



TRABAJO FIN DE MÁSTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD INTERNACIONAL

Micosis endémicas importadas en España: análisis global de factores de riesgo y evolución en los años 1997-2021

Autor:

Roberto González Beiro

Enfermero de Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo

Directora:

Jara Llenas García

Medicina Interna-Enfermedades Infecciosas. Hospital Vega Baja, Alicante.

Profesora asociada al Máster de Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional de la Universidad Miguel Hernández.

Visto bueno del Trabajo de Fin de Máster por parte del tutor académico

Yo, Jara Llenas García, con DNI 33534255W, tutor académico del alumno Roberto González Beiro, con DNI 36159324N, doy mi visto bueno del trabajo de fin de máster “Micosis endémicas importadas en España: análisis global de factores de riesgo y evolución en los años 1997-2021”.

ÍNDICE

Índice.....	3
Resumen.....	4
Abstract.....	5
Introducción.....	6
Objetivos.....	10
Hipótesis.....	10
Material y métodos.....	10
Resultados.....	13
Discusión.....	19
Conclusiones.....	22
Bibliografía.....	23

Resumen

Introducción: la globalización ha permitido conectar a personas de todo el mundo entre sí, pero también ha potenciado la diseminación e importación de enfermedades en áreas donde nunca se habían dado. En el caso de las infecciones fúngicas importadas en España tenemos que resaltar la introducción de la histoplasmosis, la coccidioidomicosis, la paracoccidioidomicosis, la blastomicosis y la talaromicosis (antes conocida como peniciliosis). Desde que en 1997 existe registro de estas enfermedades, su número en nuestro medio se ha multiplicado y son un problema creciente del que existe un conocimiento limitado entre nuestros profesionales.

Métodos: estudio observacional retrospectivo nacional realizado con datos extraídos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), una base de datos nacional clínico administrativa extraída a través del SNS. Se analizan los casos de histoplasmosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, blastomicosis y talaromicosis en España en el período de 1997 a 2021, sus diferentes factores de riesgo y la influencia de estos factores en su mortalidad.

Resultados: se recogieron 630 casos de micosis endémicas en el período de estudio. El mayor número de casos corresponde a histoplasmosis, que engloba el 83,3% de los casos totales de estas infecciones fúngicas en España, el 63,2% eran hombres, la principal forma clínica es la pulmonar (42,0%) y la Comunidad de Madrid es la que concentra mayor número de casos (23,3%). La mortalidad intrahospitalaria de estas micosis fue del 11,4% y los principales factores asociados a mortalidad fueron el tabaquismo, que se comportó como un factor protector (ORa=0,23, IC95% 0,06-0,98, p=0,047) y la infección VIH (Ora=4,18, IC95% 1,99-8,80, p<0,001) y la edad ≥ 65 años (ORa=3,78, IC95% 1,79-7,97, p<0,001) que se asociaron significativamente a un aumento de la mortalidad.

Conclusiones: el número de micosis importadas en España es creciente en los últimos años. La histoplasmosis es la más frecuente y la asociada a mayor mortalidad, especialmente en pacientes con infección por VIH o SIDA y con formas edades avanzadas.

Palabras clave: enfermedades tropicales, micosis importadas, paracoccidioidomicosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, talaromicosis, histoplasmosis, CMBD.

Abstract

Introduction: globalization has connected people around the world, but it has also promoted spreading and importing of diseases in areas where never had happened before. In the particular case of imported fungal diseases in Spain we have to highlight the introduction of histoplasmosis, coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis, blastomycosis and talaromycosis (formerly known as peniciliosis). Since 1997 that we have a record of these diseases, the number of cases in our environment has boosted greatly and they are a growing problem and a challenge for our professionals that have a limited knowledge of these fungal mycosis.

Methods: national retrospective observational study carried out with data extracted from the Minimum Basic Data Set (CMBD by its acronym in Spanish), a national clinical-administrative database extracted through the SNS. Cases of histoplasmosis, coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis, blastomycosis and talaromycosis in Spain in the period from 1997 to 2021, their different risk factors and the influence of these factors on their mortality are analyzed.

Results: 630 cases of endemic mycoses were collected during the study period. The largest number of cases corresponds to histoplasmosis, which encompasses 83,3% of the total cases of these fungal infections in Spain. The main clinical form is pulmonary (42,0%) and the Community of Madrid is the one with the highest number of cases (23,3%). In-hospital mortality from these mycoses was 11,4%. The main factors associated with mortality were smoking, which behaved as a protective factor (ORa=0,23, 95%CI 0,06-0,98, p=0,047) and HIV infection (ORa=4,18, CI95% 1,99-8,80, p<0,001) and age ≥ 65 years (ORa=3,78, CI95% 1,79-7,97, p<0,001) that were significantly associated with an increase in mortality.

Conclusion: The number of mycoses imported into Spain has been increasing in recent years. Histoplasmosis is the most frequent and the one associated with the highest mortality, especially in patients with HIV infection or AIDS and advanced age.

Keywords: tropical diseases, imported mycosis, paracoccidioidomycosis, coccidioidomycosis, blastomycosis, talaromycosis, histoplasmosis, CMBD.

Introducción

Denominamos micosis endémica a aquella infección causada por hongos que se produce en una región geográfica específica. Estos hongos pueden estar presentes en el suelo, vegetación o en animales que habitan en una determinada área en forma filamentosa y pueden infectar a personas que habitan o viajan a esa zona mediante inhalación de microconidias.

Son más comunes en zonas de regiones tropicales y subtropicales y los casos diagnosticados en España están asociados a migraciones y a viajeros que visitan países donde esas micosis son endémicas(1,2). Las principales micosis importadas diagnosticadas en España son las siguientes: histoplasmosis (*Histoplasma capsulatum* var *capsulatum* e *Histoplasma capsulatum* var *duboisii*), coccidioidomicosis (*Coccidioides posadasii* y *Coccidioides immitis*), paracoccidioidomicosis (*Paracoccidioides brasiliensis*), blastomicosis (*Blastomyces dermatitidis*) y talaromicosis (*Talaromyces marneffeii*), conocida previamente como peniciliosis (*Penicillium marneffeii*). En la tabla 1 se resumen las principales características de cada una de ellas.

