

Epidemiología de la coccidioidomicosis en México

Raúl C. Baptista Rosas^{1,2} y Meritxell Riquelme³

¹Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Baja California; Ensenada, Baja California, México. ²Hospital Militar Regional El Ciprés; Ensenada, Baja California, México. ³Departamento de Microbiología, División de Biología Experimental y Aplicada, Centro de Investigación Científica y Educación Superior de Ensenada (CICESE), Ensenada, Baja California, México

Resumen

La coccidioidomicosis, también conocida como fiebre del Valle de San Joaquín, es una micosis profunda endémica de los desiertos de América, ocasionada por el hongo ascomiceto *Coccidioides*. En el año 2000 se estimó que en Estados Unidos la enfermedad afectaba anualmente a más de 100.000 personas y el número de casos registrados ha ido incrementándose a lo largo del tiempo. La situación actual de la coccidioidomicosis en México se desconoce, pero existe evidencia de un incremento del número de casos registrados en California y Arizona, lugares que cuentan con un patrón bioclimático parecido a regiones mexicanas descritas como endémicas para la coccidioidomicosis hace algunas décadas. Este estudio tiene como objetivo principal consolidar toda la información disponible sobre estudios epidemiológicos históricos de la enfermedad en México, para establecer el impacto de la enfermedad y evaluar si la tendencia al incremento de casos es un problema real en México. Tras analizar las escasas publicaciones sobre investigación epidemiológica nacional encontramos que: 1) los principales estudios realizados en México están limitados a zonas desérticas del norte del país, principalmente a los estados de Sonora, Coahuila, Nuevo León y la península de Baja California; 2) hasta el año 1994 hubo en México un incremento en las tasas de incidencia de la enfermedad; y 3) al igual que para los datos epidemiológicos registrados en Estados Unidos, el mayor número de casos en México se observó en niños menores de cinco años y adultos mayores de 45 años. Todo ello sugiere la necesidad de implementar esfuerzos organizados y colaborar a nivel interinstitucional para esclarecer la situación actual de esta importante enfermedad endémica y ejecutar un plan viable de detección temprana de la enfermedad en México.

Palabras clave

Coccidioidomicosis, Epidemiología, Micosis endémicas

The epidemiology of coccidioidomycosis in Mexico

Summary

Coccidioidomycosis, also known as San Joaquin Valley Fever is an endemic mycosis restricted to the American deserts, caused by the ascomycete *Coccidioides* spp. In 2000 it was estimated that more than 100,000 cases of the disease took place in the United States, and that these numbers have been rising over time. The current impact of this disease in Mexico is unknown, but the available data suggest that an increase of the incidence of this mycosis in California and Arizona might have the same impact in Mexican nearby States. These two USA States both have a bioclimatic pattern similar to the nearby Mexican States endemic for coccidioidomycosis. The main objective of this study was to collect the available information on the historical and epidemiological research done in Mexico to assess the impact of the disease and to evaluate whether the disease have a tendency to increase in the endemic areas and if this grow could represent a problem of public health in Mexico. We have conducted an extensive search on this topic in Health institutions and Academic facilities of California, Arizona and Mexico. After analyzing the scarce Mexican records we found that: 1) the main studies conducted in Mexico are limited to the northern desert areas of the country, mainly in the states of Sonora, Coahuila, Nuevo Leon and the Baja California peninsula; 2) until 1994 an increase of coccidioidomycosis in Mexico was noted; and 3) we found that Mexico shares a similar epidemiological data as that reported in the United States. For instance, the most affected groups in Mexico were children under 5 years-old and adults over 45 years-old. The collective information suggests the need to implement joined organized efforts and multi-institutional collaboration to clarify the current situation of this important endemic disease of North America to administer a viable early detection plan of this mycosis in Mexico.

Key words

Coccidioidomycosis, Epidemiology, Endemic mycoses

Dirección para correspondencia:

Dra. Meritxell Riquelme
Departamento de Microbiología,
División de Biología Experimental y Aplicada
CICESE. Km. 107 Ctra. Tijuana-Ensenada, Ensenada
Baja California 22860 México.
Tel.: (+646) 175 0500 extensión 27061
Fax: (+646) 175 0595 extensión 27052
E-mail: riquelme@cicese.mx

Aceptado para publicación el 28 de febrero de 2007

La coccidioidomicosis o fiebre del Valle de San Joaquín es una enfermedad causada por hongos ascomicetos del género *Coccidioides* con dos especies descritas: *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*. El establecimiento de estas dos especies se ha basado en los numerosos polimorfismos en su genoma empleando microsatélites [10]. Sin embargo, a nivel morfológico no existen diferencias apreciables entre ambas especies. Desde el registro del primer caso de coccidioidomicosis en Argentina en 1892 [32,38], esta enfermedad destaca actualmente como la micosis endémica más importante de Norteamérica. Recientemente ha habido mayor interés por su estudio en México, debido en gran parte al aumento de las altas tasas de incidencia de la enfermedad en California y Arizona, lugares con un patrón bioclimático parecido a regiones mexicanas descritas como endémicas para coccidioidomicosis desde hace algunas décadas.

