficas más comúnmente descritas

asociadas con azoles son craneosinostosis, paladar hendido, fusión radio-humeral, encorvamiento de tibia y fémur, hipoplasia de huesos nasales y acortamiento de los pulgares y dedos de los pies. El espectro de malformaciones fue similar al síndrome de Antley-Bixler, un raro desorden congénito de craneosinostosis y anomalías esqueléticas, descrito en 1975.¹²

A continuación, describiremos algunas pautas de manejo en la mujer embarazada y la infección por *Coccidioides* spp.

- En el desarrollo de coccidioidomycosis sintomática durante el embarazo debe considerarse como prioridad el inicio de terapia antifúngica.
- En la mujer que desarrolla infección no meníngea en el embarazo, el inicio de tratamiento dependerá de la maduración fetal.
- Durante el primer trimestre del embarazo en coccidioidomycosis sistémica y meníngea (CM), el medicamento de elección es anfotericina B.
- En la presentación no meníngea durante el primer trimestre, el tratamiento es anfotericina B intravenosa. Otra alternativa es no indicar tratamiento y llevar un estricto control de la evolución de la enfermedad.
- Cuando se presente contraindicación para la administración de anfotericina B durante el primer trimestre del embarazo, la alternativa de administrar un azol, siempre y cuando se informe a la madre sobre los potenciales riesgos de teratogenicidad.
- Después del primer trimestre, los azoles como fluconazol o itraconazol deben ser considerados en caso de ameritar tratamiento antifúngico.
- En el caso de infección de sistema nervioso central durante el primer trimestre de embarazo, la recomendación es anfotericina B intratecal. Más tarde, se ofrece la alternativa con terapia antifúngica con azoles (fluconazol).
- En pacientes con antecedentes de infección en remisión sin terapia antifúngica, no se recomienda iniciar el tratamiento, ya que el riesgo de reactivación de la enfermedad es bajo, empero, se debe llevar un control estricto donde se incluya la toma de pruebas serológicas con una revisión cada 6 o 12 semanas durante el embarazo.
- Si la mujer se encontraba tomando tratamiento antifúngico previo al embarazo, y la enfermedad se encuentra en remisión, debe recomendarse la suspensión de la terapia y continuar con un monitoreo serológico con una frecuencia de 4 a 6 semanas para evaluar su posible reactivación. Como alternativa, si la infección por el hongo no está en remisión franca, y recibe manejo con azoles, éste debe detenerse e iniciar anfotericina B durante el primer trimestre, más tarde puede ser sustituida por una terapia con azoles.
- En el caso de CM asociado a embarazo que recibe una terapia con azoles, debe suspenderse el tratamiento durante el primer trimestre con el fin de evitar los riesgos en el feto, secundarios a su administración, no obstante, si presenta actividad meníngea se recomienda iniciar con anfotericina B. Una alternativa es continuar con azoles durante el embarazo, previo consentimiento informado de la madre sobre el riesgo y beneficio de la terapéutica.
- En enfermedad meníngea, si la mujer recibe tratamiento antifúngico previo al embarazo, éste puede suspenderse manteniendo un estrecho control durante el primer trimestre, reinstalando posteriormente la terapia antifúngica con azoles.³⁴
- Las dosis recomendadas para fluconazol son de 400 a 1200mg al día en aquellos pacientes con función renal normal, no se recomiendan dosis menores de 400mg diarios en adultos sin afección renal importante.