Tabla 1. Características clínico-epidemiológicas de las micosis importadas más relevantes en España

MICOSIS	EPIDEMIOLOGÍA	TRANSMISIÓN	DISTRIBUCIÓN	CLÍNICA
Histoplasmosis	<u>Hospedador:</u> Humanos, aves, murciélagos, cánidos, felinos, equinos, ovinos, bovinos y roedores <u>Reservorio:</u> suelo	Aérea, aunque no se descarta que tanto <i>Histoplasma duboisii</i> se transmita vía cutánea como <i>Histoplasma capsulatum</i> por inoculación accidental. Existe transmisión persona a persona en donación de tejidos u órganos	- <i>Histoplasma duboisii</i> en África Central y Madagascar - <i>Histoplasma capsulatum</i> en la región norteamericana del Medio Oeste (Ohio, Indiana, Michigan, Texas...), América Central y del Sur, sureste asiático y sudeste de Australia	- <i>Histoplasma duboisii</i> afectación cutánea (cara y tronco) en forma de lesiones granulomatosas y ulcerosas, con posibilidad de extensión a tejidos subcutáneos, ósea, hepática y esplénica - <i>Histoplasma capsulatum</i> síntomas poco específicos derivados de la afectación pulmonar. Puede ocurrir la diseminación a otros órganos, especialmente la piel, donde aparecen lesiones cutáneas y mucocutáneas. Existe el riesgo de endocarditis y meningitis
Paracoccidioidomicosis	<u>Hospedador:</u> Humanos, perros, monos, armadillos, gatos, pollos, bovinos, ovinos, porcinos y equinos <u>Reservorio:</u> suelo	Aérea, con posible transmisión cutánea con objetos o plantas contaminadas	América del Sur (especialmente Brasil, Venezuela, Colombia, Perú y Ecuador), América Central, las Antillas y México	Afectación pulmonar inicial con dolor torácico, tos productiva, fiebre que puede evolucionar a hemoptisis y disnea. Puede diseminarse a ganglios linfáticos, piel y mucosas, donde produce lesiones en la cavidad oral
Coccidioidomicosis	<u>Hospedador:</u> Humanos, mamíferos y algunos reptiles <u>Reservorio:</u> suelo	Aérea, con posible transmisión por inoculación directa a través de lesiones o mordeduras. Existe transmisión por trasplante de órganos	Región sudoeste de Estados Unidos, América Central, Bolivia, Paraguay, Argentina y región este de Brasil	Afectación pulmonar (neumonía aguda) con alta posibilidad de afectaciones cutáneas (eritemas, exantemas, dermatitis) y artralgias. Puede haber diseminación a ganglios linfáticos y meninges

Blastomicosis	Hospedador: Humanos, cánidos, felinos, roedores, equinos y mamíferos marinos Reservorio: suelo, vegetales y madera en descomposición	Aérea principalmente. En raras ocasiones por inoculación accidental	Sureste y sur de Estados Unidos, América del Sur, África, India, Oriente Medio	Afectación principalmente pulmonar (tos, dolor torácico o pleural, hemoptisis), pero con posibilidad de diseminación a piel (pápulas eritematosas), ósea (dolor óseo), articular, genitourinaria o sistema nervioso central
Talaromicosis (previamente peniciliosis)	Hospedador: Humanos, perros, gatos, ratas del bambú Reservorio: suelo y ratas del bambú	Aérea principalmente, con posible inoculación accidental	Sudeste asiático, Indochina, Taiwan	Afectación pulmonar aunque puede diseminarse a distintos órganos. La sintomatología más común es la fiebre, tos, lesiones cutáneas (semejantes al <i>molluscum contagiosum</i>), linfadenopatía, hepatomegalia y esplenomegalia

Fuente: elaboración propia, 2023 a partir de datos extraídos del Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. Disponible a través de la página web: <https://www.insst.es/>

Algunas son patógenos primarios (*Histoplasma spp*, *Coccidioides spp* y *Paracoccidioides spp*) y otras son patógenos oportunistas (*T. marneffeii*). La clínica es principalmente respiratoria, pero es común la diseminación y afectación de otros órganos, como la piel, el hígado, el tracto gastrointestinal o sistemas como linfático, renal y nervioso (3,4).

En 2017, la OMS elaboró una lista de patógenos fúngicos prioritarios para la creación y desarrollo de políticas de control y vigilancia, así como de prevención de aparición de resistencias medicamentosas a dichos patógenos. En esta lista se incluyó *Histoplasma spp* como patógeno de alta prioridad, mientras que *Coccidioides spp*, *Talaromyces marneffeii* y *Paracoccidioides spp* están clasificados como patógenos de media prioridad(5).

La globalización ha permitido conectar a personas de todo el mundo entre sí, pero también ha propiciado la diseminación e importación de enfermedades en áreas donde nunca antes se habían dado. Éste es el caso de algunas infecciones fúngicas importadas en España. Desde que en 1997 existe registro de estas enfermedades, su número en nuestro medio se ha multiplicado y su influencia se ha extendido, por lo que estos casos que antes se concentraban en unidades especializadas, se pueden atender a día de hoy en cualquier centro de salud por profesionales que no están familiarizados con estas micosis.

Según un estudio previo de Molina-Morant et al, que recoge datos entre 1997 y 2014 utilizando el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del Ministerio de Sanidad español, el número de micosis importadas en España también ha aumentado desde el año 1997 (1). Estas micosis se dan principalmente en áreas tropicales o subtropicales de África, Asia, Norteamérica y América Latina (figura 1)(6), y las personas infectadas viajan a nuestro país tras haber contraído la enfermedad. La mayoría de estas infecciones fúngicas en personas inmunocompetentes pasan asintomáticas o provocan

signos y síntomas inespecíficos y están generalmente limitadas a unas semanas de tos, fiebre y un infiltrado pulmonar en las radiografías torácicas que se resuelve espontáneamente. Sin embargo, el riesgo de morbimortalidad aumenta en personas con algún tipo de inmunodeficiencia, especialmente el (VIH)(1).

En el estudio de Molina-Morant et al, se recogieron 286 casos de histoplasmosis, 94 de coccidioidomicosis y 25 de paracoccidioidomicosis a lo largo de 17 años. La histoplasmosis tuvo una alta mortalidad y se asoció con infección por VIH, asociación que no se encontró en otras micosis. Desde entonces, apenas hay datos sobre la epidemiología de estas micosis en nuestro país. Estas enfermedades son poco prevalentes y no se encuentran dentro de las enfermedades de declaración obligatoria, por lo que se necesitan estudios multicéntricos y de períodos largos de inclusión para poder estudiar su epidemiología, características clínicas y pronósticas en nuestro país.

