



Universidad Autónoma de Baja California
Facultad de Ciencias

Coccidioidomicosis en México
Bioclimatología y modelación de probable nicho ecológico.

Tesis que para optar por el grado de
Maestro en Ciencias en manejo de ecosistemas en zonas áridas

presenta
Raúl Cuauhtémoc Baptista Rosas

Ensenada, Baja California
Agosto del 2006

Universidad Autónoma de Baja California

Facultad de Ciencias

Coccidioidomicosis en México
Bioclimatología y modelación de probable nicho ecológico.

Tesis que para optar por el grado de
Maestro en Ciencias en manejo de ecosistemas en zonas áridas

presenta
Raúl Cuauhtémoc Baptista Rosas

Aprobado por:

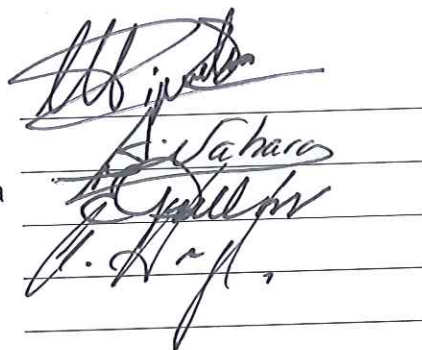
Dra. Meritxell Riquelme Pérez

Dra. Nahara Ernestina Ayala Sánchez

M. en C. María Evarista Arellano García

M. en C. Alejandro Hinojosa Corona

M.S.P. Rafael Laniado Laborín



Ensenada, Baja California; Agosto de 2006.

Índice

Agradecimientos.....	iv
Lista de figuras.....	v
Lista de tablas.....	vii
1. Resumen general	1
1.1. Antecedentes históricos sobre la enfermedad.....	3
1.2. Marco teórico.....	14
1.2.1. Ecología de <i>Coccidioides sp.</i>	15
1.3. Justificación de la investigación.....	16
1.4. Objetivo principal.....	17
1.5. Objetivos secundarios.....	18
1.6. Referencias.....	24
2. Epidemiología de la Coccidioidomicosis en México.....	34
2.1. Introducción.....	35
2.2. Historia de la coccidioidomicosis en México.....	36
2.3. Estado actual de la Coccidioidomicosis en México.....	41
2.4. Referencias.....	50
3. Modeling probable ecological niches for <i>Coccidioides sp.</i> in Western North American deserts.....	55
3.1. Abstract.....	56
3.2. Introduction.....	57
3.3. Material and methods.....	58
3.3.1. Modeling and enviromental data base.....	58
3.3.2. Topography database.....	59
3.3.3. Bioclimatic database.....	59

3.4 Results.....	59
3.5. Discussion.....	61
3.5.1 Fungal habitat	62
3.5.2 Coccidioidal fundamental niche.....	64
3.5.3 Bioclimatic analysis.....	65
3.5.4 Organic matter decomposes in desert environments.....	66
3.6. Conclusions.....	68
3.7 References.....	77
4 Bioclimatología de <i>Coccidioides sp.</i> en Baja California, México.....	83
4.1. Resumen.....	84
4.2. Introducción.....	85
4.3. Materiales y Métodos.....	87
4.4. Resultados.....	88
4.5. Discusión.....	89
4.5.1 Bioclimatología de Baja California.....	92
4.6. Conclusiones.....	94
4.7 . Referencias.....	106

Agradecimientos

Nombrar a todos mis maestros, compañeros y amigos que han contribuido de una u otra manera a la realización de este trabajo sería interminable. Si olvido a alguno de ellos les ruego disculpen la fragilidad de mi memoria.

A mi esposa Aurorita que durante mis ausencias físicas y mentales embarcado en esta cruzada, me acompañó a lo largo de ella. Siempre recuerda que eres el amor de mi vida. A mi hija Samantha, que gran parte del tiempo me siguió durante largas jornadas de trabajo. A mi padre y mis hermanos: Pepe, Carlos y Miguel Ángel, esta travesía me ha alejado de ustedes por demasiado tiempo, siempre los recuerdo y los extraño. A la Dra. Nahara Ayala, el Dr. Rafael Laniado Laborin y el Dr. Guillermo Arámburo por su apoyo y orientación; mención especial requieren la Dra. Ileana Espejel y los MM. CC. Alejandro Hinojosa, Evarista Arellano y Claudia Leyva por su compromiso con la enseñanza, gracias a su tiempo y dedicación. Muy en especial, reconozco a la Dra. Meritxell Riquelme que me ha orientado y apoyado incondicionalmente, la considero ejemplo a seguir y mi amiga. Gracias Meritxell, te estaré eternamente agradecido. A todo el personal académico del Posgrado, por hacer de mi estancia placentera y estimulante. A mis compañeros de la Maestría que contribuyeron en discutir gran parte de este trabajo. Al equipo de microbiología del CICESE, que considero como parte de mi familia, en especial a la Dra. Rosa Mouriño, gracias por tolerarme y darme la oportunidad de aprender mucho de ustedes día con día. A David Maya y a Barry por tolerar mis aburridas charlas epistemológicas, muchas cosas seguirían en el tintero sin su empuje...

Lista de figuras

1.1	Áreas endémicas conocidas para Coccidioidomicosis.....	19
1.2	Ciclo de vida de <i>Coccidioides sp.</i>	20
1.3	Esférula de <i>Coccidioides immitis</i> llena de endosporas teñida con KOH 10%.	21
1.4	Tasas de incidencia comparativas de Coccidioidomicosis durante el periodo de 1989 a 1994.....	22
1.5	Diagrama metodológico.....	23
2.1	Probable distribución de Coccidioidomicosis en base a reacciones intradérmicas en población humana.....	45
2.2	Reporte comparativo de número de casos de Coccidioidomicosis en Estados Unidos de América y México.....	46
2.3	Número de casos reportados y tasa de prevalencia de Coccidioidomicosis en México de acuerdo a la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud.....	47
2.4	Comparación de tasa de incidencia anual por grupo de edad de Coccidioidomicosis en México.....	48
2.5	Entidades federativas de la República Mexicana con mayores tasas de prevalencia de Coccidioidomicosis.....	49
3.1	Distribución epidemiológica de Coccidioidomicosis in Norteamérica basada en reacciones intradérmicas.....	70
3.2	Modelación de probable nicho ecológico de <i>Coccidioides sp.</i> en el oeste de Norteamérica empleando GARP.....	71
3.3	Comparación entre modelo generado por GARP y evidencia epidemiológica histórica.....	72
3.4	Modelación con GARP del probable nicho ecológico de <i>Coccidioides sp.</i> utilizando variables bioclimáticas del noroeste de Norteamérica.....	73
3.5	Modelación con GARP del probable nicho ecológico de <i>Coccidioides sp.</i> utilizando variables bioclimáticas del noroeste de Baja California, México.....	74
3.6	Modelación con GARP del probable nicho ecológico de <i>Coccidioides sp.</i> utilizando variables bioclimáticas del suroeste de California.....	75

3.7	Modelación con GARP del probable nicho ecológico de <i>Coccidioides sp.</i> utilizando variables bioclimáticas del suroeste de Arizona.....	76
4.1	Tasas de incidencia anual de algunas de las principales enfermedades infecciosas endémicas en la República Mexicana.....	96
4.2	Regionalización de probables áreas endémicas de acuerdo a criterios de Maddy y Coccozza (1964) para el estado de Baja California.....	97
4.3	Patrones pluviométricos para la península de Baja California.....	98
4.4	Relación de precipitación pluvial, temperatura máxima y temperatura mínima para el área de estudio durante Enero de 1988 a Diciembre de 1994.....	99
4.5	Tasa de incidencia de Coccidioidomicosis anual y su relación con la precipitación pluvial acumulada en el área de estudio en el estado de Baja California.....	100
4.6	Relación de pluviometría mensual acumulada y número de casos reportados de Coccidioidomicosis durante el periodo de 1988 a 1994 en el estado de Baja California.....	101
4.7	Gráfica de Pareto para la significancia de los coeficientes de regresión.....	102
4.8	Análisis de residuos con la prob Normal con la variable dependiente.	103

Lista de tablas

2.1 Estudios epidemiológicos históricos sobre la prevalencia de Coccidioidomicosis en la República Mexicana por medio de reacciones intradérmicas.....	44
4.1 Parámetros estimados por análisis de regresión polinomial para modelación bioclimática de Coccidioidomicosis en Baja California, México.....	103
4.2 Regresión polinomial de Poisson para modelación bioclimática de Coccidioidomicosis en Baja California, México.....	105

1. Resumen general

La coccidioidomicosis, también conocida como Fiebre del valle de San Joaquín, es una micosis sistémica endémica de las zonas desérticas de América que afecta principalmente a mamíferos, incluyendo el hombre, aunque también puede infectar aves y reptiles. Se sospecha que sólo en Estados Unidos este padecimiento afecta a más de 100,000 personas anualmente. Esta es una enfermedad altamente infecciosa en su hábitat natural que no se transmite de persona a persona. En la mayoría de los pacientes afectados, la micosis primaria es autolimitada y menos del 1% de los casos presenta la enfermedad diseminada, generalmente con alta morbilidad y mortalidad.

Recientemente se ha correlacionado el incremento en el número de casos y brotes epidémicos con fenómenos meteorológicos, además de incrementarse año tras año las tasas de prevalencia en las principales regiones endémicas de Estados Unidos. A pesar de esto, la situación de la coccidioidomicosis en México se desconoce hasta la fecha.

Uno de los principales problemas sobre esta micosis son las altas tasas de prevalencia de la enfermedad con distribución espacial aparentemente limitada, y que a pesar de extensos muestreos ambientales, los reportes de aislamiento son muy escasos. Esta falta de correlación con la evidencia epidemiológica disponible ha persistido con el paso de tiempo hasta el momento, ya que gran parte de la investigación sobre la ecología de *Coccidioides sp.* fue llevada a cabo hace más de 30 años.

Es por esto, que los principales propósitos de este estudio son explorar la relación de *Coccidioides sp.* con eventos climáticos en Baja California y determinar las principales áreas endémicas de la enfermedad con base en el desarrollo de

modelos ecológicos que tomen en cuenta aspectos bioclimáticos, todo ello con el fin de proponer algunos de los principales componentes del hábitat de *Coccidioides* en el sustrato, y de esta manera, enfocar los esfuerzos de muestreos ambientales para la búsqueda de este hongo patógeno. La definición de algunos de los componentes del probable nicho ecológico de este hongo tendrá un alto impacto para resolver esta paradoja. Todo esto, finalmente, formará parte de los esfuerzos iniciales para sentar las bases de investigaciones futuras sobre estudios epidemiológicos y manejo de ecosistemas para prevención y control de esta enfermedad propia de zonas desérticas.

Con base en lo anteriormente comentado, en los capítulos 1 y 2 se plantea la historia epidemiológica de la enfermedad en México; en el capítulo 3 se exploran algunos de los componentes del probable nicho ecológico de *Coccidioides* y la distribución espacial factible con base en la modelación generada y finalmente en el capítulo 4, se describe el análisis bioclimático para Baja California. La presentación de este trabajo, así como el hecho de que una gran parte esté escrito en idioma inglés responde al formato de edición solicitado por las revistas especializadas, donde en fecha próxima serán sometidos los capítulos respectivos a revisión para su publicación.

1.1. Antecedentes históricos sobre la enfermedad

En 1891, un soldado de caballería del ejército Argentino, Emilio Escurra, fue enviado al Hospital Universitario en Buenos Aires, debido a una inusual tumoración en su rostro. En ese entonces, el estudiante de medicina de 21 años, Alejandro Posadas, que más tarde sería conocido como el padre de la cirugía Argentina, inició el estudio clínico de las lesiones en el laboratorio de patología dirigido por Robert Wernicke. El paciente, había iniciado su padecimiento 4 años antes, con lesiones verrugosas en la nariz y en la mejilla, así como en sus muslos y espalda. A su inicio de tamaño insignificante, crecieron las lesiones con la apariencia de una "coliflor", según la descripción original del propio Posadas. En su inicio, Wernicke la clasificó como una micosis fungoide, un tipo poco frecuente de linfoma cutáneo, pero posteriormente encontró un parásito en los estudios histopatológicos, que identificó como del género *Coccidia*. En 1892, Posadas publicó un reporte preliminar en Argentina al mismo tiempo que Wernicke en Alemania (Posadas 1892, Wernicke 1892). Para 1894, Posadas escribió su tesis doctoral "*Una contribución al estudio de los tumores*" describiendo este caso en particular. En los años posteriores, con remisiones temporales, la enfermedad progresó hasta que cubrió por completo la piel del paciente, con afección de los ganglios linfáticos y las vísceras llenas de tubérculos miliares. Este cuadro clínico, hasta entonces desconocido, llevó a Posadas a varias publicaciones al respecto. En 1898, después de varios años de fiebres recurrentes y nuevas erupciones, Emilio Escurra finalmente falleció.

Simultáneamente al reporte del caso Escurra en Argentina, un inmigrante portugués en California presentó lesiones muy similares. Joas Furtado Silveira, trabajador del campo de 33 años de edad, recién llegado de Azores al Valle de San Joaquín en 1886 presentó una lesión en la región posterior de su cuello, que al paso

de un año empeoró con la aparición de lesiones similares en su rostro. A pesar de que se mantuvo activo trabajando durante largos años, en 1893 enfermó gravemente por lo que ingresó al Hospital de la ciudad de San Francisco, donde permaneció hasta su muerte en 1895. En los reportes clínicos se describieron las lesiones fungoides que con el paso del tiempo crecieron a tal tamaño que le impedían la visión y eran extremadamente dolorosas. Los ganglios linfáticos regionales estaban inflamados y fluctuantes, apareció tos productiva con una expectoración purulenta abundante. A la auscultación se escuchaban estertores generalizados. Aparecieron abscesos en sus testículos y piernas, a pesar de los frecuentes debridamientos y aplicaciones de violeta de genciana, yodo, bromuro, aceite de turpentina, ácido carbólico, permanganato de potasio y bicloruro de mercurio. Murió 8 años después de aparecer la primera lesión cutánea. En su necropsia se reportaron abscesos y tubérculos en piel, tejido celular subcutáneo, huesos, testículos, pulmones, hígado, peritoneo, bazo, ganglios linfáticos y cápsulas suprarrenales. El estudio histopatológico mostró un nuevo microorganismo que nunca había sido visto por los médicos Californianos. Emmet Rixford, con la ayuda de T. C. Gilchrist del Hospital John Hopkins en Boston Massachusetts estudiaron este nuevo agente, tiñéndolo e inoculándolo en piel de perro y conejo, ocasionándoles linfadenitis regional y lesiones cutáneas primarias. Al sembrar en cultivos observaron que este nuevo parásito crecía como micelio, atribuyendo este fenómeno como contaminación con algún hongo filamentoso prelevado en el laboratorio, por lo que le clasificaron como un protozoario del género *Sporozoa*. Debido a su semejanza al género *Coccidia*, el agente infeccioso que ocasiona la coccidiosis en pollos, ellos llamaron a este nuevo agente patógeno *Coccidioides immitis*, que quiere decir "parecido a

Coccidia" y, refiriéndose a su evolución crónica severa "no leve", con complicaciones incapacitantes y mortales tardías.

En 1894 el Dr. W. S. Thorne de San Francisco le mostró a Rixford un segundo paciente, también un portugués de las Azores que trabajaba en el Valle de San Joaquín, y que, en ese caso en particular, la enfermedad lo llevó a la muerte doce semanas después de la aparición de la primera lesión cutánea. Sin embargo, se penso que el agente etiológico en ese segundo caso era diferente del primero, por lo que Rixford lo llamó *Coccidioides pyogenes*. Para ese entonces, Rixford reconoció la similitud de los casos californianos con el descrito previamente por Posadas y Wernicke, por lo que publicaron sus resultados en 1896, constituyendo el primer estudio intensivo sobre la coccidioidomicosis y el primero en definir esta nueva enfermedad asociada a este recién descubierto agente etiológico (Rixford y Gilchrich 1896).

En 1900, poco antes de su propia muerte prematura a la edad de 32 años, Posadas publicó una revisión sobre el caso Escurra donde reportaba los hallazgos de la autopsia y la reproducción de la enfermedad en monos y perros. En ese mismo año, William Ophüls comenzó el trabajo que posteriormente lo convertiría en una de las máximas autoridades sobre la enfermedad en el comienzo del siglo XX. Junto con Herbert Moffit reportó el tercer caso de coccidioidomicosis en Norteamérica, un agricultor portugués también proveniente de Azores. Este fue el primer caso en que la enfermedad pudo seguirse desde su inicio, ya que el paciente fallecería solo tres meses después del inicio de los síntomas, con infección pulmonar primaria y diseminación miliar. Ophüls notó que el "protozooario" de Rixford y Gilchrich en los cortes patológicos y en los tejidos inoculados de cerdo, siempre se desarrollaba como micelio en cultivos. El mismo Ophüls dijo que cuando Moffit y May Ash notaron

por primera vez este crecimiento micelial, consideraron que era ocasionado por contaminación hasta que los subcultivos en cobayos demostraron el mismo patrón de desarrollo una y otra vez. Este ciclo de vida fue descrito detalladamente en un reporte preliminar (Ophüls 1900). El cuarto caso de la enfermedad fue reportado por Montgomery en ese mismo año, y al poco tiempo nuevos casos de la enfermedad fueron descritos. Para 1904 Wolbach describió la morfología y las características en cultivo de *Coccidioides*.

En 1905, Ophüls publicó su segundo y tercer artículo médico sobre la enfermedad, resumiendo lo que se sabía después de 30 años de investigación. Contrariamente a su opinión inicial, enfatizó la importancia de la vía aérea como probable vía de acceso para el microorganismo, y describió por primera vez el ciclo dimórfico de *Coccidioides immitis* detallando su morfología en dos fases: levaduriforme y micelial. En los próximos nueve años pocos avances fueron realizados mientras nuevos casos eran diagnosticados en California. Hektoen fue el primero en notar la semejanza de las lesiones primarias con los síntomas de la tuberculosis. Casi simultáneamente, Evans reportó el primer caso de meningitis ocasionado por este agente infeccioso sin enfermedad primaria evidente, mientras que Von Wasielewski revisó la literatura americana y publicó la primera revisión en Alemania. El primer caso reportado en Texas de la infección coccidioidal fue hecho en un joven médico que desarrolló la enfermedad de forma rápidamente fatal, y que fue diagnosticada erróneamente como blastomicosis, hasta que MacNeal y Hjelm identificaron correctamente la causa.

Para 1914 y 1915 diversos estudios clásicos sobre la enfermedad fueron realizados. Jean V. Cooke llevó a cabo los primeros estudios inmunológicos sobre la infección coccidioidal, demostrando la reacción con precipitinas específicas en

pacientes con granulomas. MacNeal y Taylor discutieron 24 casos previos registrados de granuloma coccidioidal y describieron con gran detalle el desarrollo de la etapa saprotrófica del organismo empleando cultivos anaerobios, desarrollando el primer método para multiplicación de esférulas *in vitro*.

