



## Consideraciones sobre el manejo de la Coccidioidomicosis en Sistema Nervioso Central

Oscar Vázquez Tsuji\*, Kelly Christina Márquez Herrera\*\*

\*Jefe de Servicio de Parasitología y Micología Instituto Nacional de Pediatría.

\*\*Médico y cirujano Universidad del Rosario, Bogotá-Colombia. Médico Pediatra Universidad Nacional de Colombia. Residente Infectología Pediátrica Instituto Nacional de Pediatría.

La coccidioidomicosis es una micosis profunda de amplia distribución mundial, cuya zona de más elevada endemidad se encuentra en el suroeste de Estados Unidos, en el condado de Kern en California, con un índice de pruebas cutáneas positivas del 90%. También se presenta en los estados de Arizona, Nevada, Nuevo México, Texas y Utah. En México se han descrito tres zonas de importancia, que son: 1) la zona Norte, que comprende los estados de Baja California, Sonora y Chihuahua, con un índice de reactividad cutánea de más del 50%. 2) La zona del Litoral del Pacífico, que comprende los estados de Sinaloa, Colima, Michoacán, Nayarit y Guerrero, con un índice de reactividad cutánea superior al 50%. 3) La zona del Centro, que comprende los estados de Nuevo León, Coahuila, San Luis Potosí, Guanajuato y la Comarca Lagunera, con índice de reactividad cutánea del 40%. En Centroamérica se han documentado casos en Honduras, Guatemala y Nicaragua, y en Sudamérica se encuentra en Colombia, Venezuela, Paraguay y Argentina.

En relación al tratamiento, en la coccidioidomicosis pulmonar primaria asintomática no se requiere administrar tratamiento antimicótico, ya que la mayoría de los casos son de evolución benigna. En estos casos, el tratamiento antimicótico se debe instituir sólo si los síntomas persisten por más de seis semanas y en los casos en que el paciente presente enfermedad subyacente o inmunodeficiencia. El tratamiento se debe instituir en los casos de enfermedad pulmonar progresiva severa, infección diseminada, enfermedad osteoarticular, infección en sistema nervioso central y en pacientes inmunocomprometidos.

**Palabras clave:** Coccidioidomicosis, sistema nervioso central, fluconazol, anfotericina B.

Existen dos antifúngicos que de manera clásica se emplean en el tratamiento de la coccidioidomicosis: la anfotericina B, con reportes anecdóticos de administración intratecal e intraventricular que dejó de utilizarse por presencia de ventriculitis grave, y que se reserva en la actualidad para los casos graves con diseminación y afectación del sistema nervioso central y los azoles.

La coccidioidomicosis meníngea hasta antes de la introducción de la *anfotericina B* en 1957, tenía una mortalidad del 100%. Desde la aparición de la anfotericina, distintos estudios muestran una sobrevida superior al 57%; sin embargo, su nefrotoxicidad y la necesidad de esquemas de tratamiento prolongados, plantearon la necesidad de encontrar un grupo de medicamentos con menos efectos adversos y que permitieran su administración por vía oral; en este contexto los azoles ofrecieron una nueva alternativa terapéutica.

El primer azol empleado en el manejo de la coccidioidomicosis meníngea fue el *miconazol*; sin embargo, la tasa de éxito no fue superior a la observada con la anfotericina y su penetración a SNC después de la administración endovenosa resultó muy pobre. El *ketoconazol* tenía la ventaja sobre el miconazol de poder administrarse por vía oral y presentar menos efectos adversos con una vida media mayor, pero su penetración a sistema nervioso también resultó muy pobre, alcanzando en el mejor de los casos un máximo del 3% de las concentraciones sanguíneas a pesar de emplearse

dosis muy altas del mismo. Con *itraconazol* se tiene poca experiencia en el tratamiento de esta patología.

El *fluconazol* presenta poca unión a proteínas séricas (11%) en comparación con otros azoles, lo cual permite una mayor penetración a SNC; además puede administrarse por vía oral con buena biodisponibilidad. Un estudio de farmacocinética demostró que las concentraciones de fluconazol en LCR se aproximaron a las concentraciones séricas en las 8 horas siguientes a su administración y excedieron las mismas entre las 8 y 24 horas, planteando el uso de fluconazol como monoterapia o como terapia adyuvante a la anfotericina en el tratamiento de la coccidioidomycosis meníngea.

En un estudio mexicano realizado entre 1990 y 1995 se evaluó la eficacia del fluconazol en 10 pacientes con diagnóstico de coccidioidomycosis meníngea confirmada por cultivo (5 niños y 5 adultos), a dosis de 6 mg/kg/día en los niños y 400 mg/día en los adultos, mostrando respuesta favorable en todos los casos, con reactivación en 4 de ellos y resolución al reinstaurar el tratamiento. Sin embargo, otros estudios plantean que la eficacia del fluconazol en esta entidad nosológica oscila alrededor del 70 al 87% y que la progresión de la enfermedad es un problema emergente a pesar del uso de dosis altas de fluconazol (hasta 12 mg/kg/día).