La herramienta más utilizada históricamente para investigar la situación epidemiológica de esta micosis ha sido la aplicación intradérmica de esferulina y coccidioidina [9]. Ambos antígenos se obtienen a partir del lisado de las estructuras de la pared celular fúngica y, al ser inoculados por vía intradérmica en individuos previamente infectados por *Coccidioides*, ocasionan una reacción de hipersensibilidad tipo IV mediada por linfocitos T, lo cual refleja la memoria inmunológica en dichos individuos. Para fines prácticos puede considerarse que una región es área endémica de coccidioidomicosis si la prevalencia de infección es superior al 5%, si se logra aislar al agente causal del medio ambiente y si se detectan casos clínicos de la micosis [8,22,28]. Actualmente, en Estados Unidos el área endémica incluye la región central del desierto de Arizona, el valle de San Joaquín en California y extensas zonas áridas de Nevada, Nuevo México, Texas y Utah [6]. En México, con excepción de algunas investigaciones aisladas, desde hace más de 30 años no se han llevado a cabo estudios epidemiológicos coordinados y la situación actual de la enfermedad se desconoce en gran parte. Este estudio tiene como objetivo principal consolidar toda la información disponible sobre estudios epidemiológicos históricos de la enfermedad en México, realizados durante más de 60 años, para establecer el impacto de la enfermedad y evaluar si la tendencia al incremento de casos es un problema real en México. Para ello se llevó a cabo una extensa búsqueda bibliográfica en las bibliotecas de la Uni-

versidad de Arizona, la Universidad de California y la Universidad Estatal de San Diego, así como en la literatura disponible por *Medline* a través de la base de datos *Pub-Med* del *United States National Institutes of Health*.

Historia de la coccidioidomicosis en México

Las publicaciones sobre estudios epidemiológicos en México cubren el periodo de 1944 a 2005. La historia de la coccidioidomicosis en la nación mexicana se inició en 1932 en Los Angeles, California, cuando Cicero documentó el caso de un inmigrante mexicano, trabajador del campo, diagnosticado de la enfermedad [6].

Las primeras investigaciones fueron llevadas a cabo por González Ochoa durante la década de los cuarenta [14]. De las 495 pruebas intradérmicas con coccidioidina que aplicaron a residentes de Hermosillo (Sonora), Mexicali y Pueblo Nuevo (Baja California), obtuvieron que el 17,2% de los individuos eran positivos. Al descartar los individuos que habían vivido o visitado el área endémica de Estados Unidos, el porcentaje se redujo al 13,4% (Tabla 1) [14]. Esto indicó que aunque parte de la prevalencia podía estar relacionada a procesos sociales y demográficos como migración, la mayor parte de los individuos adquirirían, aparentemente, la enfermedad en el lugar de residencia, ya que esta enfermedad no se transmite de persona a persona.

En estudios sucesivos llevados a cabo por diversos autores se aplicaron el mismo tipo de pruebas en individuos de diferentes estados (Tabla 1). De entre ellos cabe destacar los realizados por Glusker y cols. [12] quienes aplicaron pruebas en reclutas del ejército mexicano originarios de Sonora, Chihuahua y Baja California y encontraron 67, 37 y 32% de prevalencia de la enfermedad, respectivamente, aunque la tasa media nacional calculada para ese estudio fue del 1,6%. Estas tasas elevadas les llevaron a delimitar el Noroeste de México como la región con mayor prevalencia y correlacionaron esta evidencia con la encontrada en los Estados Unidos para esa misma época, donde las tasas más elevadas se encontraron también en estados con grandes extensiones desérticas (California y Arizona). González Ochoa confirmó que la zona endémica de coccidioidomicosis en México debía involucrar la región comprendida por los estados de Baja California, Baja California Sur, Sonora y Chihuahua, e incluyó los

Tabla 1. Estudios epidemiológicos históricos sobre la prevalencia de coccidioidomicosis en la República Mexicana por medio de reacciones intradérmicas.