En 1915 Ernest Dickson comenzó el trabajo que junto con William Ophüls llevaron a convertir a la Universidad de Stanford como un centro de investigación importante para el estudio de la Coccidioidomicosis. Su primera publicación trató sobre la descripción clínica del granuloma coccidioidal y reportó 9 casos, llevando a 40 el número de casos reportados hasta esa fecha. En ese mismo año, la enfermedad fue descrita en Europa por Campiche, en un paciente que aparentemente contrajo la enfermedad en California. En el transcurso de la siguiente década, el avance más notable sobre la enfermedad fue la descripción radiológica de las características clínicas de la infección pulmonar por Bowman y Taylor. Lynch reportó un caso en Carolina del Sur y Hirsch, temiendo que la enfermedad hubiese sido introducida en Chicago, reporto un caso fatal originado en California.

A partir de 1925 se llegó a importantes conclusiones de estudios patológicos y epidemiológicos. Bumo y Castellani por un lado, y Ciferri y Redaelli por otro, revisaron la taxonomía del hongo. Montenegro describió el primer aislamiento en Sangre de *Coccidioides*. Se realizaron las primeras pruebas con intradermoreacciones, la enfermedad subclínica en ganado fue demostrada por Beck y fueron reportados más casos en Texas. Se comenzaron a reportar otros casos en México, Kansas, Louisiana, y erróneamente en Hawái, Italia y China. Florence Ahlfeldt en colaboración con Riessman revisaron todos los casos publicados hasta esa fecha, demostrando la ruta pulmonar para infección en cobayos, reportando el primer caso en Nuevo México y describiendo esférulas en tejidos. La meningitis

coccidioidal fue estudiada por Rand, Abbott y Cutler. Evans y Ball reportaron la primera serie de autopsias con 18 casos en total. La relación de la coccidioidomicosis con la blastomicosis sudamericana fue aclarada después de los estudios de Almeida, demostrando que eran ocasionadas por dos agentes micóticos completamente diferentes. Ya desde 1929 Ophüls tenía fuerte evidencia de que el pulmón era la puerta de entrada para la enfermedad, principalmente basado en las lesiones pulmonares antiguas compatibles con granulomas coccidioidales.

En 1929. H. C. Chope, reconocido investigador sobre la enfermedad, cuando era estudiante en el laboratorio de Ernest C. Dickson en Stanford, al abrir una caja de Petri con un cultivo añejo de *Coccidioides* para revisarlo más de cerca, al exhalar accidentalmente levantó una fina nube de artroconidias. Ocho días después presentó intensos dolores pleuríticos, además de fiebre, tos, hemoptisis y pérdida de más de 6 kg de peso. Las radiografías de tórax iniciales mostraron linfadenopatías parahiliares y una bronconeumonía en parches. Cuatro semanas después apareció un eritema nodoso en miembros inferiores. Varias esférulas fueron observadas en el esputo y pudo cultivarse el hongo en cobayos inoculados a partir de muestras clínicas obtenidas del desafortunado médico. Posteriormente mejoró hasta su total recuperación después de unas largas vacaciones. Cuatro meses después Dickson reportó un segundo caso similar, pero este no desarrolló el eritema nodoso.

En 1932 Steward y Meyer aislaron *Coccidioides immitis* del suelo del Valle de San Joaquín en un lugar donde cuatro filipinos habían contraído la mortal infección. La Dra. Myrnie A Gifford del departamento de salud pública del Condado de Kern en California, en agosto de 1934, solo 5 días después de iniciar su trabajo en el pueblo de Bakersfield, notó el caso de una jornalera caucásica de 45 años, quien tenía un grave caso de neumonía acompañado de eritema nodoso. El Dr. Joe Smith, oficial

médico del mismo Departamento le dijo que era un caso de "Fiebre de San Joaquín", una enfermedad infecciosa de etiología desconocida muy frecuente en el Condado de Kern. Tres meses después la Dra. Gifford atendió a un filipino de 26 años con tos, fiebre y eritema nodoso, y en su expectoración pudieron evidenciar esférulas de *Coccidioides*. Ella comenzó a especular sobre la probable asociación de la Fiebre del valle del Valle de San Joaquín y el granuloma coccidioidal.

En 1935 Dickson observó a un joven ingeniero que trabajaba en los campos petroleros de Fresno, con una enfermedad respiratoria aguda acompañada de eritema nodoso. Posteriormente desarrolló una lesión en cuello de la que se obtuvo *Coccidioides* por biopsia. Estos y muchos otros casos convencieron a Dickson de que el granuloma coccidioidal es la etapa final de una enfermedad ocasionada por la aspiración de artroconidias de *Coccidioides immitis*. En este punto fue cuando se comenzó a sospechar de una forma moderada de la enfermedad. En Junio de 1936, el Dr. Dickson visitó Bakersfield para continuar sus investigaciones sobre el padecimiento y ahí fue donde la Dra. Gifford le presentó sus 15 casos registrados con eritema nodoso como manifestación clínica clave. El Dr. Dickson se mostró muy interesado en las observaciones de su colega, y le comentó el caso del Dr. Chope, el cual también había presentado estas lesiones dermatológicas. Durante la reunión con los médicos del Hospital general del condado de Kern, el Dr. Dickson comentó la sugerencia de la Dra. Gifford sobre la probable relación de la Fiebre de San Joaquín como una manifestación temprana del granuloma coccidioidal. Seis meses después, en su reporte anual se recomendó descartar la presencia de *Coccidioides* en los casos de sospecha de Fiebre del Valle (Gifford y cols. 1936).

Para Septiembre de 1937, a través de un fondo donado por la Fundación Rosenberg en San Francisco, se llevaron a cabo estudios sobre la enfermedad

aguda, definiendo la gravedad del problema en esa zona. Esos primeros estudios llevados a cabo por algunos médicos y enfermeras entusiastas, fueron liderados por la misma Dra. Gifford, el Dr. Dickson y uno de sus allegados estudiantes, el Dr. Charles E. Smith, quien se convertiría en el tercer miembro en Stanford que sucedería a William Ophüls y a Ernest Dickson. El Dr. Smith se desempeñó como profesor de Salud Pública en la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford después del fallecimiento del Dr. Dickson en 1942 (Smith y cols. 1946).

Después de la segunda Guerra Mundial, Smith y cols. desarrollaron por primera vez la intradermoreacción con coccidioidina y llevaron a cabo los primeros estudios epidemiológicos sobre la enfermedad en California. El Dr. Smith realizaría posteriormente los estudios epidemiológicos más importantes sobre la coccidioidomycosis (Smith y cols. 1946) y de cuya información continua apoyándose gran parte de los conocimientos epidemiológicos actuales.

Para fines prácticos puede considerarse que una región es endémica para *Coccidioides sp.* si la prevalencia de infección es superior al 5%, se logra aislar al agente causal del ambiente y si se detectan casos clínicos de la micosis (Dickson 1937). La herramienta epidemiológica para determinar la infección por el hongo es la intradermoreacción con antígenos derivados de estructuras celulares de las hifas del agente patógeno. Tradicionalmente se han empleado dos tipos a lo largo del tiempo, la coccidioidina y la esferulina, con diferentes índices de éxito. Estas pruebas indican solamente la memoria inmunológica que tienen un individuo después de haber estado en contacto con el hongo, y no debe interpretarse como una prueba diagnóstica de enfermedad activa. Históricamente las principales áreas endémicas son exclusivas del continente Americano (figura 1.1). En norteamérica se distribuye ampliamente en los estados de Arizona, California, Nevada, Nuevo México, Texas y

Utah, con el valle de San Joaquín en California y la región central del desierto de Arizona como las áreas de mayor prevalencia en Estados Unidos, y en la República Mexicana se conocen como áreas endémicas la península de Baja California, Sonora, Chihuahua, Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas.

A través de estas reacciones intradérmicas para estudio epidemiológico, también se ha documentado alta endemidad para *C. immitis* en los estados de Falcón, Lara y Zulia en Venezuela (Campins 1950, Franco de Arias y cols. 1986, Mirt y Sanchez 1988, Mesa y Lux 1988, Figueredo y cols. 2000), los valles del Montagua en Guatemala y Comayagua en Honduras; la planicie del Gran Chaco en Paraguay (Gomez 1950;); la Patagonia, Mendoza, Córdoba, Río Salto-Hondo Dulce y Jujuy en Argentina (Notti y cols. 1953; Carrillo y cols. 1983, Jacon y cols. 1984, Marticorena, Quinteros y Masih 1985; Masih y cols. 1987; Siciliano y cols. 1989; Rubistein y cols. 1989; Marticorena, Borletto y Negroni 1991; Negroni 1994); la provincia de Guajira, en Colombia (Godoy y cols. 1990), algunos reportes procedentes de Ecuador (León y León 1981) y muy recientemente en Brasil (Silva y cols. 1997, Martins y cols. 1997, Moraes y cols 1998).

En estas zonas geográficas se encuentran las mismas condiciones ecológicas necesarias para la persistencia de *C. immitis*, ecosistemas descritos según Holdridge como "maleza desértica tropical" y "monte espinoso tropical" con pluviometría menor a 500 mm. Sin embargo, se han diagnosticado casos en áreas adyacentes, con pluviometría superior a los 500 mm atribuibles a ecosistemas denominados "bosques muy secos tropicales" y "monte espinoso premontano" (Negroni 1967, Minoprio y Albino 1989).

Las zonas afectadas tienen características comunes: tierras arcillosas, con poca capacidad para retener agua de las escasas precipitaciones con climas extremos,

con flora y fauna pobres, constituida por arbustos y matorrales, algunos roedores, situaciones propicias para el desarrollo y transmisión de *C. immitis*. Los campos irrigados y cultivados están mucho menos colonizados que los que permanecen en estado natural.

La infección predomina en los trabajadores del campo, principalmente de condición socioeconómica baja y en militares que llevan a cabo maniobras en áreas rurales de zonas endémicas (Forbus y Bestebreurtje 1946; Crum y cols. 2003). Se reporta en la literatura mayor incidencia de enfermedad diseminada entre afroamericanos, latinoamericanos y asiáticos filipinos (Gifford y cols. 1936; Jiménez y cols. 2001), sin embargo no existe evidencia genética que lo demuestre (Godoy Olvera y cols. 1983). Sin embargo, estas minorías en el foco endémico de la frontera norte son más susceptibles en base a estudios estadísticos y epidemiológicos, probablemente por que tienen más posibilidades de contagio al estar expuestos con las artroscnidias, dada la naturaleza de su trabajo, condiciones de higiene y medios de vida. La frecuencia de primoinfección es 50% más frecuente en varones y se presenta desde los primeros años de vida (Godoy Olvera y cols. 1983), pero alcanza su máxima frecuencia en el adulto joven. Sin embargo la Coccidioidomicosis en sus formas secundaria, reactivada, diseminada y complicada es más frecuente en adultos mayores de 60 años (CDC Atlanta 1996).

El riesgo de adquirir la enfermedad es mucho mayor durante la temporada seca o de vientos o bajo cualquier circunstancia que levante el polvo en las zonas endémicas (Smith y cols 1945). Se han reportado brotes de la enfermedad asociada a las condiciones climáticas, especialmente a ocasionales lluvias importantes que preceden la temporada de secas (Marticorena, Borletto y Negroni 1991).

A partir de 1991 se ha observado una tendencia a incremento dramático en el reporte de número de casos en Norteamérica principalmente en el valle de Joaquín en el Condado, Kern California (CDC Atlanta 1993) y la region más meridional de Arizona, incluyendo las ciudades de Phoenix y Tucson con tasas de 8.2 a 19.3 por 100,000 habitantes en adultos varones y 14.5 a 35.0 por 100,000 habitantes en mayores de 65 años durante los últimos 10 años (CDC Atlanta 1996 y 2003). Se ha propuesto que este incremento en el número de casos, el aumento en la frecuencia y la magnitud de brotes epidémicos de la enfermedad puede ser explicado parcialmente por la migración masiva reciente de grupos humanos procedentes de áreas no endémicas y que previamente nunca habían estado expuestos a *C. immitis* (Desai 2001).

1.2. Marco teórico

Coccidioides pertenece a un grupo de hongos dimórficos termófilos del phylum *Ascomycota* familia *Onygenaceae* (Guarro y cols. 1999, Mueller 2004). Este género tiene dos especies identificadas hasta este momento, morfológicamente idénticas pero genéticamente diferentes: *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*. Aunque desde hace tiempo se había reconocido que *Coccidioides* tenía dos subgrupos genéticos, la descripción de especies separadas no ocurrió hasta el año de 2002 (Fisher y cols. 2001, 2002). Previamente, estos dos subgrupos simplemente eran conocidos como variante californiana y no californiana de *C. immitis* y la literatura científica se refería a ambas como una sola especie. Sin embargo estas dos especies tienen diferentes tasas de crecimiento en presencia de sales, creciendo más lentamente *C. posadasii* y con alguna evidencia sobre diferencias en su patogenicidad. Hasta el momento, no se ha determinado teleomorfismo en el género (Sutton, Fothergill y Rinaldi 1998).

Coccidioides sp. tiene dos etapas de vida (figura 1.2): una parasitaria que se desarrolla en animales, principalmente mamíferos terrestres como ratones, perros y ganado vacuno, aunque se le ha reportado en otros animales como aves y delfines. La otra etapa de su ciclo de vida, la etapa micelial o saprotrófica se lleva a cabo en la superficie del suelo. En su forma parasitaria, forma esferulas que proliferan en tejidos animales con forma esférica con tamaños entre 20 y 80 micras de diámetro, con una pared doble celular gruesa, retráctil, llena en su interior de abundantes endosporas de 2 a 5 micras de diámetro (figura 1.2). La fase micelial o saprofita esta conformada por numerosas hifas septadas arborescentes que al fracturarse liberan artroconidias de forma rectangular elíptica o esférica de paredes gruesas de 2 a 4 micras de diámetro (Converse 1956).

1.2.1 Ecología de *Coccidioides sp.*

Se sabe mucho más sobre ecología de *Coccidioides sp.* que de cualquier otro agente etiológico de enfermedades respiratorias (Ajello 1967). Sin embargo, Huppert acertadamente señaló que "nuestra mayor brecha en el conocimiento de *C. immitis* se debe a que este hongo se encuentra limitado a esa distribución natural" (Huppert 1968). Las regiones endémicas más importantes delineadas y estudiadas se encuentran aparentemente limitadas a la zona baja del desierto de Sonora (Maddy 1965; Maddy y Crebelius 1960, 1967). Sin embargo, el área con tasas de incidencia y prevalencia más elevadas se encuentra localizada en la región más meridional del Valle de San Joaquín, en el condado Kern en California, por lo que se considera la región endémica más importante del mundo.

Dentro de esta zona *Coccidioides sp.* esta restringido a pequeñas áreas (Egeberg 1964, Swatek 1942, 1967, 1975). El hongo sobrevive durante los periodos de sequía en la profundidad del suelo, a menos de 20 centímetros de la superficie, y no aparece sobre el suelo hasta después de transcurrida la época de lluvias entre invierno y primavera, y se multiplica al final de la época de verano y otoño, lo que incrementa el número de casos. El suelo es el hábitat natural del hongo y por esto ha sido sujeto a numerosos estudios (Ajello 1967; Huppert 1968).

Como ya se habia comentado antes, la distribución conocida de la enfermedad se ha definido con base en estudios epidemiologicos con intradermoreacciones en humanos y animales. Los aislamientos en extensos muestreos ambientales han sido escasos y solo se tiene documentado un registro nacional en Hermosillo Son. (Sotomayor y cols. 1960).

1.3 Justificación de la investigación

Esta investigación es pertinente ya que explora aspectos relevantes de la situación regional y contribuye al conocimiento universal sobre la coccidioidomicosis. La regionalización de las áreas endémicas tendrá un alto impacto en la planeación de estudios epidemiológicos mejor orientados en la población y en los animales residentes de estos lugares, así como sentar las bases para posteriores estudios que fundamenten planes de manejo de áreas afectadas por esta enfermedad en zonas desérticas.

El trabajo es relevante ya que con base a estudios epidemiológicos previos en la población residente, se sabe que Tijuana y Mexicali son áreas endémicas para Coccidioidomicosis. Sin embargo, se desconocen su prevalencia e incidencia, así como su morbilidad y mortalidad real en población abierta. La situación epidemiológica actual de la Coccidioidomicosis en nuestro país supone un gran problema de salud pública, ya que el área endémica está circunscrita a la frontera más transitada del mundo.

Este estudio es importante porque en Arizona, estado con condiciones biogeográficas similares a el área de estudio propuesta, este problema constituye la cuarta enfermedad más frecuentemente reportada por agente infeccioso específico, superada solo por enfermedades de transmisión sexual y el virus de hepatitis C, por lo que desde 1997 es obligatorio su reporte epidemiológico a las autoridades sanitarias en ese estado de la unión americana. De 1990 a 1995, el número de casos reportados de Coccidioidomicosis para Arizona se incrementó en 144%. Este incremento significativo continuó hasta alcanzar una tasa de incidencia de 18 por 100,000 habitantes en 1997 a 42 por 100,000 en 2001. Durante 2002 y 2003, el número de casos de Coccidioidomicosis en California se incrementaron de 1,727 a

2,091 (CDC, Atlanta 2005). De acuerdo a la escasa evidencia en los reportes de la Secretaría de Salud en nuestro país, la tasa de incidencia nacional para la enfermedad durante el periodo de 1988 a 1994 fue de 1.05 por 100,000 habitantes, con la tasa más elevada para el estado de Nuevo León con 2.94 por 100,000 habitantes. De acuerdo a esta información, Baja California tiene una tasa promedio ligeramente por arriba de la media nacional con 1.21 por 100,000 habitantes, mientras que las tasas promedios para California y Arizona son de 251.03 y 10.5 por 100,00 habitantes respectivamente. Sin embargo, durante los brotes epidémicos se tienen reportadas tasas tan elevadas como 561 por 100,000.

A pesar del notable y alarmante incremento de la incidencia y reporte de casos en Estados Unidos, en México aparentemente no se reportan pacientes con enfermedad diseminada ni se ha incrementado la detección de casos en la forma esperada, a pesar de ser una de las enfermedades infecciosas más importante en nuestro país.

La regionalización de las zonas endémicas de coccidioidomicosis en México hasta este momento, no se ha llevado a cabo, y es por este motivo que para poder abordar el problema, decidimos por un diseño de investigación enfocados en el análisis de los componentes espacial y temporal como se muestra en la figura 1.4, todo esto con la finalidad de enfocar el esfuerzo de trabajo de campo para estudios epidemiológicos y muestreos ambientales futuros.