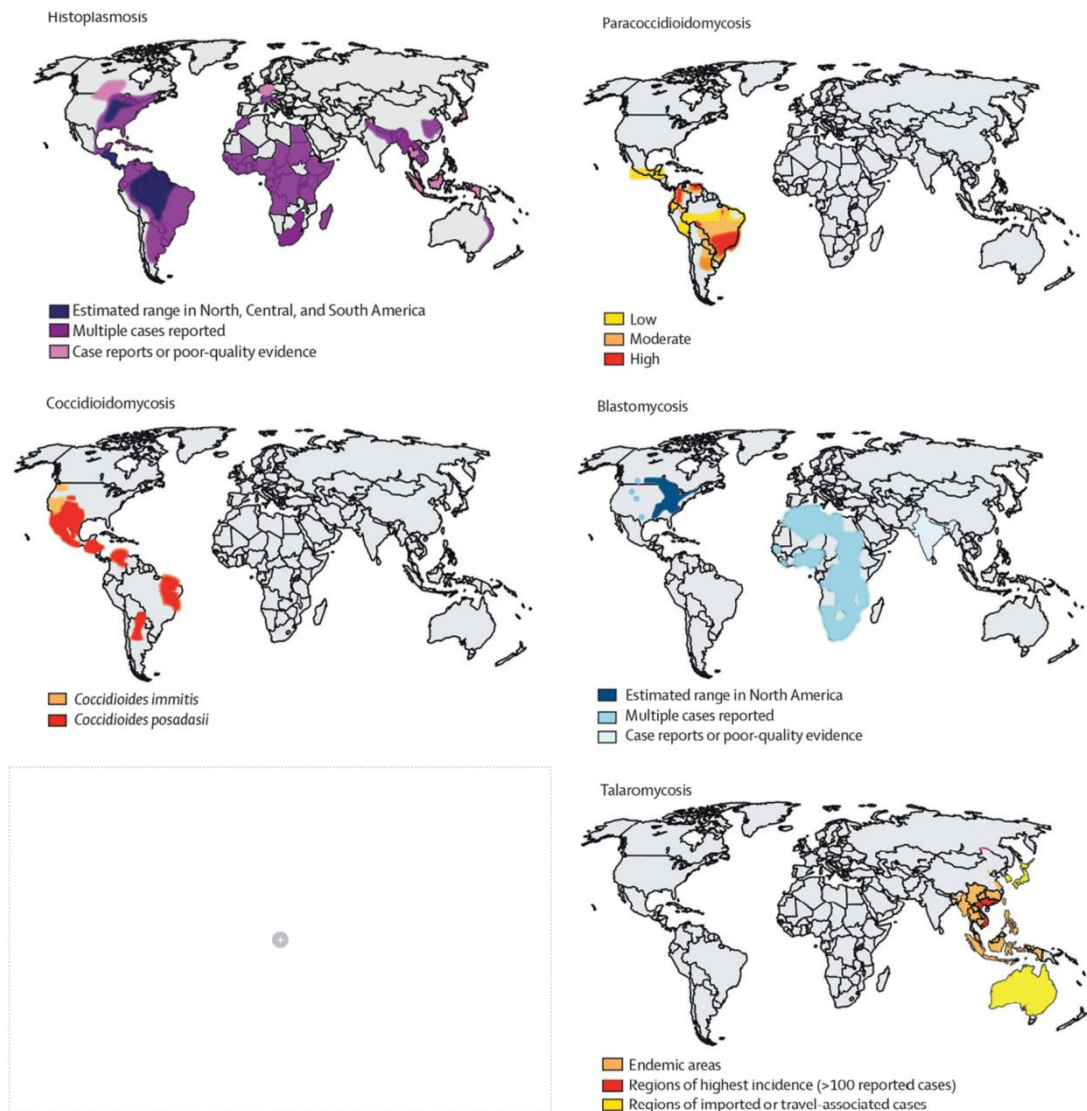


Figura 1. Mapa de las principales micosis importadas y su distribución a nivel mundial. Fuente: George R Thompson et al (7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9450022/figure/F1/>

Durante de la reciente irrupción del SARS-CoV-2, los pacientes afectados por COVID-19 mostraron un aumento en la sobreinfección y coinfección fúngica(8). Esto fue debido a diferentes factores como la desregulación del sistema inmune o la destrucción tisular entre otros(9). Es incierto el impacto que el SARS-CoV-2 ha tenido en la morbilidad y mortalidad de estas micosis importadas. Los estudios hasta ahora realizados muestran conclusiones dispares, y no existe un consenso en la comunidad científica. El hongo podría permanecer en estado latente y reactivarse ante la presencia del SARS-CoV-2(10). En este estudio se analizará si existe una asociación entre estas dos enfermedades y si la mortalidad por estas infecciones fúngicas es mayor cuando hay una coinfección por SARS-CoV-2.

Objetivos

El objetivo principal de la investigación es:

- Analizar los diferentes factores de riesgo asociados a la mortalidad de las distintas micosis endémicas importadas en España.

Los objetivos secundarios son:

- Estudiar la evolución tanto demográfica como clínica que han tenido estas enfermedades en los últimos 25 años en España.
- Analizar la distribución y la incidencia de estas enfermedades en las diferentes Comunidades Autónomas (CCAA).
- Identificar los casos más graves de la enfermedad, analizando a qué infecciones fúngicas y a qué formas clínicas pertenecen.
- Analizar el impacto que pueda haber tenido el SARS-CoV-2 en los datos de morbimortalidad.

Hipótesis

El número de casos anuales de micosis importadas ha crecido de manera significativa en la última década con respecto a los datos de años anteriores aunque la pandemia Covid-19 puede haber hecho disminuir el número de casos.

Material y métodos

Diseño del estudio: estudio observacional retrospectivo nacional de pacientes hospitalizados con el diagnóstico de cualquiera de las micosis importadas previamente mencionadas, desde el 1 de enero de 1997 hasta el 31 de diciembre de 2021. Los datos se han obtenido a partir del CMBD, una base de datos nacional clínico administrativa extraída a través del SNS, de datos que aportan los hospitales públicos de todas las CCAA, con una cobertura superior al 90% de las altas hospitalarias, con los códigos de la CIE-9 MC y CIE-10-ES para diagnósticos y procedimientos terapéuticos, quirúrgicos y obstétricos(11,12).

Criterios de inclusión: se incluyen a todos los pacientes con registro de entrada en el CMBD con diagnóstico de cualquiera de los siguientes códigos en CIE-9 MC: 114 (coccidioidomicosis), 115 (histoplasmosis), 116.0 (blastomicosis) y 116.1 (paracoccidioidomicosis) con sus respectivos subcódigos, entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2015, y CIE-10 ES: B38 (coccidioidomicosis), B39 (histoplasmosis), B40 (blastomicosis), B41 (paracoccidioidomicosis) y B48.4 (talaromicosis), con sus respectivos subcódigos, entre 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2021.

Criterios de exclusión: ninguno, se incluyen todos los pacientes independientemente de la edad.

Ámbito del estudio: estudio nacional. El CMBD recoge datos del SNS, que da cobertura sanitaria gratuita a la gran mayoría de la población en España, pero también recoge desde el año 2005 datos de algunos hospitales privados.

Desarrollo del estudio y recogida de variables: utilizaremos como fuente primaria de datos el CMBD de la red de hospitales públicos nacionales. Se consideran los datos de codificación obtenidos a partir del informe de alta médico. Para la extracción de los datos, es necesario realizar una solicitud al Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, que nos entregó la información codificada en formato .txt. El proyecto de investigación se envió a continuación al Comité de Ética de la Investigación (CEI) del Hospital Vega Baja de Orihuela, donde recibió el fallo favorable para el desarrollo de la investigación propuesta. Tras la autorización del CEI, se solicitó además el Certificado de la Oficina de Investigación Responsable (COIR) de la UMH. Una vez recibidas las autorizaciones pertinentes, se realiza la descodificación y fusión de las variables mediante el programa Excel para su posterior tratamiento y análisis estadístico con el programa SPSS.

Variables a estudio: edad, sexo, país de origen en el caso de ser extranjero (a partir del año 2016), CA donde se reporta el diagnóstico, fecha de alta, diagnósticos principales y secundarios, tipo de alta, nivel de severidad, nivel de mortalidad, forma clínica (pulmonar, meníngea, cutánea, intestinal, adenitis, retinitis, pericarditis, diseminada y no especificada) y comorbilidades (diabetes tipo 1 y 2, VIH, tabaquismo, asma, EPOC, hepatitis B, hepatitis C, trasplantados de órgano sólido, trasplantados hematopoyéticos y SARS-CoV-2) a partir de sus correspondientes códigos en CIE-9 MC y CIE-10 ES. Las variables se especifican en la tabla 2. El riesgo de mortalidad viene dado por una serie de datos e indicadores que predicen el riesgo de fallecimiento de un paciente. Viene estratificado en 4 niveles: 1=riesgo menor, 2=riesgo moderado, 3=riesgo mayor y 4=riesgo extremo(13). Para ello no solamente se tienen en cuenta los diagnósticos secundarios, los procedimientos realizados y el diagnóstico principal, sino que también se clasifica de acuerdo con las características del paciente. La misma estratificación se utiliza para medir el nivel de severidad de cada caso.