Año y autor [Referencia]	Lugar	Pruebas aplicadas*	Casos positivos	Prevalencia %
1944 González Ochoa [14]	Hermosillo, Mexicali, Pueblo Nuevo	495	66	13,4
1947 Tovar y Ramírez [36]	Hospital General, D.F.	1.100	352	32,0
1948 Glusker y cols. [12]	Encuesta Nacional	7.013	112	1,6**
1948 González Ochoa [15]	Mexicali, B.C.	495	85	17,2
1948 Madrid [26]	Hermosillo, Son.	213	26	12,4
1949 Slim-Villegas y Arantcha Reys [34]	Mexicali, B.C.	2.945	1.021	34,7
1950 Slim-Villegas y Arantcha Reys [34]	Valle de Mexicali, B.C.	3.749	611	16,3
1950 González Ochoa [16]	Jalisco	667	89	13,4
1953 Ortega Fernández [30]	Rayón, Son.	400	298	74,5
1961 a 1966 González Ochoa [17]	Encuesta Nacional	≤ 1.000.000	–	Figura 1
1973 Levine y cols. [23]	Sonora	293	187	64,0
1985 Williams [39]	Tijuana, B.C.	872	80	9,2
1986 Fredrich [11]	Tijuana, B.C.	1.128	112	10,0
1999 Padua y Gabriel y cols. [31]	Torreón, Coah.	1.653	661	40,0
2005 Mondragón González y cols. [28]	Matamoros, Coah.	668	621	93,0

B.C.: Baja California. Coah.: Coahuila. Son: Sonora. D.F.: México D.F.

*Reacciones intradérmicas aplicadas en población abierta.

**Tasa media nacional

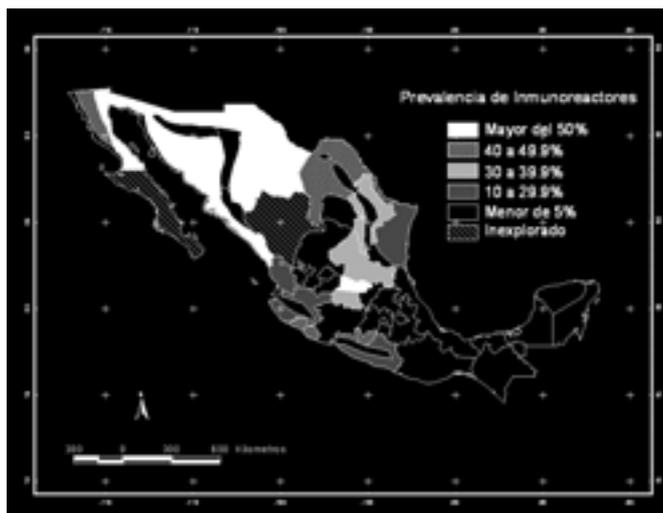


Figura 1. Distribución de coccidioidomicosis en base a reacciones intradérmicas en población humana. Modificado de González Ochoa [18], se digitalizó el original y se llevó a cabo georreferenciación espacial en sistema de coordenadas con datum NAD 1927 y esferoide de Clarke 1866 para su empleo en Sistemas de Información Geográfica.

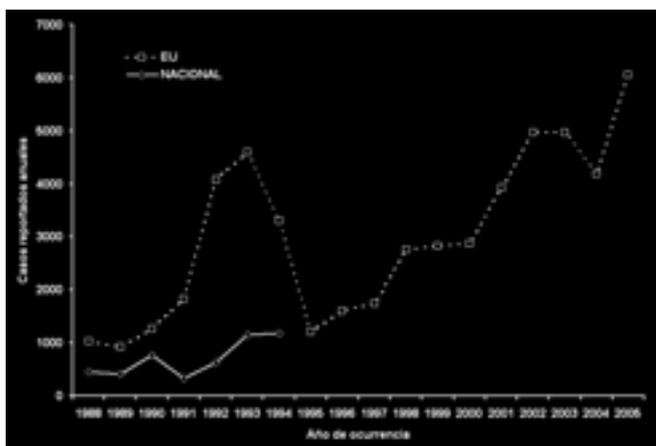


Figura 2. Informe comparativo de número de casos de coccidioidomicosis en Estados Unidos de América y México. Fuente: CDC Atlanta 2005/Anuarios de morbilidad, Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud 2006. A partir del 1995 no hay registros de la incidencia de coccidioidomicosis en México.