1.4 Objetivo principal

Establecer los principales aspectos ecológicos y bioclimáticos de *Coccidioides sp.* con la finalidad de sentar las bases para investigación epidemiológica y manejo en zonas áridas afectadas en Baja California.

1.5 Objetivos secundarios

1. Identificar con base en la ecofisiología conocida de *Coccidioides sp.* algunos de los principales componentes del nicho ecológico.
2. Elaborar mapas de distribución espacial potencial del hongo basados en modelos bioclimáticos en Baja California.
3. Explorar la correlación de casos de la enfermedad reportados por el Sistema Nacional de Salud (SNS) y eventos meteorológicos.
4. Modelar el probable nicho ecológico del patógeno en base a su fisiología descrita en la literatura.
5. Inferir las especies reservorio potenciales de la enfermedad y su distribución en el ecosistema desértico con el fin de proponer estrategias de manejo.



Figura 1.1 Áreas endémicas conocidas para Coccidioidomycosis (Modificado de Hector & Laniado 2006).

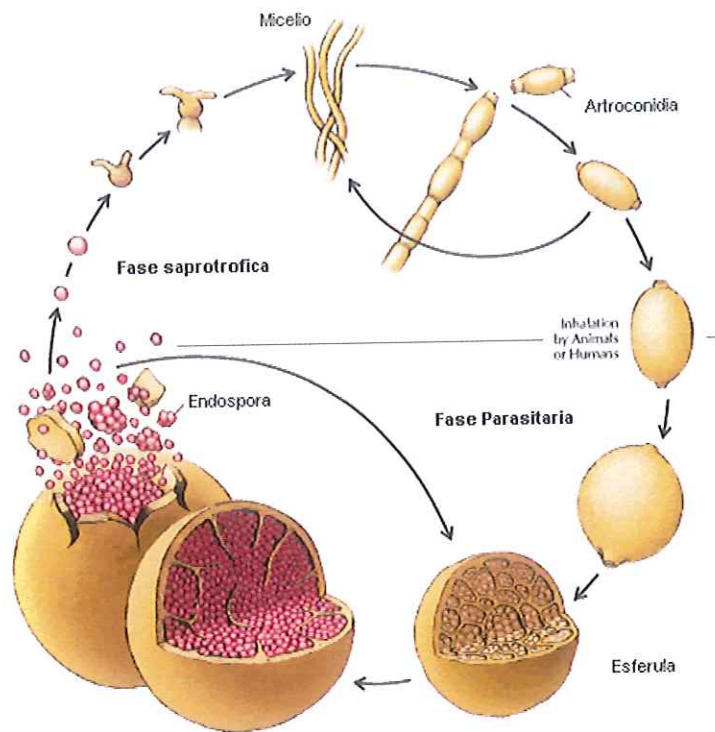


Figura 1.2 Ciclo de vida de *Coccidioides* sp. Adaptado de Vaz y cols. 1998



Figura 1.3 Esférula de *Coccidioides immitis* llena de endosporas teñida con KOH 10%. Microfotografía cortesía del Instituto de Patología e investigación Experimental de Cancer, Universidad de Ciencias Médicas *Semmelweis*, Budapest, Hungría/Valley Fever Center of Excellence, University of Arizona.

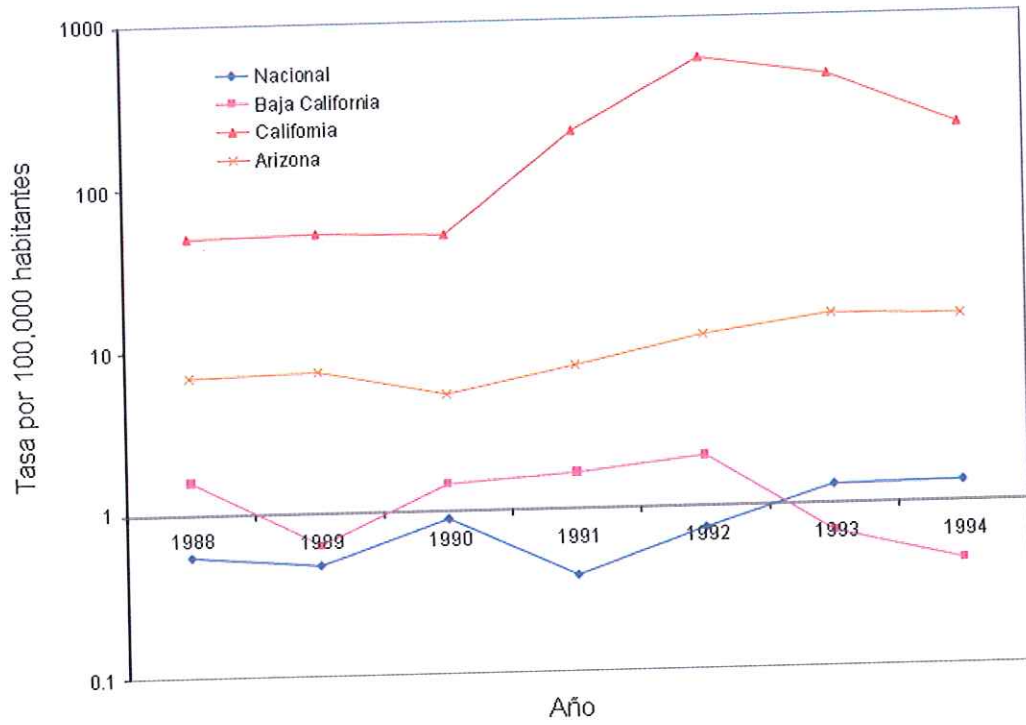


Figura 1.4 Tasas de incidencia comparativas de Coccidioidomycosis durante el periodo de 1989 a 1994. Fuentes CDC Atlanta y Secretaría de Salud 2005.

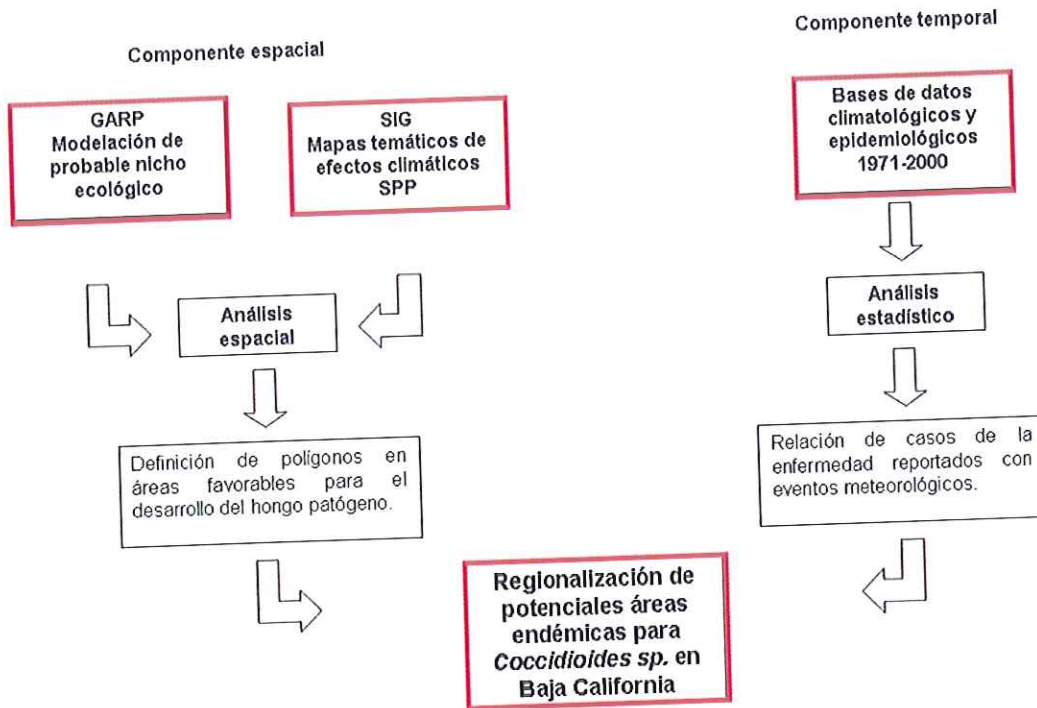


Figura 1.4 Diagrama metodológico

1.6. Referencias

Ajello L. Comparative ecology of respiratory mycotic disease agents. *Bacteriol Rev* 1967; 31: 6-24.

Campins H. Coccidioidomycosis, un Nuevo problema de salud pública en Venezuela. *Rev San Ven* 1950; 15: 1-11.

Carrillo L, Romano F, Altamirano FE, Sisti P. Pruebas cutáneas con coccidioidina en Jujuy. *Acta Bioquím. Clin Latinom* 1983; 17: 115-21.

Centers of Disease Control and Prevention CDC. Coccidioidomycosis.- United States, 1991-1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 42: 21-24.

Centers of Disease Control and Prevention CDC. Coccidioidomycosis.- California, 1991-1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 43: 421-423.

Centers of Disease Control and Prevention CDC. Coccidioidomycosis.- Arizona, 1990-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996; 45: 1069-1073.

Centers of Disease Control and Prevention CDC. Coccidioidomycosis in workers at an archeologic site Dinosaur National Monument, Utah, June-July 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50: 1005-1008.

Centers of Disease Control and Prevention CDC. Coccidioidomycosis in travelers returning from Mexico-Pennsylvania 2000 MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000; 49: 1004-1006.

Centers of Disease Control and Prevention CDC. Public health dispatch: Coccidioidomycosis.- among persons attending the World Championship of model Airplane Flying.- Kern County, California October 2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50: 1106-1107.

Centers of Disease Control and Prevention CDC. Increase in Coccidioidomycosis.- Arizona, 1998-2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2003; 52: 109-112.

Converse JL. Effect of physico-chemical environment on spherulation of *Coccidioides immitis* in a chemically defined medium. J Bacteriol 1956; 72: 784-792.

Crum NF, Lederman ER, Braden RH, Lim LM, Wallace MR. A cluster of disseminated Coccidioidomycosis case at a U. S. Military Hospital. Military Medicine 2003; 168: 460.

Dickson E. "Valley Fever" of the San Joaquín Valley and fungus *Coccidioides*. Calif West Med 1937; 47: 151-155.

Egeberg RO, Ely AF. *C. immitis* in the southern of San Joaquín Valley. Am J Med Sci 1956; 231: 151-154.

Egeberg RO. Coccidioidomycosis: Its clinical and climatological aspects with remarks in treatment. Am J Med Sci 1954; 227: 268-271.

Fiese MJ. *The history of Coccidioidomycosis en Coccidioidomycosis*. University of Arizona press, Tucson, AZ 1967, pp. 10-22.

Figueredo A, Anunciato MA, Ortiz L, Hernandez M, Martín R, Santiago A. Coccidioidomycosis estrapulmonar: reporte de un caso y revisión de la literatura. Antibiot Infecc 2000; 8:127-131.

Fisher, M. C., G. L. Koenig, T. J. White, G. San-Blas, R. Negroni, I. G. Alvarez, B. Wanke, and J. W. Taylor. Biogeographic range expansion into South America by *C. immitis* mirrors New World patterns of human migration. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001; 98: 4558-4562.

Fisher, M. C., G. L. Koenig, T. J. White, and J. W. Taylor. Molecular and phenotypic description of *Coccidioides posadasii* sp. nov., previously recognized as the non-California population of *C. immitis*. Mycologia. 2002; 94:73-84.

Forbus WD, Bestebreurtje AM. Coccidioidomycosis: study of 95 cases of the disseminated type with specific reference to pathogenesis of the disease. Military surgeon 1946; 99: 653-719.

Franco de Arias CM, Barroeta S, Mejia de Alejos MA, Zambrano A N. Coccidioidomycosis: experiencia clínica y terapéutica. *Dermatol Venez* 1986; 24: 41-50.

García E. Modificaciones al sistema de clasificación climática de Köppen (para adaptarlo a la Republica Mexicana) Primera edición 1964.

Gifford MA, Doubs RJ, Miller HE. Data on Coccidioidomycosis fungus infection , Kern county public health annual report , Bakersfield Ca; Kern County, 1936. pp 39-54.

Godoy J, Correa A, Guevara E, Salcedo M. Coccidioidomycosis sistémica. Informe de un caso en Colombia. *Acta Med Colomb* 1990; 15:208-211.

Godoy Olvera LM, Martínez Medina MA, León SanchezJ, Bonilla Fierros ME. Coccidioidomycosis en el niño. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1983; 40: 504-510.

Gomez RF. Endemism of Coccidioidomycosis in the Paraguayan Chaco. *Calif Med* 1950; 73: 35-38.

González Ochoa A. *Coccidioidomycosis in Mexico*. En 2nd Symposium on Coccidioidimycosis Ajello L. The University of Arizona Press. Tucson Az. 1967 pp. 293-299.

Guarro J, Gené J, Stchigel AM. Developments in fungal taxonomy. Clin Micro Rev 1999; 12: 454–500.

Hector RF, Laniado-Laborin R. Coccidioidomycosis—A Fungal Disease of the Americas. PLoS Med 2005 2(1): e2.

Huppert M. Recent developments in coccidioidomycosis. Rev Med Vet Mycol 1968; 6: 279-94.

Jacon E, Garcia JJ, Idpria CA, Fernandez M. Coccidioidomycosis. Presentación de un caso. Revisión de la literatura. Rev Fac Cienc Med 1984; 42: 33-42.

Jiménez MP, García LF, Cano LE, Restrepo A. Factores genéticos y su influencia en las micosis sistémicas. Biomédica (Bogota) 2001; 21:275-278.

Karl TR, Kosciely AJ. Drought in the United States: 1895-1981. J Climatol 1982; 2: 313-329.

León LA, León R. La Coccidioidomycosis infantil en Ecuador. Rev Colomb Pediatr Pueric 1981; 33: 68-83.

Maddy KT. Observations on *C. immitis* found growing naturally in soil. Arizona Med 1965; 22: 281-288.

Maddy KT. Ecological factors possibly relating to geographic distribution of *Coccidioides immitis* p. 144-157. Proc Symp Coccidioidomycosis. Pub Health Serv Publ No 575. Communicable Disease Center. Ga.

Maddy KT, Coccozza J. The probable Geographic distribution of *C. immitis* in México. Bol OSP PAHO 1964; 57: 44-54.

Maddy KT, Crebelius HG. Establishment of *C. immitis* in negative soils following burial of infected animals and animal tissues. En Allejo L. Ed. Coccidioidomycosis. Tucson, University of Arizon Press 1967. pp 309-312.

Maddy KT, Crebelius HG y cols. Distribution of of *C. immitis* determining by testing cattle. Public Health Rep 1960; 75: 955-962.

Marticorena BE, Borletto N, Negroni R. Estudio de un área endémica de micosis profundas en el norte de la provincia de Córdoba. Rev Argent Micol 1991; 14: 20-23.

Marticorena BE, Quinteros CM, Masih DT. Micosis pulmonares: Experiencia en la cátedra de Tisioneumología de la Universidad Nacional de Córdoba 1977-1982. Rev Argen Tuber Enf Pulm 1985; 46: 35-41.

Martins MA, Araujo E, Kuwakino MH, Heins Vaccari EM, Del Negro GM. Vozza Junior JA, Lacaz CS. Coccidioidomycosis in Brazil: a case report. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1997; 39: 299-304.

Masih DT, Marticorena BE, Borletto, N, Farias CE, Negroni, R. Epidemiologic study of broncopulmonary mycosis in the province of Cordoba, Argentina. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1987; 29: 59-62.

Mesa C, Luz M. Sensibilidad cutánea a histoplasmina y Coccidioidina en población estudiantil. Kasma 1988; 16:57-73.

Minoprio JL, Albino AP. Aspecto zonal de la Histoplasmosis en Mendoza. Bol Acad Nac Med B Aires 1989; 67: 315-323.

Mirt JA, Sanchez A. Coccidioidomicosis: Siete casos en el estado Falcón, Venezuela. Invest Clin 1988; 29: 71-78.

Moraes MA Martins RL, Leal II, Rocha IS, Medeiros JP. Coccidioidomycose: novo caso brasileiro. Rev Soc Bras Med Trop 1998; 31: 559-562.

Mueller GM, Bills GF, Foster MS. Biodiversity of fungi. Elsevier Academic Press 2004.

Negroni P. Las Blastomicosis y Coccidioidomicosis. Buenos Aires; Comisión de Investigación Científica 1967.

Negroni R. Coccidioidomicosis: Epidemiología, clínica y tratamiento. Rev Argent Micol 1994; 17: 3-8.

Notti HJ, Olivera Otero G, Grinfeld A. Enfermedad de Posadas; Primer caso diagnosticado en Mendoza. Arch Argent Pediat 1953; 60: 222-234.

Ophüls W, Moffitt HC. A new pathogenic mould [formerly described as a protozoan: *Coccidioides immitis*] Preliminary report. Phila Med J 1900; 5:1471-1472.

Posadas A. Un nuevo caso de micosis fungoidea con psorospermia. Circulo Méd Argentino 1892; 15:585-597.

Rixford E, Gilchrist H. Two cases of protozoan (Coccidioidal) infection on the skin and other organs. John Hopkins Hosp Rep 1896; 1:209-268.

Rubinstein H, Maticorena B, Masih D, Borriero N, Vega R, Varengo H, Negroni R. Isolation of human fungi from soil and identification of two endemic areas of *Cryptococcus neoformans* and *C. immitis*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1989; 31:1-6.

Siciliano C, Chalub E, Fernández MD, Arroyo S, Sambuelli R, Villegas E. Coccidioidomycosis: tres nuevos casos. Rev Argent Micol 1989; 12: 16-21.

Silva LDL, Nunes LMA, Sidrim JJC, Goncalves AJR. Coccidioidomycose pulmonar aguda: primeiro surto epidémico descrito no ceara/segundo no Brasil. J Bras Med 1997; 72:49-56.

Smith C, Beard R, Whiting E.. Varieties of coccidioidal infection in relation to the epidemiology and control of the diseases. Am J Public Health 1946; 36: 1394-1402.

Smith CE, Bear RR, Rosenberger HG, Whiting EG: Effect of season and dust control on coccidioidomycosis. JAMA 1946; 132: 833-838.

Sotomayor C, Madrid GS, Torres EA. Aislamiento de coccidioides immitis del suelo de Hermosillo, Sonora México. Rev Latinoamericana Microbiol 1960; 3-4: 237-238.

Sutton, D. A., A. W. Fothergill, and M. G. Rinaldi (ed.). Guide to Clinically Significant Fungi, 1st ed. Williams & Wilkins, Baltimore 1998.

Swatek FE. Epidemiology of Coccidioidomycosis in the epidemiology of human micotic infections. Al-Doory (Ed) Springfield III, Charles C. Thomas 1975: 74.

Swatek FE. Ecology of *C. immitis*. Mycophatol Mycol Appl 1970; 40: 3-12.

Swatek FE, Omiecznski y cols. *C. immitis* in California. En. Allejo L. Ed, Coccidioidomycosis. Tucson, University of Arizona press 1967: 255-64.