Tabla 2. Tabla de variables incluidas en el estudio

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN / VALORES
Sexo	Cualitativa dicotómica	Hombre o Mujer
Edad	Cuantitativa continua	Edad en años
País de Origen	Cualitativa politómica	País de nacimiento del paciente
Comunidad Autónoma del reporte	Cualitativa politómica	Comunidad Autónoma donde se le ha diagnosticado la micosis
Mortalidad	Cualitativa dicotómica	Si el paciente fallece (si/no)
Tipo de alta	Cualitativa politómica	Lugar a donde se traslada el paciente tras su hospitalización
Diagnóstico principal	Cualitativa politómica	CIE-9 o CIE-10. Motivo de la hospitalización
Diagnósticos secundarios	Cualitativa politómica	CIE-9 o CIE-10. Diagnósticos que coexisten o se desarrollen durante el momento de la hospitalización
Diabetes mellitus tipo 1	Cualitativa dicotómica	Si el paciente está o no diagnosticado de diabetes mellitus tipo 1 (si/no)
Diabetes mellitus tipo 2	Cualitativa dicotómica	Si el paciente está o no diagnosticado de diabetes mellitus tipo 2 (si/no)
VIH o SIDA	Cualitativa dicotómica	Si el paciente está o no diagnosticado de VIH o SIDA (si/no)
Tabaquismo	Cualitativa dicotómica	Si el paciente es fumador o no fuma (si/no)
Asma	Cualitativa dicotómica	Si el paciente está o no diagnosticado de asma (si/no)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Cualitativa dicotómica	Si el paciente está o no diagnosticado de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (si/no)
Hepatitis B	Cualitativa dicotómica	Si el paciente está o no diagnosticado de hepatitis B (si/no)
Hepatitis C	Cualitativa dicotómica	Si el paciente está o no diagnosticado de hepatitis C (si/no)
Trasplante de órgano sólido	Cualitativa dicotómica	Si el paciente ha recibido o no un trasplante de órgano sólido (si/no)
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	Cualitativa dicotómica	Si el paciente ha recibido o no un trasplante de progenitores hematopoyéticos (si/no)
SARS-CoV-2	Cualitativa dicotómica	Si el paciente está o no diagnosticado de SARS-CoV-2 (si/no)
Forma pulmonar	Cualitativa dicotómica	Si el paciente ha tenido o no manifestación pulmonar (si/no)
Forma meníngea	Cualitativa dicotómica	Si el paciente ha tenido o no manifestación meníngea (si/no)
Forma cutánea	Cualitativa dicotómica	Si el paciente ha tenido o no manifestación cutánea (si/no)
Forma retinitis	Cualitativa dicotómica	Si el paciente ha tenido o no manifestación retiniana (si/no)
Forma endocarditis	Cualitativa dicotómica	Si el paciente ha tenido o no inflamación del endocardio (si/no)
Forma pericarditis	Cualitativa dicotómica	Si el paciente ha tenido o no inflamación del pericardio (si/no)
Forma diseminada	Cualitativa dicotómica	Si el paciente ha tenido o no diseminación de la enfermedad (si/no)
Forma no específica	Cualitativa dicotómica	Si el paciente ha tenido o no manifestaciones no específicas de la enfermedad (si/no)
Otras formas	Cualitativa dicotómica	Si el paciente ha tenido o no otras formas de manifestación de la enfermedad (si/no)
Nivel de severidad	Cuantitativa continua	Grado de severidad estratificado por niveles
Nivel de mortalidad	Cuantitativa continua	Riesgo de mortalidad estratificado por niveles

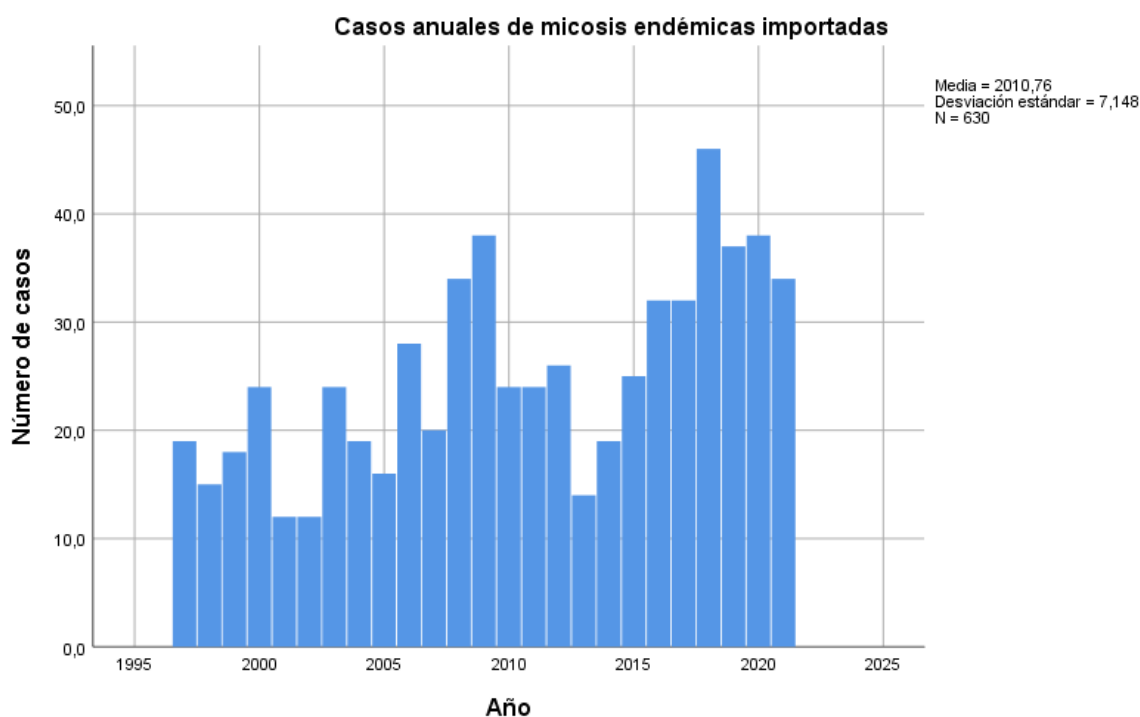
Análisis estadístico: las variables cuantitativas se expresará como media y desviación estándar si siguen una distribución normal y mediana y rango intercuartílico si no la siguen. La comprobación de la distribución de variables cuantitativas se realizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov de una muestra. Para cuantificar el grado de relación entre dos variables numéricas usamos los coeficientes de correlación de Pearson para variables cuantitativas o de Spearman, para las variables cualitativas. Para el análisis entre dos variables categóricas usamos la prueba Chi cuadrado utilizando la corrección de Fisher cuando sea necesario. Para la comparación de variables cuantitativas se usa la t de Student si la distribución es normal, o el test de la U Mann Whitney para datos continuos no paramétricos. Para determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre tres o más grupos usamos el análisis de varianza (ANOVA) si tienen una distribución normal o Kruskal Wallis si no la tienen. Se realiza un análisis multivariante utilizando métodos de regresión logística con un método condicional hacia adelante e introduciendo aquellos factores que resultaron significativos en el análisis univariante y aquellos que se consideraron clínicamente relevantes. La significación estadística se establece en $p < 0.05$. Para el análisis se ha usado el programa estadístico SPSS v26.0.