Surge entonces la necesidad de encontrar nuevos esquemas terapéuticos para el manejo de los pacientes con coccidioidomycosis meníngea con mala respuesta al tratamiento, y aunque no existe en la literatura criterios diagnósticos que la definan claramente, podemos establecer como definición operacional de refractariedad a aquellos pacientes que a pesar de recibir un tratamiento antifúngico adecuado (fluconazol por ser el de mejor penetración a SNC), a dosis altas (12 mg/kg/día) continúen presentando cultivo de LCR positivo para *Coccidioides* spp, incremento en los títulos séricos o en líquido cefalorraquídeo para anticuerpos anticoccidioides, agravamiento de la enfermedad o reaparición de la sintomatología neurológica una vez que ésta ya había remitido.

La combinación de *anfotericina B* con un azol como terapia de salvamento en los pacientes con coccidioidomycosis diseminada refractaria al manejo inicial se cita desde las

guías IDSA 2005, sin que se reporte superioridad de este régimen sobre la monoterapia.

La anfotericina B deoxicolato se administra a la dosis de 0.7 a 1.0 mg/kg diariamente. Las nuevas formulaciones de anfotericina liposomal y complejo lipídico, administradas a dosis entre 3 y 5 mg/kg/día no parecen tener ventajas terapéuticas sobre el hongo, pero se asocian a una menor toxicidad renal.

Otros agentes de uso potencial en la coccidioidomycosis refractaria incluyen voriconazol, posaconazol, caspofungina y la combinación de éstos con anfotericina; no obstante no existe suficiente evidencia en la literatura médica que soporte el uso de estos medicamentos y la experiencia se reduce a reportes de casos aislados.

El *voriconazol* tiene una biodisponibilidad del 96%, baja unión a proteínas y una distribución tisular extensa, incluida la penetración a SNC; se ha descrito su utilidad en pocos reportes de casos de coccidioidomycosis meníngea refractaria al fluconazol. Así mismo, existe en la literatura un reporte de tres casos de meningitis coccidioides refractaria al fluconazol con persistencia de cultivos positivos, hidrocefalia obstructiva y manifestaciones neurológicas, que fueron tratadas exitosamente con *posaconazol* como monoterapia o en combinación con voriconazol o anfotericina liposomal, requiriendo tiempo de tratamiento de hasta 2 años para la negativización de cultivo en LCR.

En una serie de casos de 9 pacientes pediátricos con coccidioidomycosis refractaria que fallaron a terapia antifúngica convencional, 8 experimentaron respuesta clínica, radiológica y de laboratorio a la terapia de rescate con voriconazol/*caspofungina*. Sin embargo, sólo 2 de estos 9 pacientes tuvieron compromiso de SNC y 1 de ellos continuó con deterioro clínico a pesar de presentar mejoría serológica; esto concuerda con los reportes de falla terapéutica con equinocandinas cuando se usan como monoterapia, especialmente en SNC por su pobre penetración de la barrera hematoencefálica.

De manera clásica la duración del tratamiento se basa en la resolución de la sintomatología clínica, resolución de las lesiones y cambios radiológicos en neuroimágenes, aunados a disminución en los títulos de anticuerpos en suero y líquido

cefalorraquídeo, lo que por lo general conlleva a tratamientos prolongados que pueden prolongarse durante años.

Los casos de meningitis coccidioidea responden en el 80% al manejo con azoles orales, sin embargo, las recaídas son frecuentes cuando se suspende el tratamiento hasta en el 30% de los casos, por lo que la terapia por tiempo indefinido ha sido recomendada en estos casos. Ante la confirmación diagnóstica de un caso de coccidioidomycosis del sistema nervioso central, se deberá realizar una valoración profunda del estado neurológico en busca de manifestaciones que impliquen complicaciones propias de la enfermedad, gravedad, procedimientos urgentes de soporte vital y tratamiento, como detección temprana de aracnoiditis basal, ependimitis, bloqueo espinal, hipertensión endocraneana. El manejo temprano de las complicaciones neurológicas y la instauración del tratamiento antimicótico definirán en gran parte la evolución y pronóstico del paciente.

#### Referencias:

1. Tucker RM, Williams PL, Arathoon EG, Levine BE. Pharmacokinetics of fluconazole in cerebrospinal fluid and serum in human coccidioidal meningitis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1988; 32: 369-373.
2. Ayala Gaytán J, Condarco Cortés B, Pérez Zuno J. El fluconazol en la coccidioidomycosis meníngea. *Rev Invest Clin*. 1997; 49: 205-8.
3. Schein R, Homans J, Larsen RA, Neely M. Posaconazole for chronic refractory coccidioidal meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 53: 1252-4.
4. Levy ER, McCarty JM, Shane AL, Weintrub PS. Treatment of pediatric refractory coccidioidomycosis with combination voriconazole and caspofungin: a retrospective case series. *Clinical Infectious Disease*. 2013; 56:1573-8.
5. Proia LA, Tenorio AR. Successful use of voriconazole for treatment of *Coccidioides* meningitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004; 48: 2341.