Vaz A, Pineda-Roman M, Thomas AR, Carlson RW. Coccidioidomycosis: an update. Hospital Practice 1998; 9
<http://www.hosppract.com/issues/1998/09/vaz.htm>

Wernike R. Ueber einen Protozoenbefund bei mycosis fungoides. Zentral bl Bakteriol 1892;12: 859-861.

2. Epidemiología de la Coccidioidomicosis en México

2.1 Introducción

La coccidioidomicosis o fiebre del Valle de San Joaquín es una enfermedad causada por hongos ascomicetos del género *Coccidioides* de los cuales hasta la fecha se conocen solamente dos especies: *C. immitis* y *C. posadasii*. Desde el registro del primer caso en el año de 1892 en Argentina (Posadas 1892, Wernike 1892, Esteva 1997), esta enfermedad se ha colocado como la micosis endémica más importante de Norteamérica y sólo recientemente se ha prestado mayor interés por su estudio en México, debido en gran parte al aumento de casos reportados y a las altas tasas de prevalencia de la enfermedad en California y Arizona.

El recurso más útil que históricamente se ha empleado para investigar la situación epidemiológica de esta micosis han sido las reacciones intradérmicas (Fiese 1967), especialmente las de esferulina y coccidioidina, antígenos ambos que se obtienen por diferentes métodos a partir del lisado de las estructuras de la pared celular micótica y que al ser inoculadas por vía subdérmica en individuos, ocasionan una reacción de hipersensibilidad tipo IV mediada por linfocitos T, reflejando la memoria inmunológica después de haber estado expuestos a la enfermedad. Para fines prácticos puede considerarse que una región es endémica para *Coccidioides sp.* si la prevalencia de infección es superior al 5%, si se logra aislar al agente causal del ambiente y si se detectan casos clínicos de la micosis (Laniado Laborín y cols. 1991, Mondragón y cols. 2005). Actualmente el área endémica en Estados Unidos incluye Arizona, California, Nevada, Nuevo México, Texas y Utah, con el valle de San Joaquín en California y la región central del desierto de Arizona como las áreas de mayor prevalencia (Chiller y cols. 2003). En México, con excepción de algunos informes aislados, no se han llevado a cabo estudios epidemiológicos coordinados desde hace más de 30 años y la situación actual de la enfermedad se desconoce en gran parte. Por tal motivo, y en base a la

necesidad de conocer la información epidemiológica histórica generada en México, en esta revisión se llevó a cabo una extensa búsqueda bibliográfica en los acervos de las bibliotecas de la Universidad de Arizona, la Universidad de California y la Universidad Estatal de San Diego, así como la literatura disponible por *Medline* a través de la base de datos *PubMed* del *U. S. National Institute of Health*. El objetivo de esta revisión fue el analizar cualitativa y cuantitativamente los estudios recopilados para crear un marco conceptual sobre la Coccidioidomicosis en México y comparar estas bases de datos con la escasa información disponible más reciente.

2.2 Historia de la coccidioidomicosis en México

De las 36 publicaciones encontradas sobre Coccidioidomicosis en México sólo existen 15 estudios epidemiológicos cubriendo el periodo de 1944 a 2005 (Tabla 2.1). La historia de la coccidioidomicosis en nuestra nación inició cuando Cicero en 1932 en Los Angeles, California informó sobre el caso de un inmigrante mexicano, trabajador del campo, diagnosticado con la enfermedad (Laniado Laborín y cols. 1991).

Las primeras investigaciones sobre la situación epidemiológica en México fueron llevadas a cabo por González Ochoa y García durante 1944. Estos autores aplicaron 495 pruebas de reacciones intradérmicas con coccidioidina en individuos residentes de Hermosillo, Sonora y de Mexicali y Pueblo Nuevo, Baja California, y obtuvieron que el 17.21% de los pacientes eran positivos. Sin embargo, al analizar y descartar los individuos que habían radicado o visitado el área endémica de Estados Unidos, el porcentaje se redujo a 13.4% (González Ochoa 1949, 1967). Poco después, en 1946 Madrid (1946) registró en la literatura médica el primer caso de la enfermedad primaria diseminada diagnosticado en México en Hermosillo, lo que motivó el inicio de estudios epidemiológicos más ambiciosos, como los llevados a cabo en el Hospital General de la

ciudad de México un año después, por Tovar y Ramírez, los cuales publicaron sus resultados de 1,100 reacciones intradérmicas con coccidioidina encontrando 32% de prevalencia (Tovar & Ramírez 1947). En 1948, Glusker y cols. realizaron estas mismas pruebas en reclutas del Ejército Mexicano encontraron elevadas prevalencias de la enfermedad en Sonora, Chihuahua, y Baja California con 67, 37 y 32% de prevalencia respectivamente. Ese mismo año, Madrid realizó 213 reacciones intradérmicas en Hermosillo, Sonora, y encontró sólo el 12.3% de la población positiva (Madrid 1948).

Durante 1949 Slim Villegas y Aranda Reyes practicaron 2,945 reacciones intradérmicas de coccidioidina en individuos de la ciudad de Mexicali, Baja California, y encontraron que el 34.7% de 2945 pruebas fueron positivas y además resaltaron que el grupo de edad entre 10 y 14 años era el más afectado .

Para entonces, en la década de los cincuenta, en el Valle de Mexicali vivían diseminados en los distintos ejidos cerca de 60,000 habitantes, formando pequeñas aglomeraciones de tipo rural, y en ellas Slim Villegas extendió la acción de su investigación durante el resto del año de 1950, aplicando 3,749 pruebas de intradermoreacción, de las cuales el 16.3% de la población muestreada fueron positivas. Concluyó que la ciudad y el valle de Mexicali eran áreas endémicas importantes de la enfermedad. Desafortunadamente, no se reporta el empleo de ninguna encuesta epidemiológica durante estos trabajos pioneros (Slim-Villegas & Aranda-Reyes 1953).

Ochoa y cols. en 1950 realizaron pruebas a 667 personas en Jalisco y encontraron que el 13.8% eran coccidioidina positivos. Ortega Fernández (Ortega Fernández 1953) llevó a cabo 400 pruebas en Rayón, Sonora, aproximadamente 80 km al noreste de Hermosillo, y encontró que el 74.5% eran positivas. Nuevamente González Ochoa a mitad de la década de los cincuenta, definió que la probable zona

endémica de Coccidioidomicosis en México involucraba la región comprendida por los estados de Baja California, Baja California Sur, Sonora, Chihuahua, Nuevo León y Tamaulipas, y señaló que la prevalencia de la enfermedad disminuía de oeste a este y de norte a sur (González Ochoa 1955).

Desafortunadamente, no se reporta el empleo de ninguna encuesta epidemiológica durante estos trabajos pioneros, hasta que Pribnow en 1959 como parte de su estudio epidemiológico en el condado de San Diego, California, Estados Unidos, 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 (Pribnow 1959). 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 sp.* 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 un 12% de las muestras de tierra tomadas eran positivas al hongo. Esta información sugirió probables focos endémicos en la región norte de la Península de Baja California y que fundamentarían estudios epidemiológicos posteriores.

No fue hasta 1960 que Sotomayor, Madrid y Torres aislaron por primera vez el hongo en muestras de suelo obtenidas en Hermosillo, Sonora; y poco después Latapí reportó el primer caso de enfermedad cutánea diseminada, considerándose desde entonces una de las más graves micosis profundas existentes en México. Maddy y Coccozza (1964) basándose en el 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, fundador del laboratorio de micología del entonces Instituto de Enfermedades Tropicales de la Secretaría de Salud, que posteriormente se transformaría en el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (INDRE), consolidó gran parte de los estudios epidemiológicos llevados hasta entonces (González Ochoa 1966, 1968, 1969; Verduzco 1971) y presentó la situación epidemiológica de la enfermedad en base a la revisión de cerca de 1,000,000 de pruebas aplicadas en estados de toda la República Mexicana (figura 2.1). Esta, hasta el momento, es la referencia más importante sobre la distribución espacial de las principales áreas endémicas en México, donde Baja California, Sonora, Chihuahua, Sinaloa y la región más septentrional del estado de Guanajuato tenían las tasas más elevadas de inmunoreacción a las reacciones cutáneas con Coccidioidina.

A finales de la década de los setenta Catanzaro (1979) realizó un estudio epidemiológico por medio de coccidioidina en San Diego, California. De las 1027 pruebas que aplicó en niños escolares, un 9.7% de los casos resultaron positivos, lo cual confirmó que San Diego era una área endémica para la micosis.

En 1985 Williams llevó a cabo un estudio epidemiológico empleando reacciones intradérmicas con coccidioidina y esferulina en la ciudad de Tijuana. Empleó un cuestionario como una 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%) fueron encontrados en colonias situadas al noreste de la ciudad con una tasa de seroconversión de 16.3%. Aproximadamente el 97% de los casos positivos a la prueba cutánea eran inmigrantes de estados de la República 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 y que probablemente el patógeno se encontraba disperso en áreas suburbanas periféricas (Williams 1985).

A mediados de la década de los ochenta, Friedrich estudió la prevalencia de la enfermedad en residentes de la ciudad de Tijuana, administrando 1128 reacciones intradérmicas con coccidioidina y esferulina, y empleando un cuestionario para investigar la correlación entre la manifestación de la enfermedad con factores socioeconómicos. Se confirmó que Tijuana era una área endémica para la enfermedad con tasas de prevalencia de 9.0 a 30.5% dependiendo de la colonia (Laniado Laborín y cols. 1991, Friedrich 1989); sin embargo no se encontró una correlación entre los casos positivos a las reacciones intradérmicas y su nivel socioeconómico o factores ambientales. De entre los casos positivos se encontró un patrón de distribución de la enfermedad de acuerdo a su lugar de residencia hacia el el sureste de la ciudad a través de los principales corredores y vías de acceso. Friedrich 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 entre la coccidioidina y la esferulina empleadas en este estudio (Friedrich 1989).

Posteriormente Padua y Gabriel (1999) llevaron a cabo 1,653 pruebas cutáneas con coccidioidina en individuos mayores de 8 años en Torreón, Coahuila, obteniendo positividad en el 40% de los casos, concordando así con los estudios previos llevados a cabo por González Ochoa tres décadas atrás.

En Monterrey, Nuevo León, en el periodo de tiempo comprendido entre 1985 y 2000, se realizaron un total de 4,128 autopsias, de las cuales, se diagnosticó

coccidioidomicosis en 28 casos, lo que representaba el 0.6% del total. La mayoría de los pacientes vivían en Nuevo León y Coahuila (González & Macotela 1991).

Estudios epidemiológicos más recientes en regiones endémicas en México indican tasas muy elevadas de prevalencia (Mondragón Gonzalez y cols. 2005) y orientan a que probablemente se ha incrementado el número de casos con la misma tendencia que en los Estados Unidos (Figura 2.2).

2.3 Estado actual de la Coccidioidomicosis en México

La situación epidemiológica actual de la Coccidioidomicosis en México se desconoce, ya que no existen estudios epidemiológicos recientes sobre prevalencia de esta infección en la mayor parte de los estados. La escasa evidencia disponible de sugiere que las tasas de prevalencia se han incrementado notablemente (Mondragón y cols. 2005) y orienta a que probablemente al igual que la tendencia en Estados Unidos (figura 2.2). De acuerdo a la información disponible estimamos que antes de 1994 se presentaron más de 150 casos al año de Coccidioidomicosis primaria y 15 casos de enfermedad diseminada en México. De haber seguido la misma tendencia que en Estados Unidos, estas cifras pueden haberse incrementado hasta 6 veces más hasta el momento.

Por otro lado, en lo que respecta a la salud pública regional, el área endémica está circunscrita a la frontera más transitada del mundo con altas prevalencias de Tuberculosis y VIH/SIDA, con casos que presentan cuadros clínicos indistinguibles a los de la Coccidioidomicosis pulmonar (Burgueño 1997, Castañeda & Laniado 2002, Mateos y cols. 2000).

De acuerdo a la Secretaría de Salud, la tasa de incidencia de la Coccidioidomicosis en México entre 1988 y 1994 fue de 0.4 a 1.2 por 100,000

habitantes (figura 2.3), con las tasas de incidencia más elevadas para los estados de Nuevo León (2.6 por 100,000 habitantes), Tamaulipas (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) (DGE, Secretaría de Salud 2006). Durante los años 1990 a 1994, los grupos de edad más afectados son los niños menores de 5 años y los adultos mayores de 45 años, duplicándose la tasa de incidencia tan solo en 4 años (figura 2.4) siguiendo un patrón muy similar al reportado en el sur de California.

Hasta 1994, entidades federativas del sureste del país como los estados de Morelos, Nayarit, Campeche, Quintana Roo, Colima y Oaxaca registraron un incremento alarmante en el número de casos, con mayores tasas que los estados de la región endémica del noroeste (figura 2.5). Inicialmente se atribuyó como principal causa de este incremento factores sociodemográficos tales como migración interna. También se propuso que *Coccidioides* podría haberse 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 (Gonzalez Ochoa 1967). Sin embargo, al investigar sobre esas incidencias en los laboratorios de diagnóstico de esas entidades federativas, ninguno de estos recibió muestras de esos estados ni existen aparentemente diagnósticos microbiológicos confirmatorios (Cudberto Contreras, comunicación personal, INDRE, Secretaría de Salud).

A pesar de esta evidencia, desde 1994 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 (Castañón y cols. 2004, Hector & Laniado 2005).

Actualmente, 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 del desarrollo e incidencia en México de la micosis sistémica más importante y representativa del hemisferio norte.

Tabla 2.1. Estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de Coccidioidomicosis en la República Mexicana por medio de reacciones intradérmicas.

<i>Año y autor</i>	<i>Lugar</i>	<i>Pruebas aplicadas^a</i>	<i>Prevalencia (%)</i>
1944 Gonzalez Ochoa	Hermosillo y Mexicali	495	13.4
1947 Tovar y Ramírez	Hospital General, D. F.	1,100	32.0
1948 Glusker	Encuesta Nacional	7,013	1.6
1948 González Ochoa	Mexicali, B. C.	495	17.2
1948 Madrid	Hermosillo, Son.	213	12.4
1949 Slim Villegas	Mexicali, B. C.	2,945	34.7
1950 Slim Villegas	Valle de Mexicali, B. C.	3,749	16.3
1950 Ochoa	Jalisco	667	13.4
1953 Ortega Fernández	Rayón, Son.	400	74.5
1961 a 1966 Gonzalez Ochoa	Encuesta Nacional	≤1,000,000	Ver figura 2.1
1973 Levine Y Gonzalez Ochoa	Sonora	293	64.0
1985 Williams	Tijuana, B. C.	872	9.2
1986 Fredrich	Tijuana, B. C.	1,128	10.0
1999 Padua y Gabriel	Torreón, Coah.	1,653	40.0
2005 Mondragón Gonzalez y cols.	Matamoros, Coah.	668	93.0

^aReacciones intradérmicas aplicadas en individuos al azar.

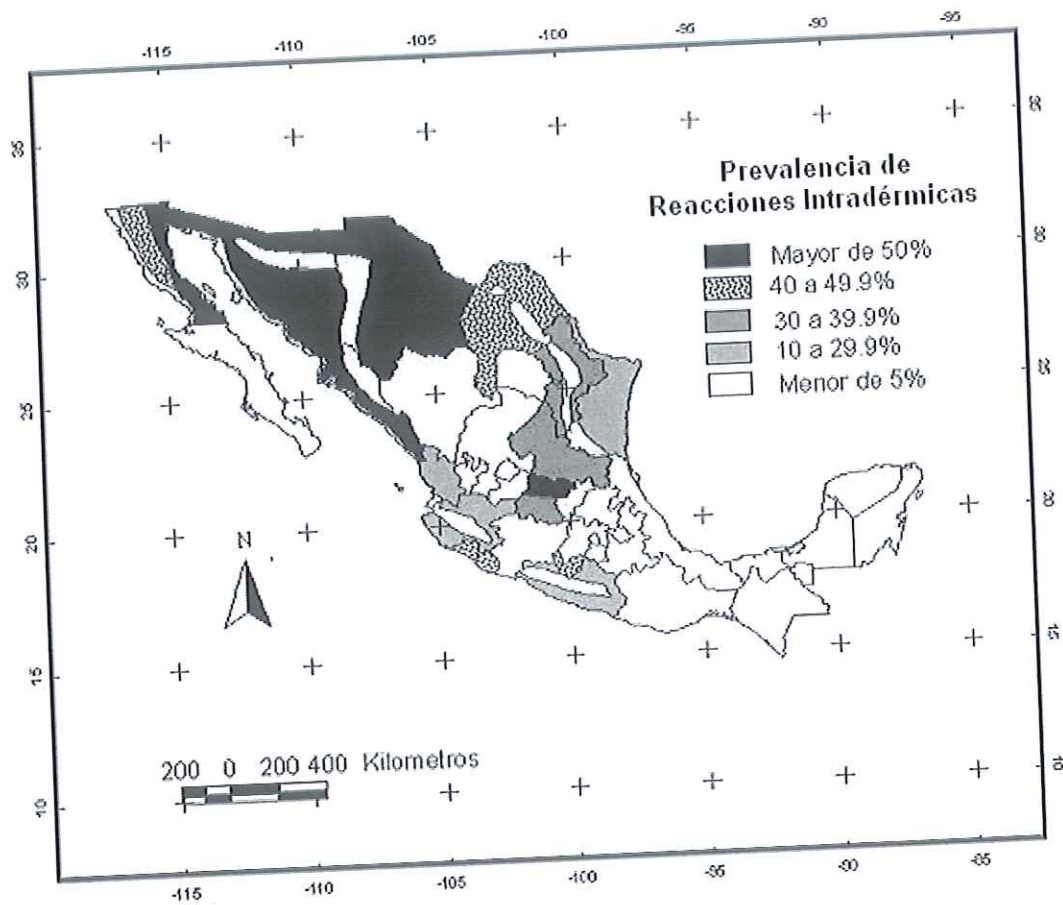


Figura 2.1. Probable distribución de Coccidioidomycosis en México en base a los resultados de reacciones intradérmicas administradas en población al azar. Modificado de Gonzalez Ochoa (1967), se digitalizó el original y se llevó a cabo georeferenciación espacial para su empleo en Sistemas de Información Geográfica.