Resultados

Entre 1997 y 2021 se recogen 630 casos de micosis endémicas, de los cuales 525 son histoplasmosis (83,3% del total), 40 coccidioidomicosis (6,3%), 36 paracoccidioidomicosis (5,7%), 5 blastomicosis (0,8%) y 24 talaromicosis (3,8%). Un 63,2% de los casos eran hombres.

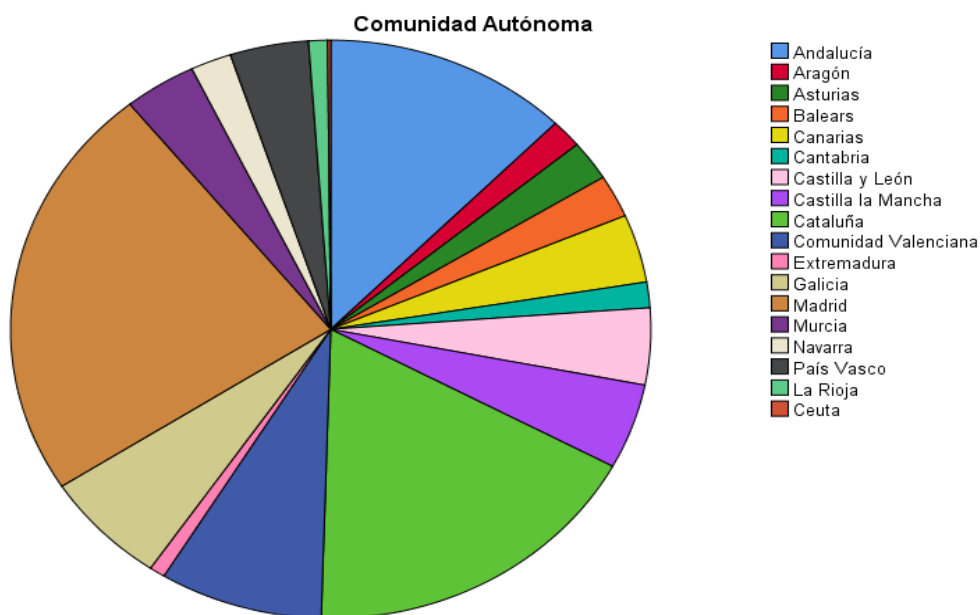
En cuanto al número de casos anuales, el número de casos continúa en claro ascenso desde el año 1997 que existe una recogida de datos de estas micosis (Figura 2).

Figura 2. Casos anuales de micosis importadas en España entre 1997 y 2021 según datos del CMBD



De los 219 casos de micosis importadas en el período 2016-2021, 155 (70,8%) eran de nacionalidad española, 36 (16,4%) eran de origen desconocido, 6 (2,7%) eran de origen colombiano, 4 (1,8%) de nacionalidad británica, 3 (1,4%) de nacionalidad argentina. Los países con 2 casos (0,3%) son Marruecos y Perú, y los que tienen sólo 1 caso (0,2%) son República Dominicana, Ecuador, Guinea Ecuatorial, Alemania, Jordania, Nicaragua, Filipinas, Polonia, Rumanía, Ucrania y Venezuela. La distribución de los casos por comunidades autónomas se muestra en la figura 3. Madrid reúne 147 (23,3%) de los casos totales, Cataluña 111 (17,6%), Andalucía 78 (12,4%) y la Comunidad Valenciana 52 (8,3%). El resto de casos de manera descendente quedan de la siguiente manera: en Galicia 40 (6,3%) de los casos totales, en Castilla la Mancha 30 (4,8%), en Castilla y León 27 (4,3%), en País Vasco 25 (4%), en Canarias 24 (3,8%), en Murcia 23 (3,7%), en Baleares 15 (2,4%), en Asturias 14 (2,2%), en Navarra 13 (2,1%), en Aragón 10 (1,6%), en Cantabria 9 (1,4%), en La Rioja 6 (1%), en Extremadura 5 (0,8%) y finalmente en Ceuta con 1 caso (0,2%). No existen casos registrados en Melilla.

Figura 3. Distribución de casos de micosis endémicas en España en 1997-2021 por CCAA



Mortalidad de las distintas micosis importadas

En la tabla 3 se muestra el riesgo de mortalidad y el nivel de severidad de cada una de las micosis endémicas.

Tabla 3. Mortalidad y severidad en las distintas micosis endémicas importadas en España recogidas en el CMBD en 1997-2021

	HTP	CM	PCM	BM	TM
Casos Totales	525	40	36	5	24
Media nivel de mortalidad con la enfermedad	1,96	1,02	1,14	1,00	2,75
Media nivel de mortalidad sin la enfermedad	1,46	1,96	1,92	1,89	1,84
IC95% de la diferencia de medias del nivel de mortalidad	0,26 - 0,76	-1,27 -- -0,56	-1,13 -- -0,44	-0,99 -- -0,78	0,60 - 1,21
Valor de la p	p=0,00	p=0,00	p=0,01	p=0,14	p=0,01
Media nivel de severidad con la enfermedad	2,15	1,38	1,75	2,00	3,08
Media nivel de severidad sin la enfermedad	1,92	2,16	2,14	2,12	2,08
IC95% de la diferencia de medias del nivel de severidad	-0,44 -0,51	-1,20 -- -0,38	-0,82 -- 0,05	-0,22 -- -0,01	0,69 - 1,33
Valor de p	p=0,09	p=0,00	p=0,05	p=0,84	p=0,00
Exitus totales	63	4	3	0	2
Tasa de mortalidad	12%	10%	8,3%	0%	8,3%

HTP: histoplasmosis, CM: coccidioidomicosis, PCM: paracoccidioidomicosis, BM: blastomicosis, TM: talaromicosis, IC: intervalo de confianza

Efectos del SARS-Cov-2 en la mortalidad de histoplasmosis

En el caso de nuestro estudio, la muestra de pacientes coinfectados con SARS-CoV-2 es de tan sólo 2 pacientes, ambos mayores de 65 años, con infección por histoplasmosis y forma clínica pulmonar, en los que uno de ellos falleció tras 12 días en la UCI.

VIH y asociación con las diferentes micosis importadas

En la tabla 4 se muestra la relación entre la infección por VIH y las cinco micosis a estudio.