CONCLUSIONES

1. Durante el embarazo existe evidencia de una susceptibilidad incrementada a procesos infecciosos causados por agentes como *Coccidioides* spp, virus de influenza, virus de hepatitis E, malaria, herpesvirus y *Listeria monocytogenes*, entre otros.
2. Se debe sospechar el diagnóstico en mujeres embarazadas que residan en áreas endémicas o tengan el antecedente de haber viajado a zonas con alta incidencia de coccidioidomicosis.
3. Durante el embarazo, en las mujeres que presenten cuadro febril y afección de vías respiratorias bajas, debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial.
4. La enfermedad neonatal es rara, pero se recomienda, en madres con infección activa, realizar la revisión de la placenta.
5. En México se desconoce la situación actual de la enfermedad, ya que no es considerada una enfermedad de reporte obligatorio.
6. El cuadro clínico en la enfermedad diseminada depende del órgano afectado.
7. Para el tratamiento de coccidioidomicosis durante el embarazo se debe tener en cuenta el trimestre de la gestación en el cual se presenta la infección, o percatarse de la posible existencia de un diagnóstico previo de la enfermedad.
8. El tratamiento de coccidioidomicosis durante el primer trimestre de embarazo se debe realizar con anfotericina B, dado que los azoles tienen potencial riesgo teratogénico.

REFERENCIAS

1. Cano MA, Álvarez G, Durazo MA, Peralta I. Coccidioidomicosis pulmonar: 24 años de experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Rev Mex Pediatr*. 2008; 75 (4): 162-167.
2. Mendoza MA, Acuña KM, Álvarez HG, Cano RMA, Castillo OG, Dórame CR, et al. Guía del Grupo Mexicano de Diagnóstico y Tratamiento de la Coccidioidomicosis. *Enf Inf Microbiol*. 2015; 35 (1): 18-31.
3. Negroni R. Historia del descubrimiento de la coccidioidomicosis. *Rev Argent Dermatosisifilol*. 2011; 92 (3).
4. Hirschmann J. The early history of coccidioidomycosis: 1892-1945. *Clin Infect Dis*. 2007; 44 (9): 1202-1207.
5. Barbee RA, Hicks MJ, Grosso D, Sandel C. The maternal immune response in coccidioidomycosis. Is pregnancy a risk factor for serious infection? *Chest*. Sep 1991; 100 (3): 709-715.
6. Reyes MM, Pérez HM, Ocaña MJ, Frías LM, Martínez HE, Arenas R, et al. *BMC Infect Dis*. 2016; 16: 550.
7. Lee CY, Thompson III GR, Hatsey CJ, Hodge GC, Lunetta JM, Pappagianis D, et al. *Coccidioides* endospores and spherules draw strong chemotactic, adhesive, and phagocytic responses by individual human neutrophils. *PLoS One*. Jun 2015; 10 (6).
8. Duarte E, Frías MG, Zúñiga G, Martínez E, Acosta G, Reyes M. Molecular markers in the epidemiology and diagnosis of coccidioidomycosis. *Rev Iberoam Micol*. Jan-Mar 2014; 31 (1): 49-53.
9. Castañón OL, Laniado LR, Concepción T, Muñoz HB, Aroch CA, Aranda UIS, et al. Clinical comparison of two coccidioidins. *Mycopathologia*. Jun 2010; 169 (6): 427-430.
10. Baptista RC, Riquelme M. Epidemiología de la coccidioidomicosis en México. *Rev Iberoam Micol*. 2007; 24: 100-105.
11. Cano MA, Dórame R, Gómez N, Contreras J. Coccidioidomicosis diseminada con afección a nódulos linfáticos: Experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (1983-2004). *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*. 2006; 23 (1): 10-14.
12. Bercovitch R, Catanzaro A, Schwartz B, Pappagianis D, Watts D, Ampel N. Coccidioidomycosis during preg-