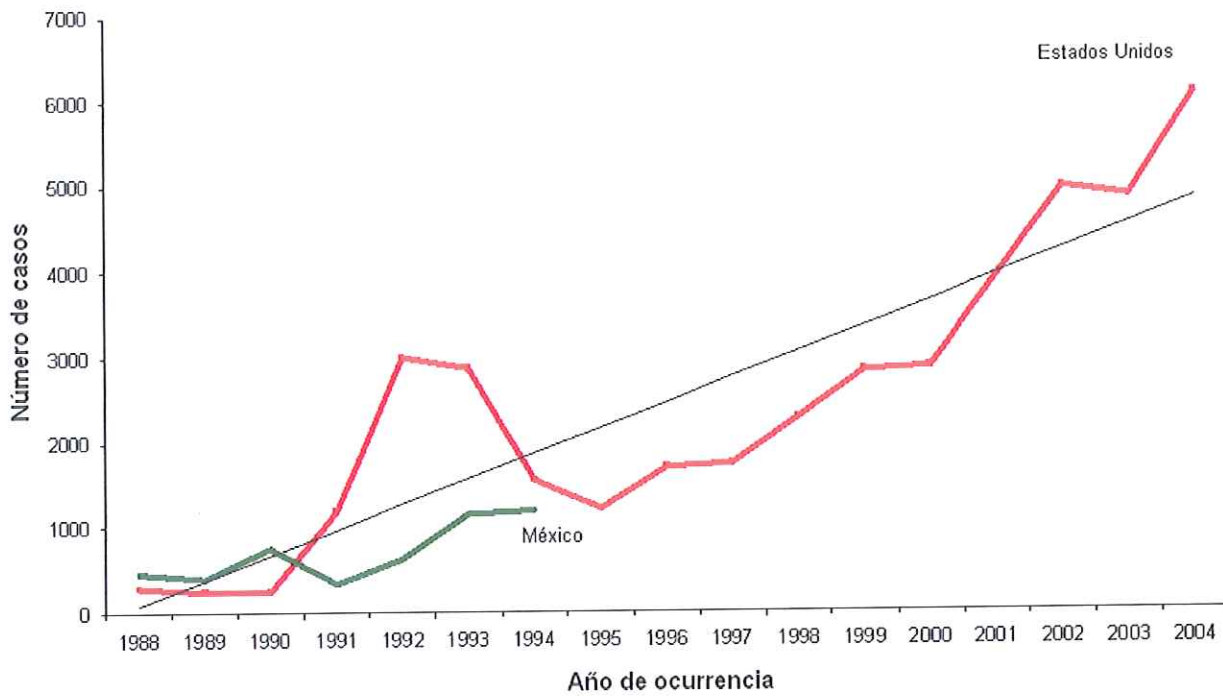


Figura 2.2. Reporte comparativo de número de casos de Coccidioidomycosis en Estados Unidos de América y México. Fuente: CDC Atlanta 2005/Anuarios de morbilidad, Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud 2006.

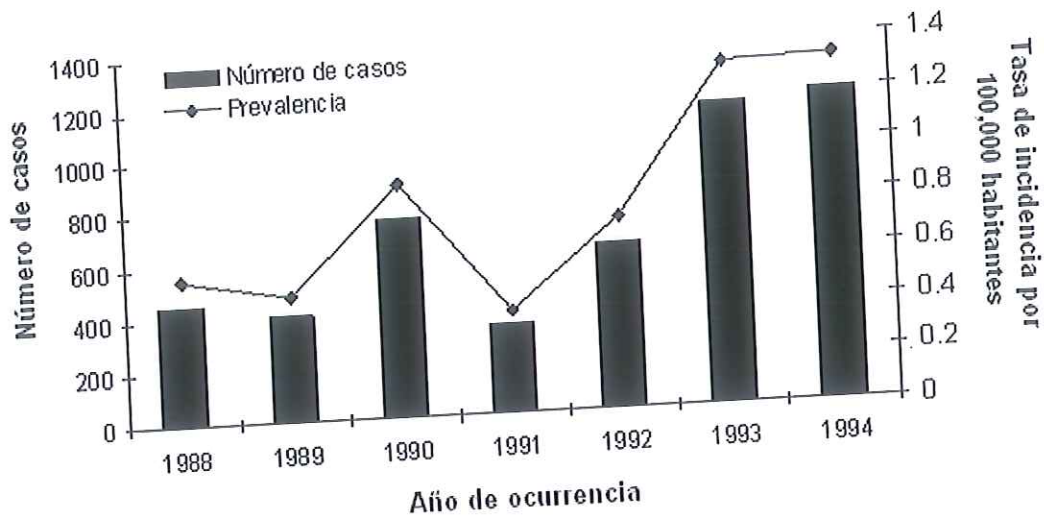


Figura 2.3. Número de casos reportados y tasa de prevalencia de Coccidioidomycosis en México de acuerdo a la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud. Fuente: anuarios de morbilidad 1988-1994. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud, México.

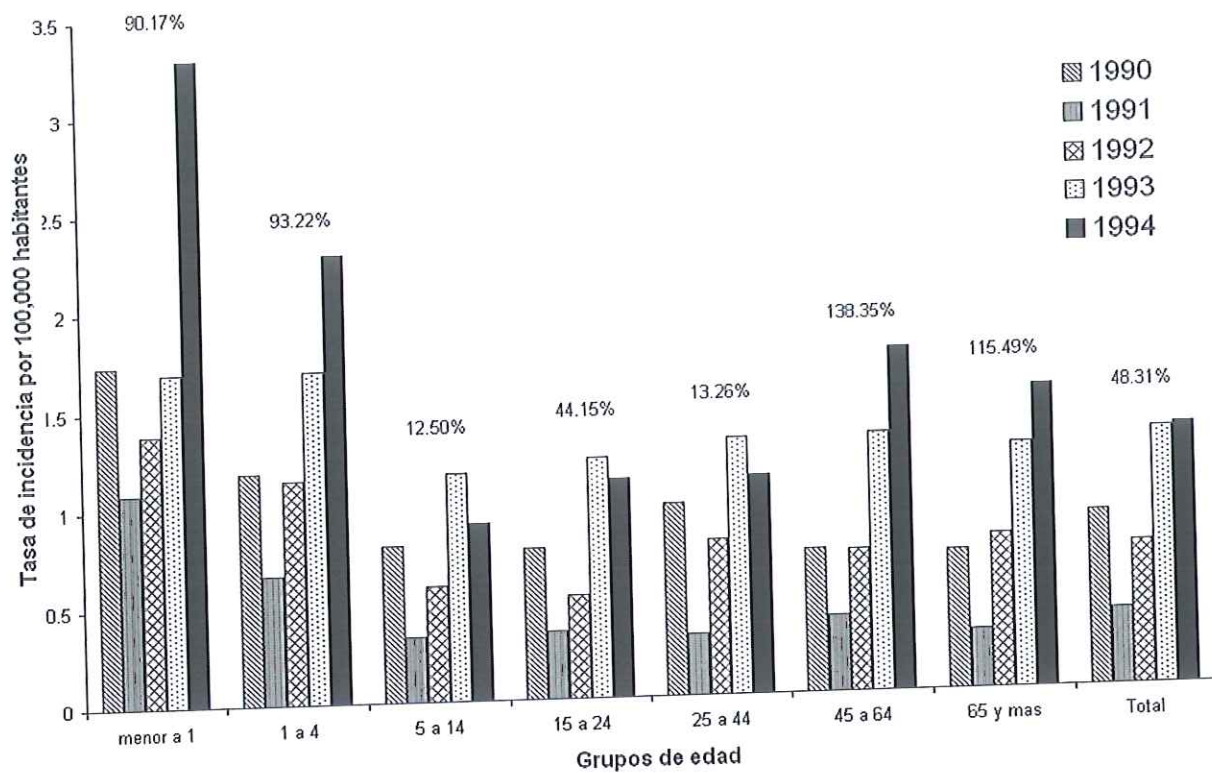


Figura 2.4. Comparación de tasa de incidencia anual por grupo de edad de Coccidioidomycosis en México. El porcentaje se refiere al incremento de la tasa por 100,000 habitantes entre el año 1990 y el año 1994. Fuente Anuarios de morbilidad. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud 2006.

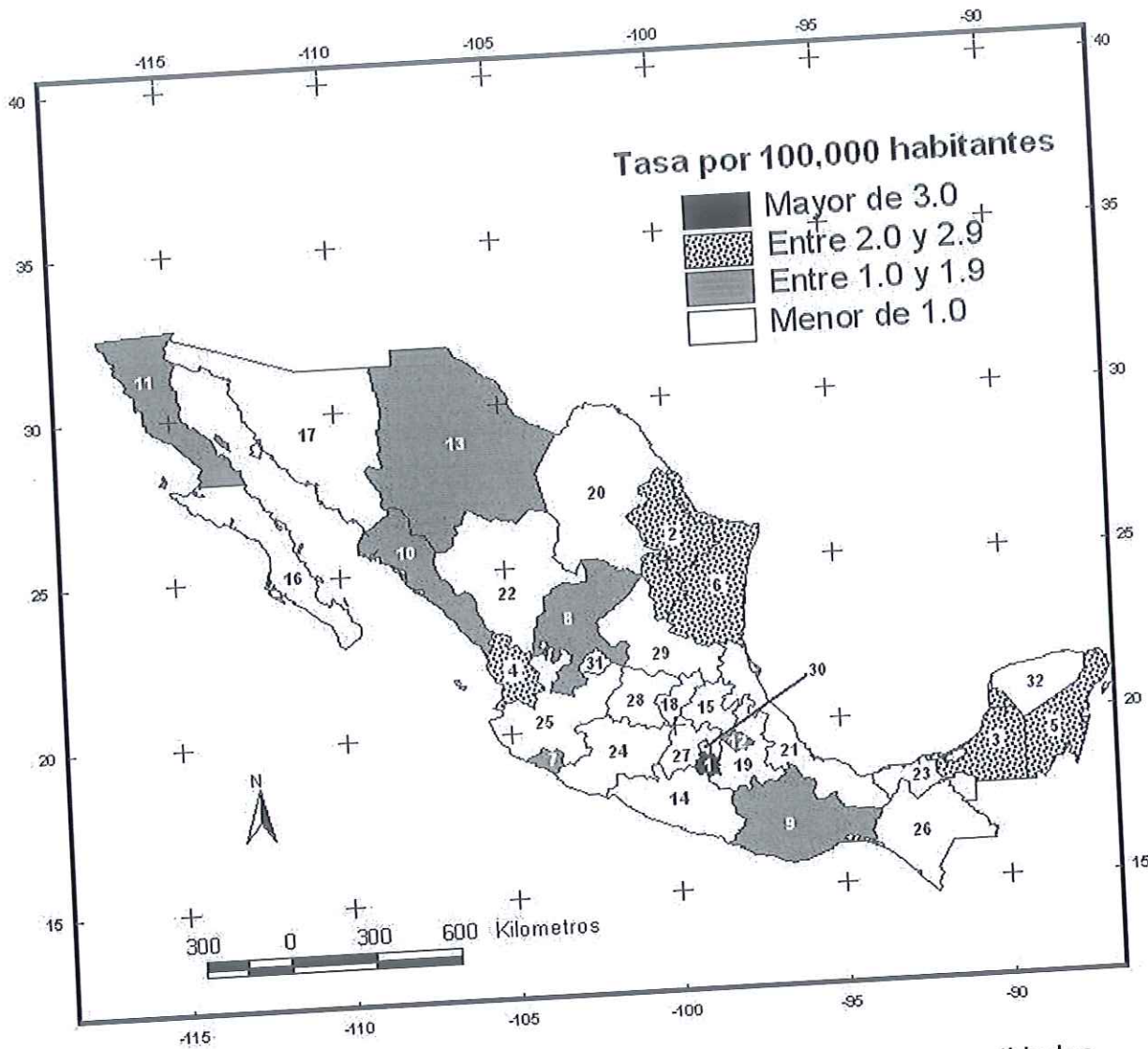


Figura 2.5. Tasa de incidencia de Coccidioidomycosis por entidades federativas en la República Mexicana. Fuente: Anuarios de morbilidad 1988-1994. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud, México. Clave para Estados ordenados de mayor a menor tasa de incidencia: 1. Morelos, 2. Nuevo León, 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, 21. Durango, 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.

Referencias

Anuarios de morbilidad. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud.
(<http://www.dgepi.salud.gob.mx/anuario/index.html>).

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 de la Universidad Autónoma de Baja California 1997.

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.

Castañón-Olivares LR, Aroch-Calderón A, Bazán-Mora E, Córdova-Martínez. Coccidioidomicosis y su escaso conocimiento en nuestro país. Rev Fac Med UNAM 2004; 47: 145-148.

Catanzaro A. Coccidioidin sensitivity in San Diego schools. Sabouraudia. 1979; 17:85-89.

Chiller TM, Galgiani JN, Stevens DA. Coccidioidomycosis. Infec Dis Clin North Am 2003; 17: 41-57.

Esteva H. Alejandro Posadas: Centenario del nacimiento de la cirugía torácica Argentina (1895-1995). Rev Argent Cir 1997; 72: 56-58.

Fiese MJ. *The history of Coccidioidomycosis* en Coccidioidomycosis. University of Arizona press Tucson, AZ 1967, pp 10-22.

Fredrich BE. A skin test survey of valley fever in Tijuana, Mexico. Soc Sci Med 1989; 29:1217-1227.

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 Ejercito Mexicano. Bol OSP PAHO 1950; 29: 715-722.

Gonzalez Benavides J, Macotela Ruiz E. Panorama de la Coccidioidomycosis en Nuevo León de 1978 a 1988. Gac Med Mex 1991,127: 427-33.

González Ochoa A. Coccidioidomycosis: algunos conceptos actuales del padecimiento, con especial mención al problema mexicano. Pre Med Mex 1949; 14: 246-252.

González Ochoa A. The status of fungus diseases in México. En Theraphy of fungus diseases: an International symposium. Ed. Little Brown pp 66-72. 1955.

González Ochoa A. Las enfermedades por hongos en México. Rev Ins Nac Sal y Enf Trop 1955; 15: 133-47.

González Ochoa A. La coccidioidomycosis en Mexico. Rev Invest Salud Publ Mex 1966; 26: 245-262.

González Ochoa A. *Coccidioidomycosis in Mexico*. En: 2nd Symposium on Coccidioidomycosis Ajello L. The University of Arizona Press. 1967: 293-299.

González Ochoa A. La importancia medica de la coccidioidomycosis en la frontera entre México y EE. UU. *Salud Pub Mex* 1968. 10:319.

González Ochoa A. Las micosis pulmonares en México y Centroamérica. Aspectos epidemiológicos. *Rev Invest Salud Publ Mex*. 1969; 29:179.

Hector RF, Laniado-Laborin R *Coccidioidomycosis—A Fungal Disease of the Americas*. *PLoS Med* 2005 2(1): e2.

Laniado Laborin R, Cardenas Moreno RP, Álvarez Cerro M. Tijuana zona endémica de infección por *Coccidioides immitis*. *Salud Publica Mex* 1991; 33: 235-239.

Maddy K, Cocozza J. The probable geographic distribution of *Coccidioides immitis* in Mexico. *Bol OSP PAHO* 1964: 44–54.

Madrid G. Las micosis pulmonares. 1^a parte. *Rev Mex Tub y Ap Resp* 1948; 9: 32-55.

Madrid GS. *Coccidioidomycosis*. *Prensa medica* 1946; 6:1033-1035.

Mateos García E, Gaytan Martínez JE, Casanova LJ, Fuentes Allen JL. *Coccidioidomycosis* diseminada: manifestación inicial de SIDA en residente de área no endémica. *Rev Med IMSS Mex* 2000; 38: 433-436.

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 Microbio 2005; 37, 135-138.

Ochoa MI, Santoscoy G, Arreola R. Histoplasmosis y Coccidioidomicosis en el estado de Jalisco. Congreso de Tuberculosis y Silicosis, San Luis Potosí 1950.

Ortega Fernández A. Informe médico social y Coccidioidomicosis en Rayón, Sonora 1953.

Padua y Gabriel A. Martínez Ordaz VA, Velasco Rodríguez VM, Lazo Saenz JG, Cicero S. Prevalence of skin reactivity to coccidioidin and associated risk factors in subjects living in a Northern City of México. Arch Med Res. 1999; 30: 388-92.

Posadas A. Un nuevo caso de micosis fungoidea con psorospermia. Circulo Méd Argentino 1892;15: 585-597.

Pribnow JF. The occurrence of *Coccidioides immitis* in San Diego County. Thesis San Diego State College 1959.

Slim-Villegas V, Aranda-Reyes B. Coccidioidosis e histoplasmosis en el valle de Mexicali, Mexico. Bol OSP PAHO 1953; 34: 137-42.

Sotomayor C, Madrid GS, Torres EA. Aislamiento de *Coccidioides immitis* del suelo de Hermosillo, Sonora México. Rev Latinoamericana Microbiol 1960; 3-4: 237-238.

Tovar R, Ramírez S. Coccidioidomicosis en México. Determinación de reactores alérgicos. Rev Med Hosp Gen 1947; 9: 621-30.

Verduzco E. Epidemiología de la Coccidioidomicosis en México. Salud Pub Mex 1971; 13: 23.

Wernike R. Ueber einen Protozoenbefund bei mycosis fungoides. Zentral bl Bakteriol 1892;12: 859-861.

Williams MD. Coccidioidomicosis in Tijuana: A spatial and epidemiological analysis. Thesis. San Diego State University 1985.

**3. Modeling probable ecological niches for *Coccidioides sp.*
in Western North American deserts**

3.1. Abstract

Coccidioidomycosis is an emerging endemic infectious disease in Western North American deserts caused by the dimorphic ascomycete *Coccidioides sp.* The extent of the incidence of this disease in Mexico is unknown, thus suggesting the need to better characterize the environmental distribution of this important fungal pathogen. Based on the available epidemiological and ecological information, and by using a combination of environmental and bioclimatic variables and 18 positive geospatially referenced points in Southern California, Arizona and Sonora, Mexico we have applied Genetic Algorithm for Rule Set Production (GARP) and Geographical Information Systems (GIS) to identify probable “hotspots” for the presence of the fungus in Baja California and northern Mexico. According to the model we obtained, we suggest the most probable ecological niches for *Coccidioides sp.* After the analysis of the most important eco physiological parameters, this project provides the methodological basis to further explore the realized ecological niche of *Coccidioides* and to design more accurate field sampling strategies.

Key words: Coccidioidomycosis, fungal ecology, endemic mycosis.

3.2. Introduction

Coccidioidomycosis, also known as San Joaquin Valley Fever, is an emerging endemic infectious disease in Western North American deserts caused by the dimorphic ascomycete *Coccidioides sp.* This fungus infects mainly mammals, including man, but also birds and reptiles. This fungal disease infects the host by respiratory inhalation of arthroconidia disseminated in its natural habitat and that does not get transmitted person to person or by a vector. Mainly, the primary disease is autolimited and less than 1% of the cases develop complications, which result in high morbidity and mortality.

The most important North American endemic areas in the U. S. are found in the San Joaquin Valley, California and Southern Arizona, and in Mexico, in Sonora, Nuevo León, Coahuila and the Baja California peninsula. However, this distribution has been established based on epidemiological research gathered more than 30 years ago (Gonzalez Ochoa 1967). Until now, the prevalence of coccidioidomycosis in Mexico is unknown, which becomes a serious challenge for public health.