Tabla 4. Asociación entre VIH o SIDA y las diferentes micosis endémicas importadas en España en 1997-2021

	Infección VIH	OR	IC 95%	Valor de p
Histoplasmosis	193 (36,8%)	9,59	4,13-22,28	0,00
Coccidioidomicosis	1 (2,5%)	0,05	0,07-0,37	0,00
Paracoccidioidomicosis	2 (5,6%)	0,12	0,03-0,49	0,01
Blastomicosis	0 (0%)	No calculable	No calculable	0.13
Talaromicosis	3 (12,5%)	0,30	0,09-1,01	0,04

Formas clínicas de las infecciones

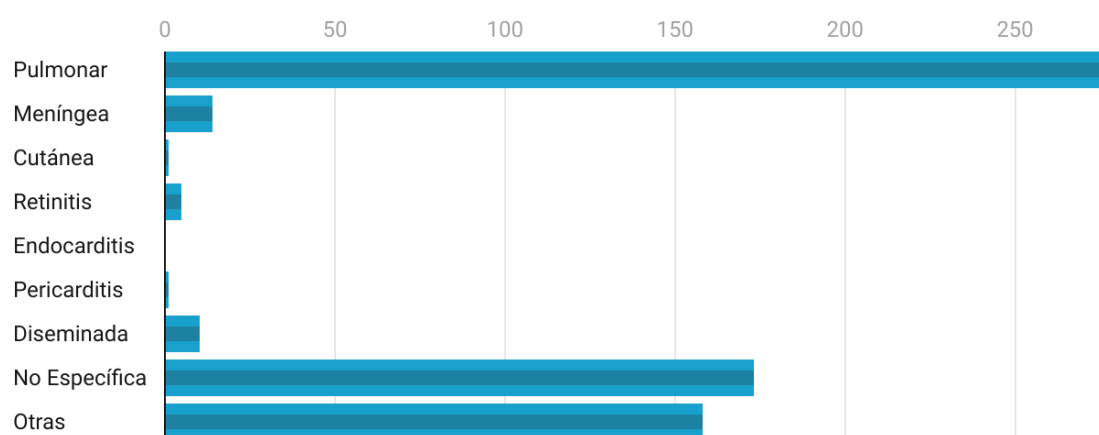
La forma clínica más repetida entre las micosis a estudio es la forma clínica pulmonar, que agrupa el 42,0% de los casos total, seguida de la no específica, que supone el 26,2% y de otras formas con un 23,9%. Tras ellas, quedaría la meníngea, con un 2,1% de los casos totales y la diseminada 1,5%. Las formas cutánea, retiniana y pericárdica acumulan por separado menos de un 1% cada una y no se describieron casos de la forma clínica de endocarditis (Tabla 5 y Figura 4).

Tabla 5. Frecuencia y mortalidad de las distintas formas clínicas de las micosis endémicas importadas en España en 1997-2021

Formas clínicas	Frecuencia	Mortalidad	OR	IC 95%	Valor de p
Pulmonar	277 (42,0%)	9,0%	0,65	0,39-1,08	0,09
Meníngea	14 (2,1%)	14,3%	1,30	0,26-5,93	0,73
Cutánea	1 (0,2%)	0,0%	1,00	0,99-1,05	0,72
Retinitis	5 (0,8%)	0,0%	1,01	1,00-1,01	0,42
Endocarditis	0 (0,0%)	-	-	-	-
Pericarditis	1 (0,2%)	0,0%	1,00	0,99-1,00	0,72
Diseminada	10 (1,5%)	11,1%	0,86	0,11-6,91	0,89
No Específica	173 (26,2%)	10,4%	0,87	0,49-1,52	0,62
Otras	158 (23,9%)	15,8%	1,70	1,01-2,87	0,04

Figura 4. Formas clínicas de las distintas micosis importadas

Número de casos en sus formas clínicas



Created with Datawrapper

Factores de riesgo de mortalidad

En la tabla 6 se muestra el análisis univariante de los factores asociados a mortalidad de las micosis endémicas.

Tabla 6. Factores de riesgo de mortalidad de las micosis endémicas importadas en España en 1997-2001

Factores de riesgo	Mortalidad	OR	IC 95%	Valor de p
Sexo Masculino vs Femenino	11,3% vs 11,6%	0,97	0,58-1,61	0,90
Edad <65 años vs ≥ 65 años	9,6% vs 15,4%	0,60	0,41-0,98	0,04
Comunidad Autónoma	-	-	-	0,77
Ingreso en UCI vs No	31,3% vs 7,1%	5,31	1,64-17,22	0,00
Forma clínica (otra) vs resto	15,8% vs 9,9%	1,70	1,01-2,87	0,04
Histoplasmosis vs otras micosis	12,0% vs 8,6%	1,46	0,70-3,03	0,31
Coccidioidomicosis vs otras micosis	10,0% vs 11,5%	0,85	0,29-2,47	0,77
Paracoccidioidomicosis vs otras micosis	8,3% vs 11,6%	0,69	0,21-2,31	0,55
Blastomicosis vs otras micosis	0,0% vs 11,5%	1,13	1,10-1,16	0,42
Talaromicosis vs otras micosis	8,3% vs 11,6%	0,70	0,16-3,02	0,62
Tabaquismo vs no	2,6% vs 12,7%	0,18	0,05-0,77	0,00
Asma vs no	0,0% vs 11,5%	1,13	1,10-1,16	0,34
EPOC vs no	7,4% vs 11,6%	0,61	0,14-2,62	0,50
Hepatitis B vs no	0,0% vs 11,4%	1,13	1,11-1,16	0,53
Hepatitis C vs no	7,1% vs 11,5%	0,59	0,08-4,58	0,61
DM tipo 1 vs no	16,6% vs 11,4%	1,56	0,18-13,52	0,69
DM tipo 2 vs no	11,1% vs 11,5%	0,97	0,44-2,10	0,93
TOS vs no	8,0% vs 11,6%	0,61	0,14-2,62	0,50
THP vs no	0,0% vs 11,5%	1,13	1,10-1,16	0,61
VIH vs no	16,0% vs 9,2%	1,87	1,14-3,09	0,01
Covid-19 vs no	50,0% vs 11,3%	7,85	0,49-126,81	0,09

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva, DM: diabetes mellitus, TOS: trasplante órgano sólido, THP: trasplante hematopoyético, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Análisis multivariante

Se ha realizado una regresión logística con método condicional hacia adelante introduciendo las variables VIH, edad ≥ 65 años, histoplasmosis, trasplante hematopoyético, TOS, DM tipo 1, DM tipo 2, tabaquismo, forma pulmonar, meníngea y otras y sexo.

Las variables incluidas en el modelo, que se asociaron de forma independiente a mortalidad fueron tabaquismo (ORa=0.23, IC95% 0.06-0.98; $p=0.047$), infección VIH (ORa=4.18, IC95% 1.99-8,80, $p<0.001$) y edad ≥ 65 años (ORa=3.78, IC95% 1.79-7.97, $p<0.001$).

Discusión

Nuestro estudio recoge la mayor serie de casos de micosis endémicas importadas en nuestro país hasta la fecha, con 630 casos. La micosis endémica importada más frecuente fue la histoplasmosis, que además fue la que se asoció a mayor mortalidad y la que más se asoció con la infección por VIH o SIDA.

Sorprende que en los años 2020 y 2021 el número anual de estas micosis se haya mantenido en cifras similares a años anteriores, ya que se produjo una fuerte restricción de movimientos debido al SARS-CoV-2, con lo cual, la no disminución del número de micosis importadas es un dato inesperado.