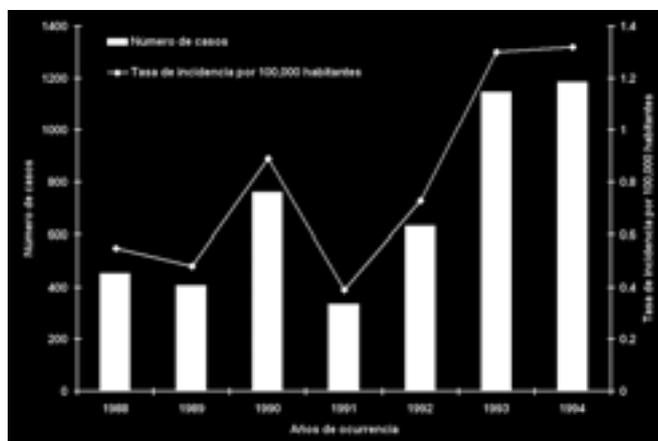


Figura 3. Número de casos registrados y tasa de incidencia de coccidioidomicosis en México de acuerdo a la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud. Fuente: Anuarios de morbilidad 1988-1994. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud, México.

estados de Nuevo León y Tamaulipas, a la vez que señaló que la prevalencia de la enfermedad disminuía de oeste a este y de norte a sur [20].

Desafortunadamente, durante estos trabajos pioneros no se documentó el empleo de ninguna encuesta epidemiológica, hasta que Pribnow, en 1959, como parte de su estudio epidemiológico en el condado de San Diego, California, empleó la técnica de entrevista cualitativa en 10 pacientes con diagnóstico de coccidioidomicosis, para obtener información acerca de sus hábitos, estilo de vida y su probable correlación con la enfermedad [33]. Basándose principalmente en los testimonios de las personas entrevistadas, ya que eran originarios de ese lugar y nunca habían viajado previamente a otras áreas endémicas de la enfermedad, la conclusión general del estudio fue que San Diego era endémico para *Coccidioides*. En base a la información obtenida de las entrevistas, se seleccionaron las áreas para llevar a cabo el muestreo de campo, y se encontró que el hongo estaba presente en el 12% de las muestras de tierra tomadas. Esta información sugirió probables focos endémicos en la región norte de la Península de Baja California que fundamentarían estudios epidemiológicos posteriores. En 1960, Sotomayor, Madrid y Torres [35] aislaron por primera vez el hongo de muestras de suelo obtenidas en Hermosillo, Sonora, considerándose desde entonces una de las más graves micosis profundas existentes en México. Maddy y Cocozza [24], basándose en un análisis biogeográfico y ecológico, propusieron que los estados de Sonora, Baja California, Chihuahua, Coahuila, Nuevo León y Baja California Sur, tenían grandes probabilidades de propagación de *C. immitis*.

En la década de los sesenta, González Ochoa consolidó gran parte de los estudios epidemiológicos llevados hasta entonces [15-20] y presentó la situación epidemiológica de la enfermedad en base a la revisión de cerca de un millón de reacciones intradérmicas aplicadas en estados de toda la República Mexicana (Figura 1), donde Baja California, Sonora, Chihuahua, Sinaloa y la región más septentrional del estado de Guanajuato tenían las tasas más elevadas de inmunorreacción en pruebas cutáneas con coccidioidina. Ésta, hasta el momento, es la referencia más importante sobre la distribución espacial de las principales áreas endémicas en México.

En 1985, Williams [39] llevó a cabo un estudio epidemiológico valorando reacciones intradérmicas con coccidioidina y esferulina en la ciudad de Tijuana. Empleó un cuestionario como herramienta de investigación social ya que en su hipótesis planteaba la probable correlación de los casos positivos con factores socioeconómicos y medioambientales. Casi la mitad de la población estudiada (45%) dieron positivo a la inyección intradérmica en áreas situadas al noreste de la ciudad, con una tasa de seroconversión del 16,3%. Aproximadamente el 97% de los casos positivos a la prueba cutánea eran inmigrantes de estados de la República Mexicana fuera del área endémica y habían vivido en Tijuana cinco años o más. Se concluyó en esta investigación que Tijuana es un área endémica para la enfermedad con una prevalencia del 9,2%, y que, probablemente, el patógeno se encontraba disperso en áreas suburbanas periféricas [39].

Fredrich, durante esa misma época, estudió la prevalencia de la enfermedad en residentes de la ciudad de Tijuana, aplicando 1.128 inyecciones intradérmicas con coccidioidina y esferulina, y empleando un cuestionario para investigar la correlación de la enfermedad con factores socioeconómicos. Se confirmó que Tijuana es un área endémica para la enfermedad con tasas de prevalencia de 9 a 30,5% dependiendo del área [11,22]; sin embargo, no se encontró una correlación entre los casos con reacciones

intradérmicas y su nivel socioeconómico o factores ambientales. No obstante, se encontró un patrón de distribución de la enfermedad en los casos positivos de acuerdo a su lugar de residencia hacia el oeste-suroeste, y especialmente hacia el sureste, a través de los principales corredores y vías de acceso. Fredrich encontró significancia estadística entre los casos positivos y su lugar de nacimiento y propuso una probable explicación relacionada con el patrón de migración interna de individuos provenientes de áreas no endémicas del suroeste del país hacia el norte. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a sensibilidad entre la coccidioidina y la esferulina empleadas en ese estudio [11].