Environmental samplings in these highly endemic zones in the U. S. did not correlate completely with the epidemiological evidence of the disease. Swatek (1970) reported 13 soil isolations in California and one in Arizona and, until currently, there is only one registry for positive environmental sampling in northern Mexico (Sotomayor et al. 1960). Greene et al. (2000) using microbiological selective isolation techniques and PCR diagnosis in environmental samples of California obtained poor results with only 4 positives from 720 soil samples. Most recently, Lebowitz et al. (2003) using a semi-selective method and genomic DNA direct isolation of soil samples with PCR failed in detecting *Coccidioides* in 150 analyses in Arizona.

We believe that the main problem in the isolation is not the methods used *per se*, rather the poor definition of the ecological niche of this fungus. In spite of a large history

of scientific research and enough evidence for the characterization of the fundamental niche of *Coccidioides*, understanding this like the total range of environmental and physiological conditions that are suitable for existence, without the influence of interspecific competition or predation from other species. To clarify this epidemiological paradox, we conducted a research to define the realized niche of *Coccidioides sp.* by modeled the potential ecological niche, reviewed the existent knowledge and propose a reference point to explore the fungal habitat for future oriented environmental sampling.

3.3. Materials and methods

3.3.1. Modeling and establishing the environmental data base

To model the probable ecological niche of *Coccidioides sp.* we used the Genetic Algorithm for Rule-Set Prediction (GARP) by the application of Desktop Garp software version 1.1.6 developed by the University of Kansas Biodiversity Research Center (<http://www.lifemapper.org/desktopgarp/>). Eleven environmental variables were considered for Western North America, which included mean temperature, maximum temperature, minimum temperature, precipitation from 1961 to 1990, cloud coverage, diurnal temperature range, ground-frost frequency, radiation, wet day frequency, vapor pressure and wind. Further information about the data base source can be viewed in the Data Distribution Center of the Intergovernmental Panel on Climate Changes (http://ipcc-ddc.cru.uea.ac.uk/ddc_gcmdata.html). Also, we used eighteen historical registries of positive environmental samplings (Sotomayor & Madrid 1960, Swatek 1970, Greene et al. 2000).

3.3.2. Topography database

For topography, we used a digital elevation model, slope, aspect and compound topographic index. Further details can be obtained in the Earth resource Observation and Science Data Center of US Geological Survey (<http://edc.usgs.gov/products/elevation/gtopo30/hydro/namerica.html>).

3.3.3. Bioclimatic database

Nineteen bioclimatic variables including annual mean temperature, monthly mean diurnal range, isothermality, temperature seasonality, maximum temperature of warmest month, minimum temperature of coldest month, temperature annual range, mean temperature of wettest quarter, mean temperature of driest quarter, mean temperature of warmest quarter, mean temperature of coldest quarter, annual rainfall, precipitation of wettest month, precipitation of driest month, precipitation seasonality, precipitation of wettest quarter, precipitation of driest quarter, precipitation of warmest quarter and precipitation of coldest quarter were obtained from the Worldclim database (<http://www.worldclim.org/>).

The obtained model was analyzed for consistency by the overlap method with GIS Arc View 3.2 with a resolution of arc-30 seconds for environmental and bioclimatic analysis. This GARP analysis includes diverse algorithms in iterative form by nonlinear systems like logistic regression (logit), range, negated range and atomic rules.

3.4. Results

The spatial distribution generated by the GARP modeling (figure 3.2) correlates with the epidemiological information available at the moment (figure 3.3). Meanwhile when the analyses only includes bioclimatic variables in western North America,

practically all the biome area of the Lower Sonoran desert habitat was involved (figure 3.4). Based on the previous environmental isolation area, we found that in California the hotspots distribution included the southern part of San Joaquin Valley, the central region and on the slope of the Sierra Nevada, large extensions of Kern, Tulare, Madera and Mariposa counties, as well as great part of San Diego, Ventura and Orange counties (figure 3.5). Also, we found probable hotspots in the western Mojave Desert in the San Bernardino and Inyo Counties. Arizona shares with California an important zone in the Mohave county (figure 3.6); Maricopa, Pinal and Pima counties are important areas in the model (figure 3.7).

In Texas a predicted important hotspot zone includes the counties of Reeves, Loving, Ward and Winkler. We did not use fungal isolation points in Texas for modelation, but our analysis showed an important hotspot in a region previously reported with a high prevalence near Midland-Odessa cities (figure 3.2).

In Baja California we found the most important areas to support the development of *Coccidioides* in the Mexicali valley, and the western coast of Sonora. Most of the models generated signaling low probability in the driest zones in Colorado delta and southern Baja California peninsula (figure 3.2).

The analysis found important hotspots in the intercostals and intermountain valleys across the septentrional Baja California peninsula: Las Palmas, Santo Tomas, El Rosario and El Socorro valleys, in the Pacific coast, and Puertecitos, located south to San Felipe, in the Californian gulf Coast. In Sonora the model shows areas to the north of Hermosillo from Rayon to Magdalena, involving the municipalities of San Miguel de Horcasitas, Carbó, Opodeme, Benjamin Hill and Santa Ana. we can observe Other important points them in the northern region but between the states of Chihuahua and

Coahuila, and others from Sabinas to Monclova, also isolated Hotspots in the Nuevo León between Cadereyta, General Terán and Montemorelos.

3.5. Discussion

A better understanding of the dynamic of the epidemiology and the bioclimatology of this fungal disease helps to understand the spatial variations characteristic of this and can suggest probably hosts related in desert environment.

The GARP analysis showed a correlation between the input data points and the values on those layers to get the final analysis (Peterson 2001). Recently, this approach has proven to be an innovative tool for modeling potential niches of infectious diseases (Peterson et al. 2002, Fisher et al 2005, Fang et al. 2006). The modelation conducted in this research correlates with other previous bioclimatic analysis using only maximum and minimum mean temperature and pluviometry (Maddy and Coccozza 1964). However, it is evident that a single factor can not determine the distribution of coccidioidomycosis in the ecosystem of the lower zone of the Sonora desert. Our approach suggests the importance of fungal niche definition to understand the distribution of the disease.

Recent bioclimatic disease analysis in Arizona indicates that the weather is apparently a main factor for increase of cases reported, but this relationship is statistically less important in California's endemic area; characterized by a pattern of drought and rain in most of the cases (Kolivras & Comrie 2003, Zender & Talamantes 2006).

Like in other ecosystems, in desert areas the microbial biomass is usually dominated by fungi. Of the 1,5 million fungal species that probably exist in a soil sample, on average between 100 and 1000 species are distributed with high biodiversity (Green

et al 2004). Recently, Mueller et al. (2004) isolated more than 288 fungal species of 87 taxa in North America arid land.

Apparently, the lack of correlation between the species found in environmental samples of the main areas affected by the disease is explained by the beta distribution biodiversity. These findings described after microbiological and ecological soil studies of arid lands suggest a great richness and biodiversity of fungal species in these ecosystems (Green et al 2004).

The distribution of the probable endemic zones is restricted to arid areas of the Western deserts of North America. On the other hand, the predicted areas show hotspots in the valley of the pacific coast of Baja California peninsula; with less activity in the south probably due to the scarce seasonal rain. This spatial analysis can help to orient the effort for environmental sampling in the most important areas in of northern deserts of Baja California practically inhabited and with good state of conservation (CONANP 2002). This project provides a better understanding of the factors that determine the particular distribution of the disease.

3.5.1. Fungal habitat

The fungal habitat or substrate, which is highly specific for each species, is defined as the physical space where the fungus develops its life cycle, as well as the surrounding material that provides nutrients for its development (Jennings & Lysec 1999). The substrate is generally heterogeneous since it is made of small particles of mixed inert materials and organic debris at different decomposition stages. Those substrates are called microhabitats and normally contain diverse fungal species, whose main role is to disturb the organic matter and incorporate its elements to the biogeochemical cycles of the ecosystem. This heterogeneous distribution in an

apparently homogenous substrate is somewhat related to the organic matter decomposition activity, which is more efficient and active in these microhabitats, where most of the fungal biomass concentrates. Originally 5 main microhabitats have been described (Beare et al 1995). The drillosphere is conformed by tunnels built by the detritivorous fauna, mainly bugs, that create conditions by which the compact soil receives humidity and nutrients by draining off the water during the rain season, and dragging sediments rich in dissolved nitrates and dissolved organic carbon, products both from the aerobic decomposition occurring on top of the land surface. The detritosphere is conformed by organic debris directly located on the surface of the ground, where they are exposed to rich concentrations of O_2 and where some species of fungi work efficiently, decomposing complex proteins mainly vegetal cellulose and lignin, and in smaller proportion keratin and collagen from animals sources. In the anaerobic spaces, we can find the bacterial nitrification of organic matter to obtain free nitrogen. Next to the plants' roots, the activity is high in the porosphere. These pores are necessary to retain water and to transport O_2 and CO_2 . The ground aggregates are united to the complexes by roots and mycorrhizal hyphae, and through the channels laid by the detritivorous important environmental elements like humidity, nitrates, phosphorus and dissolved organic carbon are deposited into this edafic layer. In the agreggatuosphere, the silica particles and clay form complexes related intimately to microorganisms, where many chemical processes of amonification and nitrification occur. The rizosphere is the area surrounding the roots of plants. It is rich in nutrients and oxygen, which is the reason why microbiological activity is intense and confined predominantly to the mycorrizhae in symbiosis with the plants. We think these microbiological habitats spheres are biodiversity hotspots in the desert landscape and

suggest this possibly a source of *Coccidioides* with high specialized metabolism to obtain N of the arid environments.

3.5.2. Coccidioidal fundamental niche

Coccidioides tolerance to environmental stresses such as alkaline grounds and high temperatures, along with the fact that it is a poor competitor with other microorganisms commonly found in soil samples outside the endemic zone, could explain why *Coccidioides* has specialized in such specific substrate.

Until now, there is not much available information on the prevalence of *Coccidioides sp.* in grounds of the affected areas. From the first description of the saprotrophic soil habitat for *Coccidioides sp.* (Beck 1931), diverse hypotheses have been proposed to explain its limited spatial distribution. The paradigm generally accepted is that the soil is a natural habitat for the fungus (Swatek 1970). In general, alkaline soils in the endemic areas have rich levels of essential nutrients like iron, calcium and magnesium; nevertheless, there is evidence that this dimorphic fungus is able to grow in most desert soil types and has high tolerance to low pH and extreme temperatures in the barren zones (Krutzsich & Watson 1978).

In addition, the high salinity of the soil seems to play an important role in the suppression of the development of antagonists for *Coccidioides* (Sorensen 1967, Swatek et al. 1967). Bearing this in mind, studies were carried out during an 8 year period to analyze the presence of the fungus in the soil of a small parcel within the endemic area (Maddy & Crecelius 1967, Krutzsich & Watson 1968). After collecting 5.000 samples from the soil surface at monthly intervals, there was high statistical correlation between positive samples and salinity, no matter the variations in climate, fauna or flora of the

ground. Thus suggest that the development of the fungus is irregular within the same area and based on nonestablished factors. Lacy et al. (1974) reported that *Coccidioides immitis* isolations in soil were frequently associated to vestiges of human presence in the past, mainly in paleoindian villages and suspect a correlation between the fungus and the increased content of organic debris in the ground at these sites. Nevertheless, the only common variables in grounds were the sandy and alkaline nature of the soil.

Some findings support the probable relationship between the disease and desert wild rodents, since the pathogen has been isolated from heteromyd species and their burrows (Mantovani 1978). There exists some historical evidence for isolations in areas close to rodent's burrows and bat's caves (Swatek 1970, Krutzsch & Watson 1978). Apparently, the dispersion of the disease by necrofagia has been refuted and it has been concluded that the predators of the rodents do not disperse the disease through excretes (Maddy & Crecelius 1967, Borrelli 1967).

Many researchers suggest that organic matter enriched soils provide a suitable media for the development of different fungal pathogenic species (Sorensen 1967, Hawkins 1996). Many studies have confirmed that spherules and endospores protected in biological fluids survive for long periods of time to extreme environmental conditions (Maddy 1965). Nevertheless, until now, this theory could not be demonstrated due to the poor isolation efficiency in extensive samplings (Egeberg & Ely 1956, Sotomayor et al. 1960, Swatek & Omieczynski 1967, Maddy & Crecelius 1967, Lacy & Swatek 1974, Greene et al. 2000, Lebowitz et al. 2003).

3.5.3. Bioclimatic analysis

Recently, Green et al. 2004 after studying the biodiversity of the ascomycetous fungal communities in Australian deserts, reported that the spatial distribution is not

correlated to the characteristics of the landscape or the geographical distance between two isolation points which suggests that the given conditions for the development of coccidioidomycosis in a specific area on a microscopic scale are more decisive than characteristics of the surrounding environment. This contribution explains the failure to isolate repeatedly the fungus in the barren regions and supports the apparently spatial distribution of the fungi on high endemic zones. Few decades ago, researchers interpreted this as a Coccidioidal deficient enzymatic plasticity to take advantage of new environments with different substrates and components from the ground (Swatek 1970, Mantovani 1978). Moreover, recent research supports the spatial limitation of other fungal endemic diseases to grow in apparently homogeneous landscapes (Fischer et al. 2005).

Furthermore, most of the environmental isolates in the Californian Central Valley were 200 meters below sea level showing an altitudinal patron. Recent evidence supports an effect of elevation and slope (Maggi et al 2005).

3.5.4. Organic matter decomposes in desert environments

Information on decomposition of debris of desert vertebrates is scarce. It is known that in general the process is dominated by successions of phycomicetes, and that is determined by the availability of water and the temperatures conditions. Also the organic matter decomposition process is remarkably delayed in these zones. After the exhumation of carcasses, *Aspergillus sp.* usually are associated to the initial stages of the process; and at the end of this, keratin rich tissue like skin and hair, as well as connective tissue and bones rich in collagen can persist under a slow process of integration to the substrate. After studying vertebrate carcasses, it can be suggested that hyphae probably penetrate through the bones with the aid of the enzymes they

secrete. It has been documented that some species of fungi such as *Mucor sp.* have osteoclastic capacity, that is to say, they erode and reabsorb compact bone previously formed, and this effect is probably secondary to the action of collagenases which degrade the organic matrix, damaging and debilitating the microscopic structure of the bones. The bones are made up of an organic matrix of collagen and a mineral phase mainly conformed by calcium in hidroxiapatite crystals form. It has been observed that the decomposition of the bone during the diagenesis is carried out initially by chemical deterioration of the mineral phase exposing the organic matrix to biodegradation by collagenolytic fungi. *In vitro* models, *Coccidioides* grows on fresh bones using these enzymatic capacities to obtain nutrients (Sharmin et al. 2003) although of *C. immitis* appears to be unable to digest particulate collagen when cultured on collagen-containing semisolid culture media. However, all *C. immitis* strains solubilized collagen when the fungus was grown in liquid suspension cultures (Lupan & Nziramasanga 1985).

Apparently the ammonium salts are also an important nutritional source for the development of *Coccidioides*, which suggest that probably it is related in final stages of the microbiological succession in phenomena of decomposition of organic debris in the desert ecosystems. The fungi elaborate a large variety of acid, neutral and alkaline proteases with very specific activity in the substrate (Rao et al. 1998, Brouta et al. 2002, Fisher et al. 2005). There is a large amount of information on fungal exopeptidases which some with homologues in *Coccidioides sp.* (Rhodes et al. 1990, Monod et al. 1993). The family of Mep genes encodes metalloproteasas with colagenolytic keratinolytic and elastinolytic activity (Rao et al. 1998, Brouta et al. 2002, Parente et al. 2005). Another family of genes encode aspartic proteases (PEP in *Aspergillus* and SAP in *Candida albicans*) has with activity against proteins of the extracellular matrix like collagen, laminin, fibronectin and mucin. In *C. immitis* two extracellular proteases are

expressed during the parasitic phase: a metalloprotease (56 Kd) and an aspartil protease (19 to 23 Kd), both with capacity to digest immunoglobulin and great part of proteins of the extra cellular matrix (Hung et al. 2005, Tarcha et al. 2006). Recently, Cole et al. have suggested that urease besides being probably implied in its virulence, is part of the mechanism to alkalinize the microhabitat in which *Coccidioides* develops (Mirbod-Donovan et al. 2006). This exopeptidase activity is widely distributed in terrestrial microhabitats, mainly in detritusfere and aggregaturosphere, where it plays an important role in defining its ecological niche.

3.6. Conclusions

Based on the available evidence in desert fungal ecology, the spatial distribution of *Coccidioides sp.* in the soils of endemic areas follows probably a diversity beta, which explains the scarce isolations from environmental samples, each sampling have a high biodiversity with great variety of species at local level but moderate biodiversity at regional point of view. *Coccidioides* apparently uses a combative strategy and tolerance to tension, which may be implied in the microbial succession of the organic matter decomposition of desert fauna and explaining why the probable ecological niche is distributed in microhabitats in the aggregaturosphere and porosphere related to small mammals burrows, hot spots for desert fungi.

The main hypothesis proposes the humid provide by rains make contributes to the continue the coccidioidal life cycle (Kolivras & Comrie 2003) , like most members of the fungi kingdom are homiohydric, in other words, the water level inside the cellular wall depends directly of the surrounding substrate humidity. We think this correlation between pluviometry and Coccidioidomycosis incidence rates are probably related with

small mammal's community dynamics (Illodi-Rangel et al 2002, Cortes-Calva et al 2003). This temporary wealth prosper shortly, providing more food in form of seeds, the main food for most of the small mammals species related, and change the structure and composition of mice populations, also provide enrichment of the soil in the mice burrows, first in form of excretes, and second, but may be more important, organic rest in the mice carcasses of decaying generations. This theory is supported by recently bioclimatic finding to show correlation with increases of the number of cases reported in California 2 or 3 years after a unusually rains before a variable period of years (Zender & Talamantes 2006).

On the other hand, the information available on enzymatic pool of *Coccidioides* and their predilection to affect bones, joints and skin in advanced cases of the disease is evidence of their capacity for the complex protein decomposition in decay organic matter. The characterization of the Coccidioidal enzymatic capacities will be able to help to define the conditions of microhabitats and focus the search efforts on environmental samplings of this disease, considered the most important endemic mycosis of North America.