Considerando que Andalucía, Cataluña, Comunidad de Madrid y Comunidad Valenciana son las CCAA con más población(14) en España, los datos de distribución de estas micosis no son demasiado sorprendentes, ya que son estas cuatro Comunidades las que concentran más de la mitad de los casos del país . A destacar el número de casos de estas micosis importadas en Galicia y en Madrid, donde la incidencia por habitante es visiblemente mayor que en el resto de comunidades. Galicia que teniendo por ejemplo más de un tercio de la población de Andalucía, concentra un 6,3% de los casos nacionales por un 12,4% de los casos recogidos en la comunidad andaluza. La Comunidad de Madrid, teniendo un millón menos de habitantes que Cataluña, concentra un 7% más de casos totales que ésta.

El Instituto Nacional de Estadística registró en 2022 un total de 5.542.932 extranjeros en España, lo que supone algo más del 11,6% de la población total. Desconocemos si los datos de los pacientes registrados en el CMBD como "origen desconocido"(16,4%) eran también extranjeros. Si esto fuese así, el porcentaje de extranjeros que adquirieron estas micosis entre los años 2016 y 2021 sería de un 29,2%. Detrás de este porcentaje podría haber múltiples causas: que la nacionalidad no está adecuadamente recogida en el CMBD, que son inmigrantes nacionalizados españoles, que los pacientes

adquieren las micosis cuando van a visitar a sus familiares (*Visiting Friends and Family*) en sus países de origen...etc. Pero los datos de este estudio son insuficientes para extraer conclusiones.

De las cinco infecciones fúngicas a estudio, la micosis que mayor grado de severidad y que mayor riesgo de mortalidad mostraba en las escalas de evaluación fue la talaromicosis. Sin embargo, cuando nos fijamos en la tasa de mortalidad intrahospitalaria, tanto coccidioidomicosis (10%), como histoplasmosis (12%), mostraron mayor mortalidad que talaromicosis (8,3%) en cuanto a pacientes que fueron diagnosticados en el hospital. A priori, parece que la mortalidad de la talaromicosis en nuestro estudio está infraestimada, estudios hablan de tasas de mortalidad entre 10-30%(15). El número de casos de talaromicosis en nuestro estudio es pequeño y eso puede haber afectado a esta estimación.

Tras la irrupción del Covid-19, se han realizado estudios con pacientes coinfectados con infecciones fúngicas para determinar si era un factor de riesgo de mortalidad(8–10,16). Sin embargo, la disparidad entre los resultados de los estudios, no ha aclarado si la mortalidad de los pacientes con estas micosis aumenta tras contraer Covid-19. En este estudio, debido al escaso número de pacientes coinfectados con SARS-CoV-2 no hay casos suficientes como para poder sacar conclusiones.

En nuestro estudio los pacientes que se presentan con histoplasmosis tienen un OR de 9,59 veces más riesgo de ser VIH positivos que los que se presentan con otra micosis. Además, en todas ellas, el porcentaje de VIH es mayor que el de la población general, especialmente el de talaromicosis.

Como aparece evidenciado en numerosos estudios, existe una fuerte correlación entre la presencia de VIH o SIDA y morbimortalidad en las diferentes micosis(17,18). En el estudio de Molina-Morant et al también se resalta esa asociación entre VIH y morbimortalidad en histoplasmosis. En su estudio, hasta un 80% de los pacientes con histoplasmosis, estaba coinfectado por VIH. Aunque estudios previos nos muestran tasas de mortalidad para histoplasmosis cercanas al 30% (1,18), los datos de mortalidad que nosotros nos encontramos en este estudio son de un 12,0% en histoplasmosis, lo cual es más cercano al estudio de Molina-Morant que describe una mortalidad del 15,4%. En nuestro estudio la mortalidad también es mayor en inmunodeprimidos, siendo del 16,6% en pacientes con infección por VIH e histoplasmosis. La tasa de mortalidad para histoplasmosis en los datos que tenemos de 2015-2021, esta tasa desciende en pacientes VIH de 19,9% a 16,6%. También lo hace en pacientes no VIH, en la que la tasa de mortalidad baja de un 10,4% a un 9,3%. Nuestro estudio tiene la limitación del desconocimiento de si los pacientes diagnosticados con histoplasmosis estaban o no en tratamiento antirretroviral, como también pasaba en el estudio de Molina-Morant. Sin embargo, sabemos que la adherencia al tratamiento antirretroviral de los pacientes infectados con VIH se ha

incrementado con los años, pasando de cifras de adherencia del 50-80% en los años 90 y comienzos del 2000 a la adherencia actual, que ronda el 90% (19–22). Este podría ser uno de los motivos de la reducción de la mortalidad, aunque se necesitarían otro tipo de estudios para confirmar esta hipótesis.

Si atendemos a los datos de mortalidad de las distintas formas clínicas de las micosis endémicas importadas, vemos que los únicos datos que son estadísticamente significativos son los datos que tienen que ver con las otras formas específicas de las micosis. Su mortalidad es de un 15,8% con una odds ratio de 1,70. La que le sigue en tasa de mortalidad es la meníngea, con un 14,3%, aunque es una serie con muy pocos casos y sin ser estadísticamente significativa. Aquí existe una limitación, ya que no todos los casos de este estudio tienen asignada una forma clínica en su diagnóstico principal o en sus secundarios.

Se demuestra, como ya pasó en el estudio de Molina-Morant, la asociación entre mortalidad en pacientes con micosis importadas y VIH o SIDA, con un odds ratio de 4,18 según nuestro análisis multivariante(1). Uno de los datos que más sorprende tras ese análisis es la inclusión del tabaquismo como factor protector de la mortalidad en pacientes con micosis endémicas, con un odds ratio de 0,23. Habría que hacer un análisis más profundo para aclarar este hecho, ya que los estudios existentes señalan al tabaco como factor de riesgo de mortalidad(23,24)

Podría existir una infraestimación de los odds ratio de algunas enfermedades debido al tamaño de la muestra. Tenemos muy pocos casos registrados de pacientes con trasplantes hematopoyéticos, asma, diabetes mellitus tipo 1 y hepatitis B. A diferencia de esta investigación, en estudios previos sí que se demostró una asociación entre diabetes, sexo y coccidioidomicosis (25,26).

El estudio de los factores de riesgo asociados a estas micosis de manera individual, es decir, para cada una de las micosis por separado, podría tener importancia al detectar factores de riesgo específicos para cada micosis y a la hora de predecir el desarrollo de la enfermedad hacia estadios más graves.

Limitaciones del estudio: aunque los datos globales son representativos de la casuística atendida en hospitalización, hay hospitales que no han enviado datos y en algún caso los hospitales no han codificado el 100% de las altas en dicho año. Por otra parte, respecto a los datos a partir de 2017 es posible que en algunos hospitales y/o para algunas modalidades asistenciales no se haya codificado el 100% de la actividad realizada. La interpretación de los resultados para dicho año debe hacerse tomando en consideración estos aspectos. La variable nacionalidad no asegura que la enfermedad haya sido adquirida en dicho país. Por la naturaleza del registro no se pueden obtener datos clínicos más que los diagnósticos codificados. Tampoco están accesibles los datos sobre los métodos diagnósticos utilizados o el tratamiento empleado. Además sólo se pueden obtener datos de mortalidad intrahospitalaria en ese episodio pero no las causas del fallecimiento, por lo que no se puede calcular la letalidad, ni sobre el pronóstico a más largo plazo.