Posteriormente, Padua y Gabriel y cols. [31] llevaron a cabo 1.653 pruebas cutáneas con coccidioidina aplicada a población urbana en mayores de 8 años de edad en Torreón, Coahuila, obteniendo reacciones positivas en el 40% de los casos, concordando así los resultados con los de estudios previos llevados a cabo por González Ochoa tres décadas atrás.

En Monterrey, Nuevo León, en el periodo comprendido entre 1983 y 2000, en un estudio donde se revisaron un total de 4.598 autopsias, se encontró coccidioidomicosis en 31 casos, lo que representaba el 0,67% de la población total. La mayoría de los pacientes vivían en Nuevo León y Coahuila [3,13]. Sin embargo, la evidencia epidemiológica más reciente señala que la enfermedad podría haber incrementado sus tasas de prevalencia. Mondragón González y cols. [28] encontraron prevalencias mayores al 90% en el estado de Coahuila, dentro de la zona endémica del Noroeste Mexicano.

Estado actual de la coccidioidomicosis en México

La situación epidemiológica actual de la coccidioidomicosis en México se desconoce. Existen escasos estudios epidemiológicos recientes sobre prevalencia de esta infección en algunos estados mexicanos [17,22,28,31,38]. Estos estudios presentan tasas elevadas de prevalencia y orientan a que, probablemente, se ha incrementado el número de casos con la misma tendencia que en los Estados Unidos (Figura 2). Sin embargo, en la mayoría de estados del país, no se han realizado estudios de prevalencia desde el año 1960 [11]. De acuerdo a la información disponible, se estiman anualmente en México más de 1.500 casos de coccidioidomicosis primaria y 15 casos de enfermedad diseminada. Es importante señalar que esta estimación esta basada en la situación epidemiológica previa a 1994. Desde el año 1995, no se cuentan con registros de la incidencia de la coccidioidomicosis en México, ya que dicha infección fue excluida del informe para el registro epidemiológico nacional. No obstante, se presume que la situación actual de la enfermedad puede haber seguido un desarrollo parecido al de nuestro vecino país del norte, donde las altas tasas de prevalencia e incidencia se dispararon a partir del inicio de la década de los noventa.

Por otro lado, en lo que respecta a la salud pública regional, el área endémica está circunscrita a la frontera más transitada del mundo, que también presenta altas prevalencias de tuberculosis e infección por VIH/sida, con muchos cuadros clínicos indistinguibles a los de la coccidioidomicosis pulmonar [2,4,27].

De acuerdo a la Secretaría de Salud, la tasa de incidencia de la coccidioidomicosis en México entre 1988 y 1994 fue de 0,5 a 1,3 por 100.000 habitantes, con una media nacional de 0,8 por 100.000 habitantes (Figura 3), y con las tasas de incidencia más elevadas para los estados de Nuevo León (2,6 por 100.000 habitantes), Tamaulipas

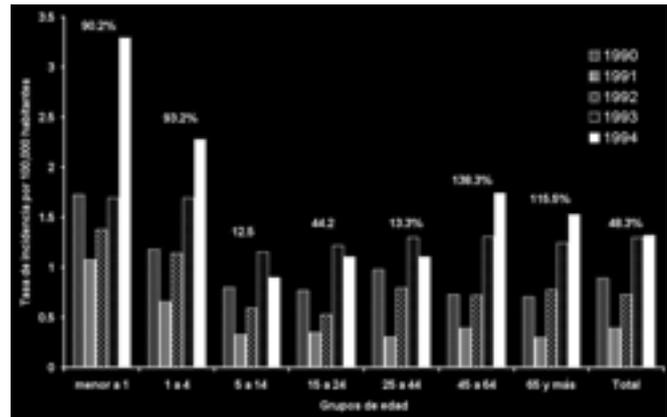


Figura 4. Comparación de tasa de incidencia anual por grupo de edad de coccidioidomicosis en México. El porcentaje se refiere al incremento porcentual de la tasa por 100.000 habitantes entre 1990 y 1994. Fuente: Anuarios de morbilidad. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud 2006.