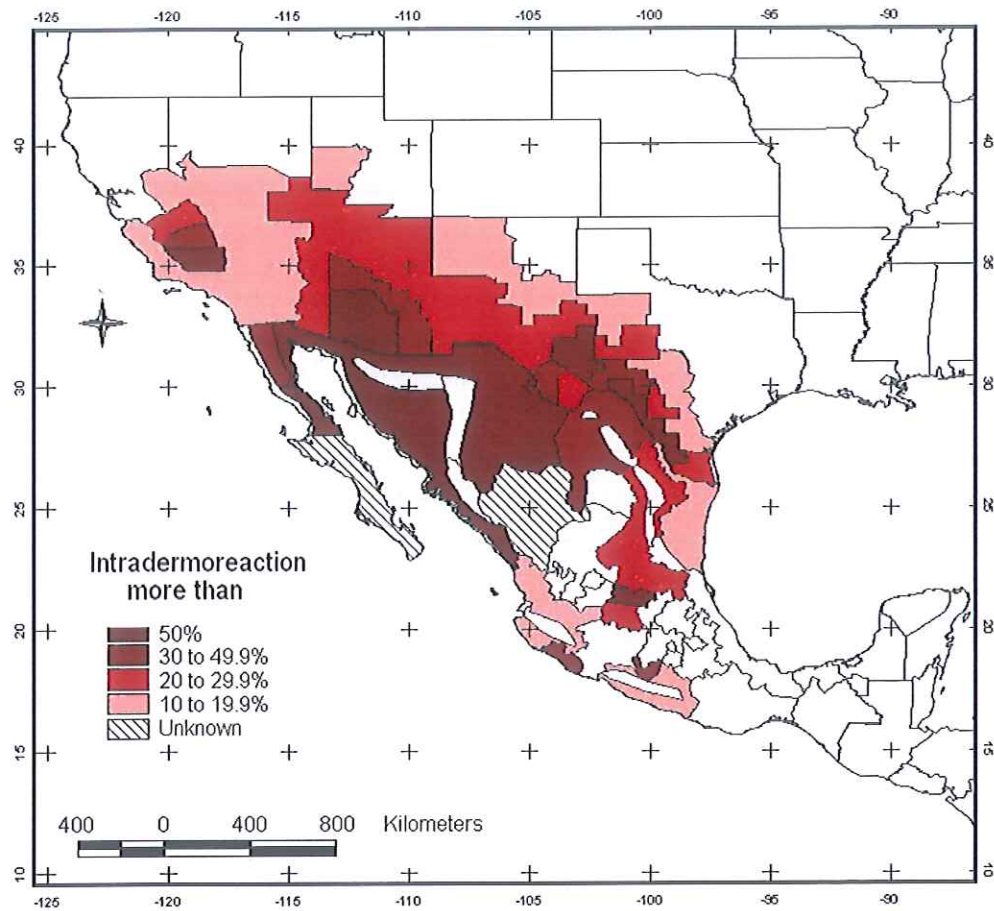


Figure 3.1. Epidemiological distribution of Coccidioidomycosis in North America based in intradermoreactions with spherulin and coccidioidin (Gonzalez Ochoa 1969). This is the primal reference used in most of scholar literature.

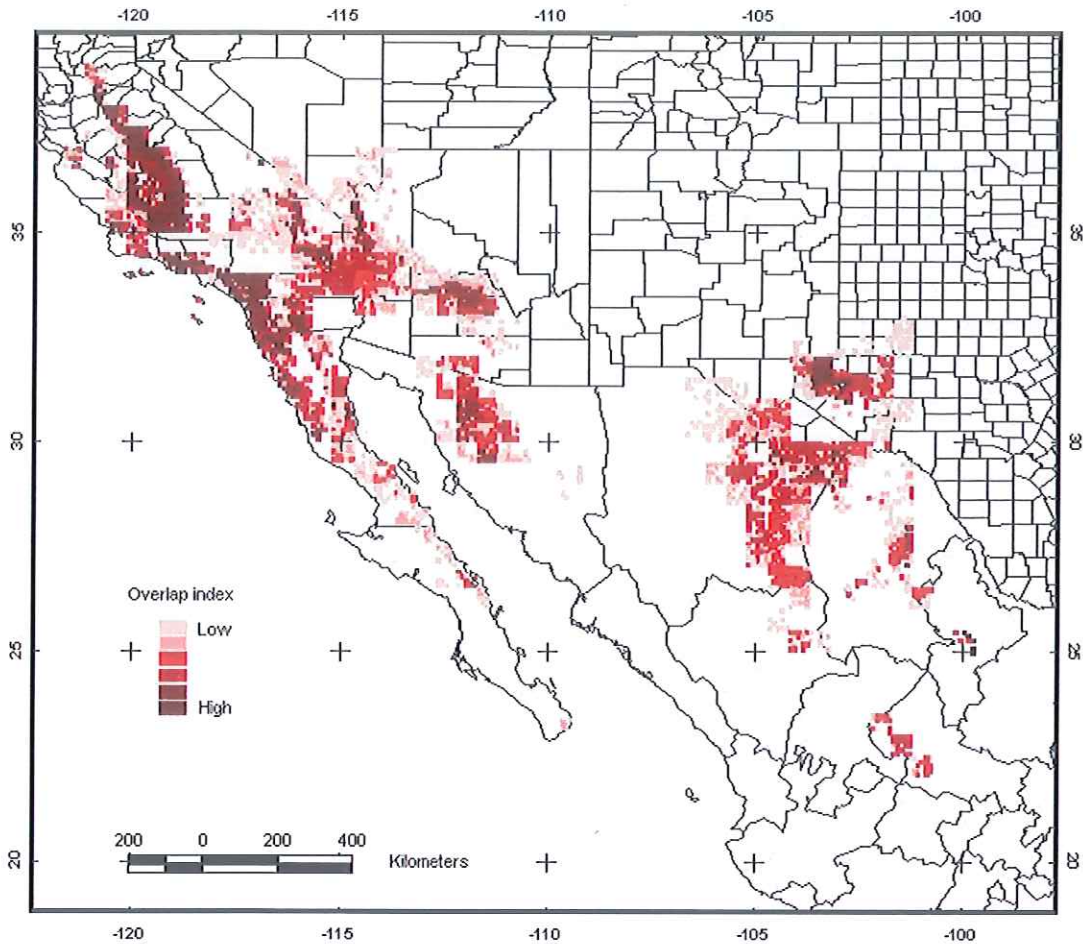


Figure 3.2. Probable ecological niche modeling of *Coccidioides* sp. in the West of North America using GARP. Data bases of 11 environmental variables were used and 18 registries of the fungus in soil samples were used: 16 in California, 1 in Arizona and 1 in Hermosillo, Sonora Mexico. 20 experimental analyses were obtained and analyzed with GIS ArcView 3.2 to obtain the overlap index with maximum coincidences, represented in color gradient. The pixel area is equivalent to 10 km².

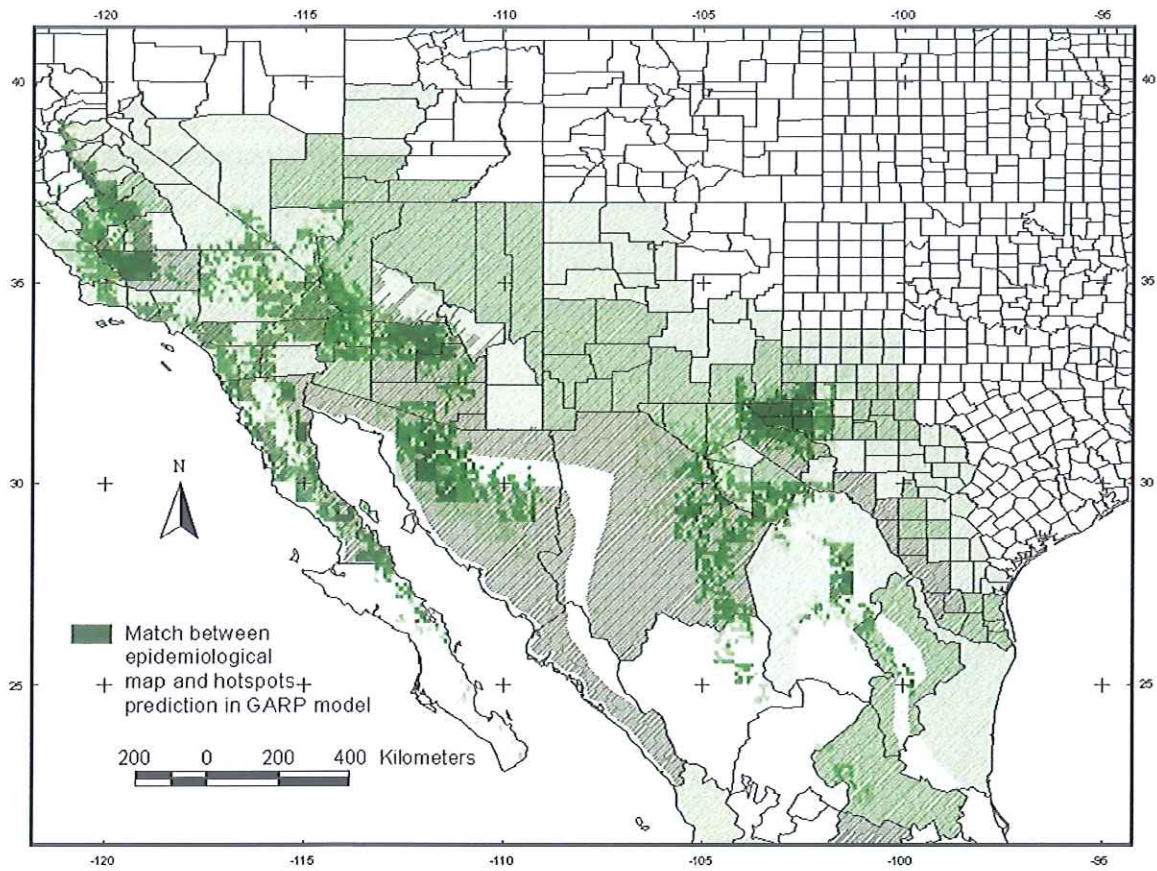


Figure 3.3. Overlap between the GARP model (figure 3.2) and the epidemiological data (figure 3.1).

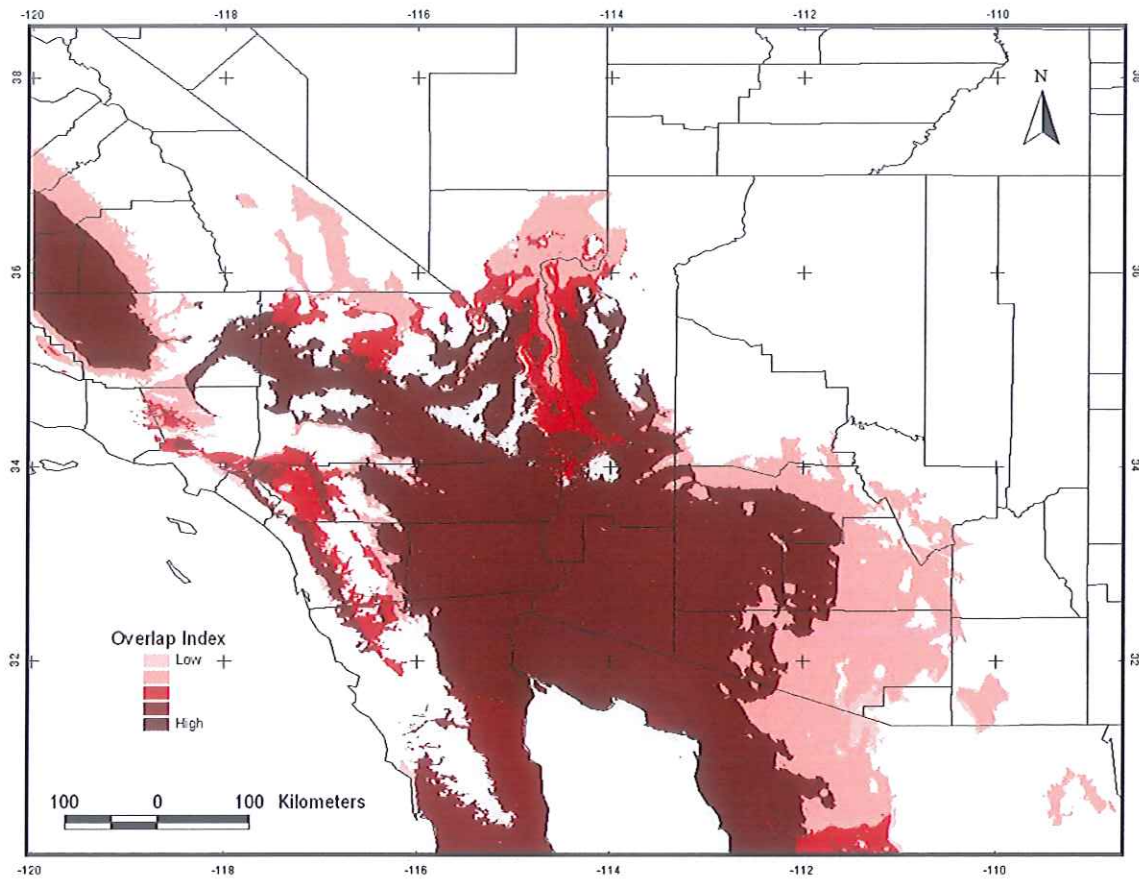


Figure 3.4. GARP modelation of probable ecological niche of *Coccidioides* sp. using only bioclimatic variables in western North America. The pixel area is equivalent to 1 km².

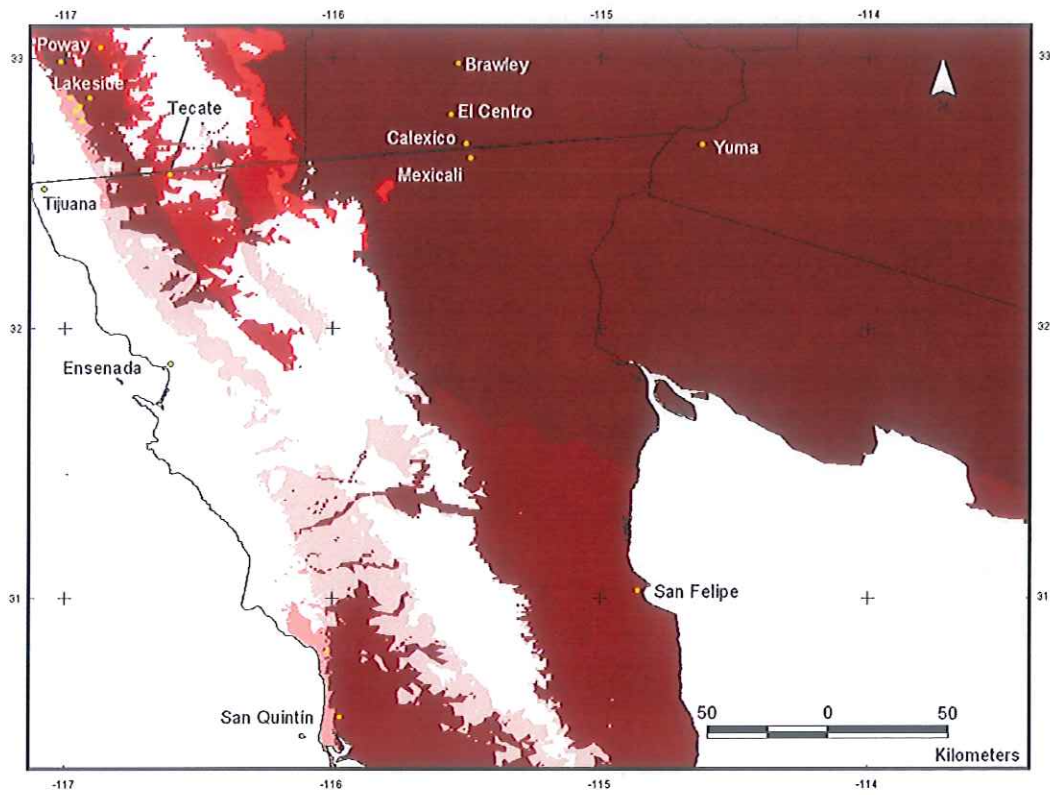


Figure 3.5. Overview of Coccidioidomycosis endemic areas by GARP modeling in northern Baja California. Each point (●) corresponds to an urban area with more than 100,000 inhabitants.

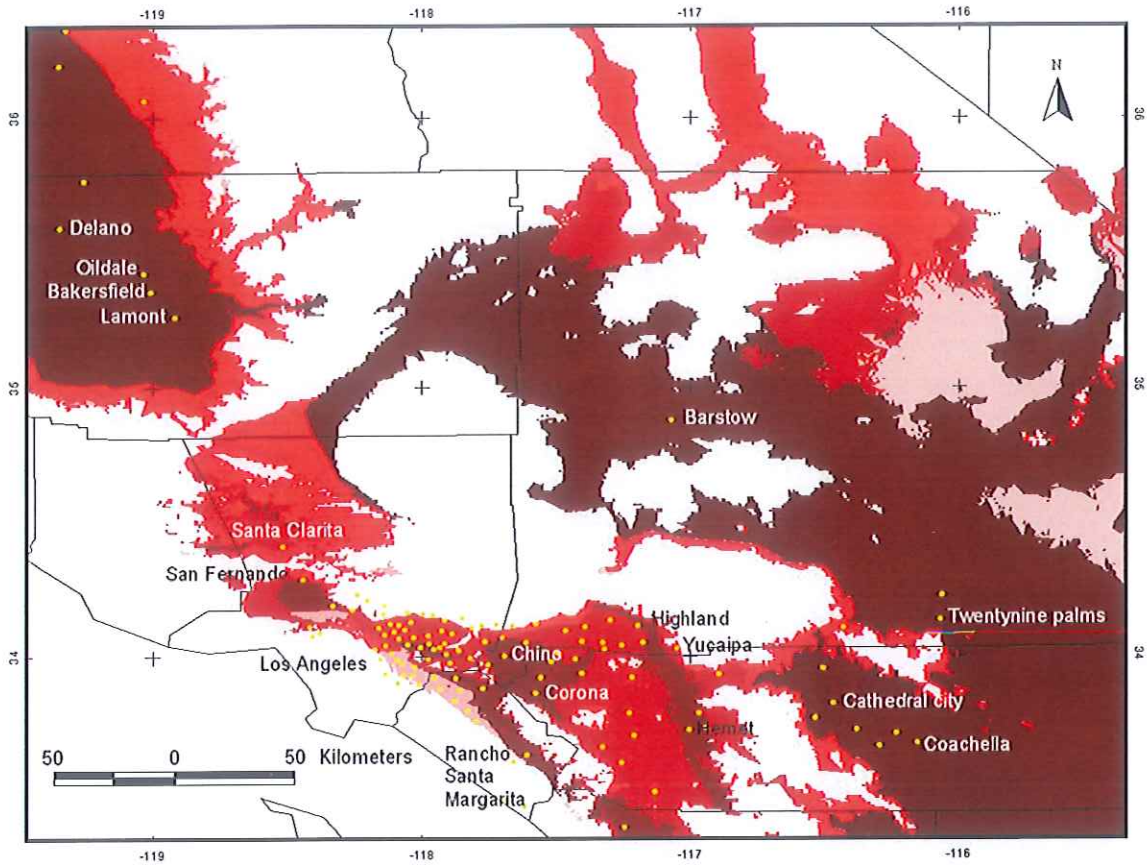


Figure 3.6. Overview of Coccidioidomycosis endemic areas by GARP modeling in southern California. Each point (●) signs an urban center with more than 100,000 inhabitants.