- nancy: a review and recommendations for management. *Clin Infect Dis*. Aug 2011; 53 (4): 363-368.
13. Cohen R, Burnip R. Coccidioidin skin testing during pregnancy and in infants and children. *Calif Med*. Jan 1950; 72 (1): 31-33.
14. Kourtis A, Read J, Jamieson D. Pregnancy and Infection. *N Engl J Med*. 2014; 370: 2211-2216.
15. Labarca M, Santos J, Aragón J, Reyna E. Coccidioidomycosis diseminada y embarazo. Reporte de un caso. *Clin Invest Ginecol Obstet*. Jan-March 2015; 42 (1): 38-40.
16. Spinello I, Johnson R. A 19-year-old pregnant woman with a skin lesion and respiratory failure. *Chest*. Aug 2006; 130 (2): 611-615.
17. Stevens D. Current concepts: Coccidioidomycosis. *N Engl J Med*. Apr 1995; 332 (16):1077-1082.
18. Hooper J, Lu Q, Pepkowitz S. Disseminated coccidioidomycosis in pregnancy. *Arch Pathol Lab Med*. Apr 2007; 131 (4): 652-655.
19. Powell B, Drutz D, Huppert M, Sun S. Relationship of progesterone- and estradiol-binding proteins in *Coccidioides immitis* to coccidioidal dissemination in pregnancy. *Infect Immun*. May 1983; 40 (2): 478-485.
20. Spinello I, Johnson R, Bagi S. Coccidioidomycosis and pregnancy: a review. *Ann N Y Acad Sci*. Sep 2007; 1111: 358-364.
21. Arnold CA, Rakheja D, Arnold MA, Peters JM, Fernandes NJ, Quintanilla NM, et al. Unsuspected, disseminated coccidioidomycosis without maternofetal morbidity diagnosed by placental examination: case report and review of the literature. *Clin Infect Dis*. Jun 2008; 46 (11): e119-123.
22. Calderón A. Características clinicopatológicas y distribución del número de autopsias de pacientes fallecidos por coccidioidomycosis en un hospital de referencia del noreste de México. *Gac Med Méx* 2004; 140 (4).
23. Mathisen G, Shelub A, Truong J, Wigen C. Coccidioid meningitis: clinical presentation and management in the fluconazole era. *Medicine (Baltimore)*. Sep 2010; 89 (5): 251-284.
24. Fajardo F, Olivas M, Castillo J. Coccidioidomycosis pulmonar en un neonato. Reporte de un caso. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*. 2014; 31 (1): 57-62
25. Tuarog M, Thompson G. Coccidioidomycosis: Recent updates. *Semin Respir Crit Care Med*. Oct 2015; 36 (5): 746-755.
26. Carrada T. Los métodos de laboratorio en el diagnóstico de coccidioidomycosis. *Rev Chilena Infectol*. 2014; 31 (3): 293-297.
27. Saoubolle M. Laboratory aspects in the diagnosis of coccidioidomycosis. *Ann N Y Acad Sci*. Sep 2007; 1111: 301-314.
28. Muñoz B, Palma G, Cabello C, Martínez MA. Parasitic polymorphism of *Coccidioides* spp. *BMC Infect Dis*. Apr 2014; 14: 213.
29. Kappel S, Wu J, Hillman J, Linden K. Histopathologic findings of disseminated coccidioidomycosis with hyphae. *Arch Dermatol*. Apr 2007; 143 (4): 548-549.
30. Malo J, Luraschi-Monjagatta C, Wolk D, Thompson R, Hage C. Update on the diagnosis of pulmonary coccidioidomycosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11 (2): 243-253.
31. Blair J, Coakley B, Santelli A, Hentz J. Serologic testing for symptomatic coccidioidomycosis in immunocompetent and immunosuppressed hosts. *Mycopathologia*. 2006; 162: 317-324.
32. Gago S, Buitrago MJ, Clemons K, Cuenca-Estrella M, Mirels L, Stevens D. Development and Validation of a quantitative real-time PCR assay for the early diagnosis of coccidioidomycosis. *Diagn Microbiol Inf Dis*. Jun 2014; 79 (2): 214-221.

33. Galgiani JN, Ampel NM, Catanzaro A, Johnson RH, Steven DA, Williams PL. Practice guidelines for the treatment of coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis.* 2000; 30 (6): 58-61.

34. Galgiani J, Ampel N, Blair J, Catanzaro A, Geertsma F, Hoover S, et al. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis.* 2016; 63 (6): 717-722.