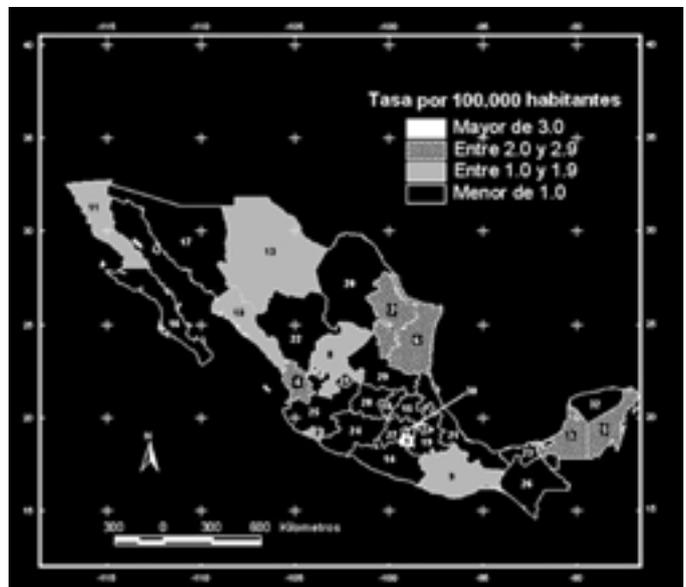


Figura 5. Tasa de incidencia de coccidioidomicosis por entidades federativas en la República Mexicana. Fuente: Anuarios de morbilidad 1988-1994. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud, México. Clave para Estados ordenados de mayor a menor tasa de incidencia: 1. Morelos, 2. Nuevo León, 3. Campeche, 4. Nayarit, 5. Quintana Roo, 6. Tamaulipas, 7. Colima, 8. Zacatecas, 9. Oaxaca, 10. Sinaloa, 11. Baja California, 12. Tlaxcala, 13. Chihuahua, 14. Guerrero, 15. Hidalgo, 16. Baja California Sur, 17. Sonora, 18. Querétaro, 19. Puebla, 20. Coahuila, 21. Veracruz, 22. Durango, 23. Tabasco, 24. Michoacán, 25. Jalisco, 26. Chiapas, 27. México, 28. Guanajuato, 29. San Luis Potosí, 30. Distrito Federal, 31. Aguascalientes, 32. Yucatán.

(2,1 por 100.000 habitantes), Chihuahua (1,8 por 100.000 habitantes), Baja California (1,2 por 100.000 habitantes) y Sonora (0,7 por 100.000 habitantes) [1]. Durante los años 1990 a 1994, los grupos de edad más afectados fueron los niños menores de cinco años y los adultos mayores de 45 años, duplicándose la tasa de incidencia tan solo en cuatro años (Figura 4) y siguiendo un patrón muy similar al registrado en el sur de California.

Hasta 1994, entidades federativas del sureste del país, como Morelos, Nayarit, Campeche, Quintana Roo, Colima y Oaxaca, han registrado un incremento alarmante en el número de casos, lo que los sitúa entre los de tasas mayores cuando se comparan con los de la región endémica del noroeste (Figura 5). Inicialmente se sospechó de factores sociodemográficos, como la migración interna, por lo que se propuso que *Coccidioides* podría haberse

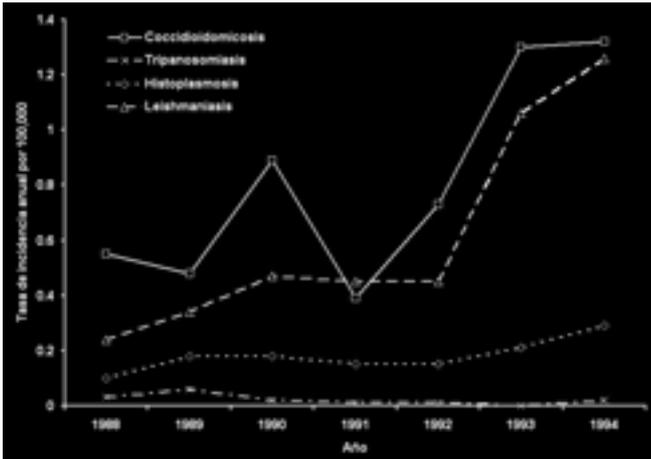


Figura 6. Tasas de incidencia anual de algunas de las principales enfermedades infecciosas endémicas en la República Mexicana de 1988 a 1994. Fuente: Anuarios de morbilidad Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud 2006.

adaptado a condiciones ecológicas diferentes a las descritas originalmente en la literatura, ya que González Ochoa hacía referencia desde 1966 a zonas micro-climáticas favorables para el desarrollo de la infección, en base a las altas prevalencias en los valles de Tecoman, Colima, Apatzigan, Michoacán y Arcelia (Guerrero) [18]. Sin embargo, al investigar en los laboratorios de diagnóstico de esas entidades federativas, ninguno de éstos recibió muestras de esos estados ni existen aparentemente diagnósticos microbiológicos confirmatorios (comunicación personal, Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, Secretaría de Salud).