Conclusiones

- El número de casos de micosis importadas se ha incrementado en los últimos años. No se aprecia un descenso en el número de casos secundarios a la restricción de movimientos internacionales provocado por la pandemia de Covid-19.
- Los casos de micosis endémicas se encuentran concentrados sobre todo en las Comunidades Autónomas con más población: Comunidad de Madrid, Cataluña, Andalucía y Comunidad Valenciana, siendo la Comunidad de Madrid la que más casos acumula, con un 23,3% de los casos totales del país.
- Aunque la mayoría de los casos son formas clínicas pulmonares, la mayor mortalidad la tienen aquellos casos con una forma meníngea y por aquellos que vienen codificados en el CMBD como “otras formas”.
- El VIH continúa siendo la comorbilidad asociada a mayor riesgo de mortalidad. El análisis multivariante de nuestros casos nos indica que padecer VIH o SIDA incrementa en 4,18 veces la probabilidad de muerte y el ser mayor de 65 años incrementa el riesgo de mortalidad 3,78 veces.

Recomendaciones para futuras investigaciones

En el futuro y dependiendo de la progresión que muestre el SARS-CoV-2 en los próximos años, podría ser útil investigar la posible relación que guarda infección por SARS-CoV-2 y la reactivación de cualquiera de las micosis importadas previamente mencionadas. En este estudio ambos pacientes tenían además la infección por histoplasmosis.

Además sería de interés investigar los factores de riesgo de cada micosis por separado.

Bibliografía

1. Molina-Morant D, Sánchez-Montalvá A, Salvador F, Sao-Avilés A, Molina I. Imported endemic mycoses in Spain: Evolution of hospitalized cases, clinical characteristics and correlation with migratory movements, 1997-2014. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Feb 15;12(2):e0006245.
2. Buitrago MJ, Martín-Gómez MT. Timely Diagnosis of Histoplasmosis in Non-endemic Countries: A Laboratory Challenge. *Front Microbiol*. 2020;11(March):1–8.
3. Benedict K, Kobayashi M, Garg S, Chiller T, Jackson BR. Symptoms in blastomycosis, coccidioidomycosis, and histoplasmosis versus other respiratory illnesses in commercially insured adult outpatients—United States, 2016–2017. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):E4336–44.
4. Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, de Queiroz-Telles F, Kono ASG, Paniago AMM, et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;50(5):715–40.
5. World Health Organization. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Vol. 1, Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2022. 1–48 p.
6. Lee PP, Lau YL. Cellular and molecular defects underlying invasive fungal infections-revelations from endemic mycoses. *Front Immunol*. 2017;8(JUN):2019.
7. Thompson GR, Le T, Chindamporn A, Kauffman CA, Alastruey-Izquierdo A, Ampel NM, et al. Global guideline for the diagnosis and management of the endemic mycoses: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(12):e364–74.
8. Nebreda-Mayoral T, Miguel-Gómez MA, March-Rosselló GA, Puente-Fuertes L, Cantón-Benito E, Martínez-García AM, et al. Infección bacteriana/fúngica en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital de tercer nivel de Castilla y León, España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2022;40(4):158–65.
9. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet [Internet]*. 2020;395(10229):1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
10. Heaney AK, Head JR, Broen K, Click K, Taylor J, Balmes JR, et al. Coccidioidomycosis and COVID-19 co-infection, United States, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(5):1266–73.
11. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Manual de Codificación. 2015;101–2.

12. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. CIE 9 MC Manual de Codificación. 2011; Available from: http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Manual_de_codificacion.pdf
13. Norma L, Grupos EDL. Norma Estatal Rae-Cmbd 2016 – Nota Informativa. 2018;35:1–4. Available from: <http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/>
14. Instituto Nacional de Estadística. Población por Comunidades Autónomas [Internet]. Instituto Nacional de Estadística. 2021. p. 1. Available from: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=2915#!tabs-tabla>
15. HIV.gov. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV [Internet]. HIV.gov. 2023. p. 1. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/talaromycosis#:~:text=Treating Disease,talaromycosis is fatal if untreated.&text=The case fatality rates with,from 10%25 to 30%25.>
16. Kamtalwar S, Mirgh S, More A, Gokarn A, Dhumal S, Sharma P, et al. Triple Trouble : Disseminated Penicilliosis in a Cancer patient with COVID-19. 2023;
17. Almeida-Silva F, Damasceno LS, Serna MJB, Valero C, Quintella LP, Almeida-Paes R, et al. Multiple opportunistic fungal infections in an individual with severe HIV disease: A case report. *Rev Iberoam Micol.* 2016;33(2):118–21.
18. Tobón AM, Agudelo CA, Rosero DS, Ochoa JE, De Bedout C, Zuluaga A, et al. Disseminated histoplasmosis: a comparative study between patients with acquired immunodeficiency syndrome and non-human immunodeficiency virus-infected individuals. *Am J Trop Med Hyg.* 2005 Sep;73(3):576–82.
19. Puigventós F, Riera M, Delibes C, Peñaranda M, de la Fuente L, Boronat A. Estudios de adherencia a los fármacos antirretrovirales. Una revisión sistemática. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2019;37:130–7. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-estudios-adherencia-farmacos-antirretrovirales-una-13033991>
20. Codina C, Knobel H, Miró JM, Carmona A, García B, Antela A, et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp* [Internet]. 1999;23(4):215–29. Available from: <https://www.revistafarmaciahospitalaria.es/es-recomendaciones-gesida-sefh-pns-mejorar-adherencia-al-articulo-13005197>
21. Notario Dongil C, Gómez Lluch T, de La Torre A, Proy Vega B. Adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes vih - CLARA NOTARIO. *Rev Multidiscip Del Sida.* 2022;10(26):7–13.
22. SidaStudi. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ESPAÑA. RESULTADOS DE LA ENCUESTA HOSPITALARIA DE PACIENTES CON VIH, 2011-2018 [Internet]. Diaz-Franco, Asunción. 2019. p. 1. Available from:

[https://www.sidastudi.org/es/registro/a53b7fb36f185104016f4713f2cb003c#:~:text=Resultados%3A Se incluyeron 4.120 pacientes,%25 hasta 13%2C7%25.](https://www.sidastudi.org/es/registro/a53b7fb36f185104016f4713f2cb003c#:~:text=Resultados%3A%20Se%20incluyeron%204.120%20pacientes,%25%20hasta%2013%2C7%25.)

23. Pourbaix A, Rapnouil BL, Guéry R, Lanternier F, Lortholary O, Cohen JF. Smoking as a risk factor of invasive fungal disease: Systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2020;71(4):1106–19.
24. Richey BF, Obrock RS, Gee ZM, Lu DY, Jacobsen G, Richards SC. Smoking, Rural Residence and Diabetes As Risk Factors for Presumed Ocular Histoplasmosis Syndrome. *Retina.* 2022;42(2):369–74.
25. Santelli AC, Blair JE, Roust LR. Coccidioidomycosis in patients with diabetes mellitus. *Am J Med.* 2006 Nov;119(11):964–9.
26. Diaz JH. Travel-related risk factors for coccidioidomycosis. *J Travel Med.* 2018;25(1):1–8.