A pesar de toda esta evidencia y de que la coccidioidomycosis presentó entre 1988 y 1994 tasas de incidencia anuales mucho más elevadas que otras enfermedades endémicas de información obligada al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, tales como la tripanosomiasis, la histoplasmosis y la leishmaniasis (Figura 6); la enfermedad se desenvuelve en el horizonte subclínico, ya que gran parte del personal trabajador de la salud la considera una micosis poco frecuente y no se incluye generalmente en los diagnósticos diferenciales. El 70% de los estudios epidemiológicos recabados durante esta revisión fueron realizados antes de 1966, por lo que no se tienen, hasta este momento, estudios epidemiológicos recientes de grandes poblaciones en el área endémica ni se conoce su impacto real sobre la salud pública (Tabla 1) [5,21].

La evidencia histórica sobre la coccidioidomycosis en México nos lleva a concluir que la enfermedad tiene una distribución espacial bien definida que involucra la frontera norte de nuestro país, pero que, debido a circunstancias no establecidas, el informe de casos fue escaso comparado con la evolución de los brotes epidémicos en California y Arizona a partir de 1990. A pesar de que la situación epidemiológica actual de esta enfermedad micótica se desconoce, esta información será de gran valor para el planteamiento de futuros estudios epidemiológicos y muestreos ambientales de *Coccidioides*, y para poder esclarecer este patrón biogeográfico.

Actualmente, varios investigadores de diversas instituciones de educación superior y del Sistema Nacional de Salud estamos llevando a cabo esfuerzos para consolidar un grupo de estudio de esta enfermedad y realizar estudios epidemiológicos a nivel nacional, con especial atención a las principales áreas afectadas en el noroeste del país. En poco tiempo se espera tener un panorama más actualizado de la que muchos autores consideran la micosis sistémica más importante y representativa del hemisferio norte y de la que México tiene un papel protagonista.

Agradecemos a I. Espejel y M.E. Arellano de la Facultad de Ciencias de la UABC la revisión del manuscrito y sus comentarios. R.C. Baptista fue apoyado por una beca del Programa Nacional de Posgrado del CONACYT.

Bibliografía

1. Anuarios de morbilidad. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud. (<http://www.dgepi.salud.gob.mx/anuario/index.html>).
2. Burgueño Duarte V. Aislamiento de *Coccidioides immitis* en muestras de pacientes con diagnóstico presuntivo de tuberculosis pulmonar en la ciudad de Tijuana, Baja California. Tesis, Universidad Autónoma de Baja California, 1997.
3. Calderón-Garcidueñas AL, Piña-Osuna K, Leal-Moreno AM, López-Cárdenas A, Cerda-Flores RM. Características clinicopatológicas y distribución del número de autopsias de fallecidos por coccidioidomicosis en un hospital de referencia del noreste de México. *Gac Med Mex* 2004; 140: 399-404.
4. Castañeda Godoy R, Laniado Laborin R. Coexistencia de TB y coccidioidomicosis. Presentación de dos casos clínicos. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2002; 15: 98-101.
5. Castañón Olivares LR, Aroch Calderón A, Bazán Mora E, Córdova Martínez E. Coccidioidomicosis y su escaso conocimiento en nuestro país. *Rev Fac Med UNAM* 2004; 47: 145-148.
6. Chiller TM, Galgiani JN, Stevens DA. Coccidioidomycosis. *Infec Dis Clin North Am* 2003; 17: 41-57.
7. Cicero RE. El granuloma coccidioidal. *Gac Med Méx* 1932; 63: 139.
8. Dickson E. "Valley Fever" of the San Joaquín Valley and fungus *Coccidioides*. *Calif West Med* 1937; 47: 151-155.
9. Fiese MJ. The history of Coccidioidomycosis. En: Coccidioidomycosis. Tucson University of Arizona press, AZ 1967: 10-22.
10. Fisher MC, Koenig GL, White TJ, Taylor JW. Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. nov., previously recognized as the non-California population of *C. immitis*. *Mycologia* 2002; 94: 73-84.
11. Fredrich BE. A skin test survey of valley fever in Tijuana, Mexico. *Soc Sci Med* 1989; 29: 1217-1227.
12. Glusker D, Furentes VJ, Gomez del Campo C. Ocurrencia de reacciones intradérmicas a la coccidioidina, brucelina, histoplasmina, haplosporangina y tuberculina con relación a rayos X, en conscriptos del Ejército Mexicano. *Bol OSP PAHO* 1950; 29: 715-722.
13. González Benavides J, Macotela Ruiz E. Panorama de la coccidioidomicosis en Nuevo León de 1978 a 1988. *Gac Med Mex* 1991; 127: 427-433.
14. González Ochoa A. Coccidioidomicosis: algunos conceptos actuales del padecimiento, con especial mención al problema mexicano. *Prensa Med Mex* 1949; 14: 246-252.
15. González Ochoa A. Las enfermedades por hongos en México. *Rev Inst Salubr Enferm Trop* 1955; 15: 133-147.
16. González Ochoa A. The status of fungus diseases in México. En: Therapy of fungus diseases. An international symposium. Sternberg TH, Newcomer VD (Eds.). Boston, Little, Brown, & Co., 1955: 66-72.
17. González Ochoa A. La coccidioidomicosis en México. *Rev Invest Salud Publ Mex* 1966; 26: 245-262.
18. González Ochoa A. Coccidioidomycosis in Mexico. En: 2nd Symposium on Coccidioidomycosis Ajello L (Ed.). Tucson, The University of Arizona Press 1967: 293-299.
19. González Ochoa A. La importancia médica de la coccidioidomicosis en la frontera entre México y EE. UU. *Salud Pub Mex* 1968; 10: 319.
20. González Ochoa A. Las micosis pulmonares en México y Centroamérica. Aspectos epidemiológicos. *Rev Invest Salud Pub Mex* 1969; 29: 179-196.
21. Hector RF, Laniado-Laborin R. Coccidioidomycosis-A Fungal Disease of the Americas. *PLoS Med* 2005; 2(1): e2.
22. Laniado Laborin R, Cardenas Moreno RP, Alvarez Cerro M. Tijuana zona endémica de infección por *Coccidioides immitis*. *Salud Pública Mex* 1991; 33: 235-239.
23. Levine HB, Gonzalez-Ochoa A, Ten Eyck DR. Dermal sensitivity to *Coccidioides immitis*. A comparison of responses elicited in man by spherulin and coccidioidin. *Am Rev Respir Dis*. 1973; 107: 379-386.
24. Maddy K, Cocozza J. The probable geographic distribution of *Coccidioides immitis* in Mexico. *Bol OSP PAHO* 1964; 57: 44-54.
25. Madrid GS. Coccidioidomicosis. *Prensa medica* 1946; 6: 1033-1035.
26. Madrid G. Las micosis pulmonares. 1^a parte. *Rev Mex Tuber Ap Resp* 1948; 9: 32-55.
27. Mateos García E, Gaytan Martínez JE, Casanova LJ, Fuentes Allen JL. Coccidioidomicosis diseminada: manifestación inicial de SIDA en residente de área no endémica. *Rev Med IMSS Mex* 2000; 38: 433-436.
28. Mondragón González R, Méndez Tovar LJ, Bernal Vázquez E, Hernández Hernández F, López Martínez R, Manzano Gayosso P, Ríos Rosas C, Contreras Pérez C, Anides Fonseca AE. Detección de infección por *Coccidioides immitis* en zonas del estado de Coahuila, México. *Rev Arg Microbiol* 2005; 37: 135-138.
29. Ochoa MI, Santoscoy G, Arreola R. Histoplasmosis y Coccidioidomicosis en el estado de Jalisco. Congreso de Tuberculosis y Siilicosis, San Luis Potosí, 1950.
30. Ortega Fernández A. Informe médico social y coccidioidomicosis en Rayón, Sonora, 1953.
31. Padua y Gabriel A, Martínez Ordaz VA, Velasco Rodríguez VM, Lazo Saenz JG, Cicero S. Prevalence of skin reactivity to coccidioidin and associated risks factors in subjects living in a Northern City of México. *Arch Med Res* 1999; 30: 388-392.
32. Posadas A. Un nuevo caso de micosis fungoidea con psorospemia. *Circulo Médico Argentino* 1892; 15: 585-597.
33. Pribnow JF. The occurrence of *Coccidioides immitis* in San Diego County. Thesis, San Diego State Collage, 1959.
34. Slim-Villegas V, Aranda-Reyes B. Coccidioidosis e histoplasmosis en el valle de Mexicali, Mexico. *Bol OSP PAHO* 1953; 34: 137-142.
35. Sotomayor C, Madrid GS, Torres EA. Aislamiento de *Coccidioides immitis* del suelo de Hermosillo, Sonora México. *Rev Latinoamericana Microbiol* 1960; 3-4: 237-238.
36. Tovar R, Ramírez S. Coccidioidomicosis en México. Determinación de reactivos alérgicos. *Rev Med Hosp Gen* 1947; 9: 621-630.
37. Verdusco E. Epidemiología de la coccidioidomicosis en México. *Salud Pub Mex* 1971; 13: 23.
38. Wernike R. Ueber einen Protozoenbefund bei mycosis fungoides. *Zentral bl Bakteriol* 1892; 12: 859-861.
39. Williams MD. Coccidioidomycosis in Tijuana: A spatial and epidemiological analysis. Thesis, San Diego State University, 1985.