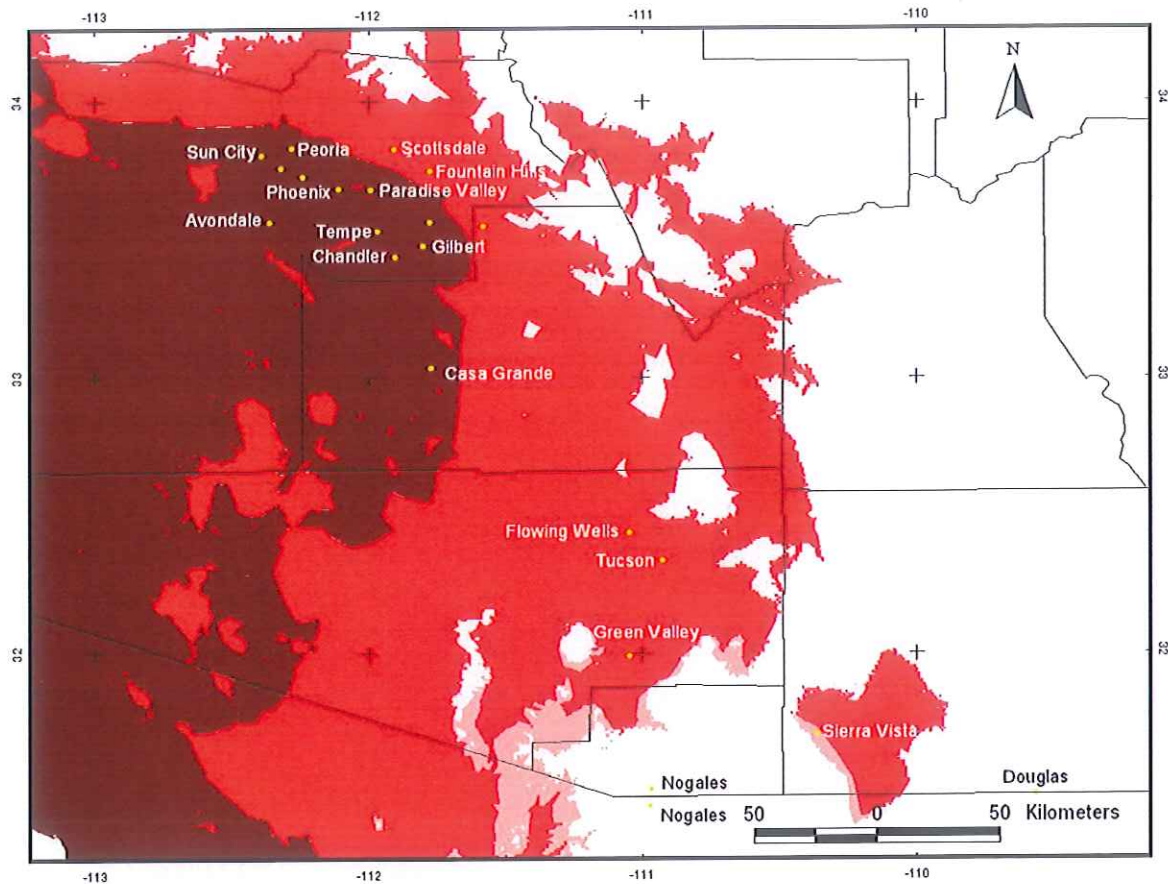


Figure 3.7. Overview of Coccidioidomycosis endemic areas by GARP modeling in southern Arizona. Each point (●) signs an urban center with more than 100,000 habitants.

3.7. References

Beck MD. Diagnostic laboratory procedure, Coccidioidal granuloma; epidemiology. California State Dept. of Public Health 1931; 57:16-25.

Beare MH, Coleman DC, Crossley Jr DA, Hendrix PF, Odum EP. A hierarchical approach to evaluating the significance of soil biodiversity to biogeochemical cycling. Plant and Soil 1995; 170: 5-22.

Borrelli D. *Coccidioides immitis*: Transmission by necrophagia among animals. En Ajello L. Coccidioidomycosis current clinical and diagnostic status. Symposium specialist Miami Florida 1977 pp 115-123.

Brouta F, Descamps F, Monod M, Vermout S, Losson B, Mignon B. Secreted Metalloprotease Gene Family of *Microsporium cani*. Infection and Immunity 2002; 70: 5676–5683.

Comrie AC. Climate Factors Influencing Coccidioidomycosis Seasonality and Outbreaks. Environ Health Perspect 2005; 113: 688–692.

Cooke RC, Rayner ADM. Ecology of saprotrophic Fungi. Ed. Longman 1984.

Cortés-Calva P, Ticul Álvarez-Castañeda S. Rodent density anomalies in scrub vegetation areas as a response to ENSO 1997-98 in Baja California Sur, Mexico. Geofísica Internacional 2003; 42: 547-551.

Egeberg RO, Ely AF *Coccidioides immitis* in the soil of the southern San Joaquin Valley
Am J Med Sci 1956; 23: 151-154.

Fang L, Yan L, Liang S, Jan de Vlas S, Feng D, Han X, Zhao W, Xu B, Bian L, Yang H, Gong P, JH Richardus, Cao W. Spatial analysis of hemorrhagic fever with renal syndrome in China. BMC Infectious Diseases 2006, 6:77.

Fisher MC, Hanage WP, de Hoog S, Johnson E, Smith MD, White NJ, Vanittanakom N. Low effective dispersal of asexual genotypes in heterogeneous landscapes by the endemic pathogen *Penicillium marneffeii*. PLoS Pathog 2005; 1(2): e20.

Green JL, Holmes AJ, Westoby M, Oliver I, Briscoe D, Dangerfield M, Gillings M, Beattie AJ. Spatial scaling of microbial eukaryote diversity Nature 2004; 432: 747-750.

Greene DR, Koenig G, Fisher MC, Taylor J. Soil isolation and molecular identification of *Coccidioides immitis*. Mycologia 2000; 92: 406-410.

Hawkins LK. Burrows of kangaroo rats are hotspots for desert soil fungi. J Arid Environment 1996; 32: 239-249.

Hung CY, Seshan KR, Yu JJ, Schaller R, Xue J, Basrur V, Gardner MJ, Cole GT. A Metalloproteinase of *Coccidioides posadasii* Contributes to Evasion of Host Detection Infect Immun 2005; 73: 6689-6703.

Jennings DH, Lysec G. Fungal Biology. Understanding the fungal life style. 2nd ed. Bios Scientific Pubkisher Limited 1999.

Kolivras KN, Comrie AC. Modeling valley fever (coccidioidomycosis) incidence on the basis of climate conditions. Int J Biometereol 2003; 47: 87-101.

Krutzsch PH, Watson RH. Isolation of *Coccidioides immitis* from bat guano and preliminary findings on laboratory infectivity of bats with *Coccidioides immitis*. Life Sci 1978; 22: 679-684.

Lacy GH, Swatek FE. Soil ecology of *Coccidioides immitis* at Amerindian middens in California Appl Microbiol 1974; 27: 379-388.

Lebowitz M, Shubitz L, Hutchinson C, Tabor J, Orbach M. Disease Prevention through Detection of *Coccidioides immitis* in the Environment. Arizona College of Public Health, College of Agriculture and Life Sciences, &Valley Fever Center for Excellence, The University of Arizona Tucson, Arizona October 2003.

Leger RJ, Screen SE, Shams-Pirzadeh B. Lack of host specialization in *Aspergillus flavus*. Appl Environ Microbiol 2000; 66: 320–324.

Lupan DM, Nziramasanga P. Collagenolytic activity of *Coccidioides immitis* Infec Immun 1986; 51: 360-361.

Maddy KT, Crecelius HG. Establishment of *Coccidioides immitis* in negative soil following burial of infected animals and animal tissues. In: Ajello L, editor. Coccidioidomycosis. Papers from the Second Symposium on Coccidioidomycosis. Tuscon (AZ): University of Arizona Press; 1967. p. 309–12.

Maddy KT. Observations on *Coccidioides immitis* found growing naturally in soil. Ariz Med 1965; 22: 281-288.

Maddy KT, Coccozza J.. The probable Geographic distribution of *C. immitis* in México. Bol OSP PAHO 1964; 57: 44-54.

Maggy O, Persiani AM, Casado MA, Pineda FD. Effects on elevation, slope position and livestock exclusion on microfungi isolated from soils in mediterranean grasslands. Mycologia 2005; 97: 984-995.

Mantovani A. The role of animals in the epidemiology of the mycoses. Mycopathologia. 1978; 65:61-66.

Mirbod-Donovan F, Schaller R, Hung CY, Xue J, Reichard U, Cole GT. Urease produced by *Coccidioides posadasii* contributes to the virulence of this respiratory pathogen. Infect Immun 2006; 74: 504 - 515.

Monod M, Paris S, Sanglard D, Jaton-Ogay K, Bille J, Latge JP, Isolation and characterization of a secreted metalloprotease of *Aspergillus fumigatus*. Infect Immun 1993; 61: 4099-4104.

Mueller GM, Bills GF, Foster MS. Biodiversity of fungi. Elsevier Academic Press 2004.

Parente JA, Costa M, Pereira M, de Almeida-Soares CM. Transcriptome overview of *Paracoccidioides brasiliensis* proteases Genet Mol Res 2005; 4: 358-371.

Peterson AT, Sánchez-Cordero V, Ramsey J, Beard B. Identifying mammal reservoirs for Chagas disease in Mexico via ecological niche modeling of primary point occurrence data of parasites and hosts. Emerging Infectious Diseases 2002; 8: 662–667.

Peterson AT. Predicting specie's geographic distributions based on ecological niche modeling. The Condor 2001; 103: 599–605.

Rao MB, Tanksale AP, Ghatge MS, Deshpande VV. Molecular and biotechnological aspects of microbial proteases. Microbiol Mol Biol Rev 1998; 62: 597–635.

Reichman OJ, Wicklow DT, Rebar C. Ecological and micological characteristics of caches in the mounds of *Dipodomys spectabilis*. J Mamm 1985; 66: 643–651.

Rhodes JC, Amlung TW, Millert MS. Isolation and characterization of an elastinolytic proteinase from *Aspergillus flavus*. Infect Immun 1990;58: 2529-2534.

Sharmin S, Kishi F, Sano A, Kamei K, Nishimura K, Miyagi M. Direct invasion of bones by highly pathogenic fungi in an in vitro model and its ecological significance. Jpn J Med Mycol 2003; 44: 17-23.

Sorensen RH. Survival characteristics of diphasic *Coccidioides immitis* exposed to the rigors of a simulated natural environment Proc. 2nd Coccidioidomycosis symp University of Arizona Press. Tucson 1967, pp 313-317.

Sotomayor C, Madrid GS, Torres EA. Aislamiento de *Coccidioides immitis* del suelo de Hermosillo, Sonora México. Rev Latinoamericana Microbiol 1960; 3-4:237-238.

Swatek FE, Omieczynski DT, Plunkett OA. Coccidioidomycosis in California. En: 2nd Symposium on Coccidioidomycosis Ajello L. The University of Arizona Press. 1967: 255-264.

Swatek FE. Ecology of *Coccidioides immitis*. Mycopathol Mycol App 1970; 40: 3-12.

Tarcha EJ, Basrur V, Hung CY, Gardner MJ, Cole GT. A Recombinant Aspartyl Protease of *Coccidioides posadasii* Induces Protection against Pulmonary Coccidioidomycosis in Mice. Infect Immun 2006; 74: 516-527.

Zender CS, Talamantes J. Climate control in valley fever in Kern County California. J Biometeorol 2006; 50:174-82.

4. Bioclimatología de *Coccidioides sp.* en Baja California, México

4.1. Resumen

El estudio bioclimático de la Coccidioidomicosis, enfermedad endémica en zonas áridas exclusiva de América es ocasionada por el ascomiceto *Coccidioides sp.*, tiene una estrecha relación con el clima en dos aspectos principalmente: (1) la distribución espacial de la enfermedad limitada a zonas con características ecológicas particulares, y (2) la correlación entre la incidencia de casos con eventos meteorológicos en el Suroeste de los Estados Unidos.

En México, la situación actual y distribución espacial de la enfermedad está prácticamente inexplorada; por tal motivo, en este trabajo se regionalizó la probable área endémica en Baja California en base a variables bioclimáticas por medio de Sistemas de Información Geográfica (SIG) y se analizó estadísticamente la relación entre el clima y los casos reportados de la enfermedad durante el periodo de Enero de 1988 a Diciembre de 1994. Se encontró correlación estadística por medio de análisis de regresión polinomial de Poisson entre las temperaturas medias y la lluvia mensual acumulada con el reporte de casos mensuales de la enfermedad. Se presentan evidencias de que la región endémica propuesta sigue un patrón de lluvias bimodal (en verano e invierno) característico de zonas bioclimáticas transicionales, entre regiones desérticas a regiones más húmedas, descrito previamente para regiones endémicas en Arizona. Los casos reportados de la enfermedad se registraron principalmente en los meses más secos del año después de las lluvias estacionales. Se considera que en la región más meridional de Baja California se reúnen las condiciones bioclimáticas más favorables para el hábitat de *Coccidioides sp.*; en la transición del bioma mediterráneo al desértico.

Palabras Clave Coccidioidomicosis, Bioclimatología, Geografía médica.

4.2. Introducción

El clima es un factor de alto impacto en la salud pública. El consenso actual entre los principales investigadores a nivel mundial sugiere que es uno de los factores más importantes relacionados con brotes de enfermedades infecciosas emergentes (IPCC 2001). La bioclimatología es una importante perspectiva teórico-metodológica para su estudio; que se define como la disciplina ambiental que analiza las interacciones entre organismos y eventos atmosféricos. De esta manera, puede emplearse como herramienta para comprender factores relacionados que interactúan dentro de los complejos sistemas en la dinámica de algunas enfermedades infecciosas.

La Coccidioidomicosis es una enfermedad infecciosa endémica de gran importancia, característica de las zonas áridas de América y ocasionada por el ascomiceto *Coccidioides sp.* Se ha establecido recientemente una estrecha correlación con eventos atmosféricos climáticos y meteorológicos, de manera más importante en Arizona y con menor correlación en California, por causas indeterminadas (Kolivras y cols. 2001, Kolivras y Comrie 2003, Comrie 2005, Park y cols. 2005, Zender y Talamantes 2006).

Previamente la aplicación de la información climática disponible en México ha proporcionado alguna evidencia sobre la probable distribución biogeográfica de este hongo patógeno. Maddy y Coccozza (1964), en base a las condiciones climatológicas documentadas en las principales zonas endémicas del suroeste de Estados Unidos, definieron que la temperatura media máxima de 25.0° C o mayor en el mes más cálido del año, la temperatura media mínima no menor de 1.7° C en el mes más frío del año y la pluviometría media anual menor a 508 mm eran las condiciones ideales para el hábitat del hongo. De esta manera, se propuso que la

península de Baja California y gran parte de los estados de Sonora, Chihuahua, Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas tenían condiciones propicias para el desarrollo de la enfermedad. En Baja California, los datos bioclimáticos sugirieron que el valle de Mexicali y la costa del golfo de California desde el delta del río Colorado hasta el sur de Mulege eran probablemente las áreas más importantes.

Desde el año 1991 se ha observado un incremento dramático en el reporte de número de casos en Norteamérica principalmente en el valle de Joaquín en el Condado, Kern California y la región más meridional de Arizona, incluyendo las ciudades de Phoenix y Tucson, con tasas de 8.2 a 19.3 por 100,000 habitantes en adultos varones y 14.5 a 35.0 por 100,000 habitantes en mayores de 65 años durante los últimos 10 años. Sin embargo, durante los brotes epidémicos de la enfermedad, se han documentado tasas por arriba de 500 por 100,000 habitantes (CDC Atlanta 1996, 2003). De acuerdo a la última información epidemiológica disponible en México, a pesar de que la Coccidioidomicosis tuvo prevalencias mayores con respecto a otras enfermedades infecciosas (figura 4.1), la situación epidemiológica de esta enfermedad micótica no se ha estudiado con la atención que merece.

Se ha establecido recientemente que este incremento en las tasas de prevalencia para la enfermedad y brotes epidémicos importantes documentados en Norte América, tienen una estrecha relación con el clima característico de la región y a fenómenos meteorológicos relacionados principalmente con la precipitación pluvial (Kolivras y cols. 2001, Kolivras y Comrie 2003, Comrie 2005, Park y cols. 2005, Zender y Talamantes 2006)

En Noroeste de México, la situación epidemiológica de la Coccidioidomicosis se desconoce hasta el momento. Por este motivo, el principal objetivo de este estudio

fue establecer la relación entre el clima y eventos meteorológicos con la evidencia epidemiológica disponible en Baja California.

4.3. Materiales y Métodos

De los anuarios estadísticos del Sistema Nacional de Salud se obtuvieron el número de casos reportados mensualmente de Coccidioidomicosis en el estado de Baja California de Enero 1988 a Diciembre de 1994. Así mismo, se obtuvieron del Servicio Meteorológico Nacional (SMN) los registros diarios de temperaturas máxima y mínima, así como pluviometría de las estaciones meteorológicas históricas y activas actualmente en el estado de Baja California para ese mismo periodo de tiempo.

Con base en los criterios de Maddy y Coccozza (1964) por medio de Sistemas de Información Geográfica (SIG) empleando el software ESRI ArcView^{MR} 3.2, se regionalizaron las zonas geográficas con condiciones favorables para el desarrollo del hongo y se delimitó así las probables áreas endémicas en Baja California. Para tal efecto, se llevó a cabo la digitalización de cartas de efectos climáticos regionales de Baja California escala 1:250,000 editadas por la Secretaria de Gobernación y Presupuesto obtenidas del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). Una vez digitalizadas, se realizó su georeferenciación espacial en sistema de coordenadas geográficas con Datum NAD 1927 y elipsoide de Clarke 1866. De la regionalización llevada a cabo, se localizaron las estaciones meteorológicas dentro del área de estudio con el fin de excluir las estaciones meteorológicas fuera de la probable área endémica propuesta. Se obtuvieron de esta regionalización la pluviometría mensual acumulada de la sumatoria de cada estación dentro del área de estudio, incluyendo registros de 17 estaciones. De igual forma, se obtuvieron

promedios de la temperatura máxima y temperatura mínima para su análisis a nivel regional.

A partir de la información climatológica generada de esta regionalización y el número de casos mensuales de la enfermedad, se llevaron a cabo modelos de regresión polinomial empleando como variable independiente la precipitación pluvial mensual acumulada, la temperatura media máxima mensual y la temperatura media mínima mensual, así como análisis de regresión de Poisson para explorar la relación entre el reporte de casos mensuales de la enfermedad y eventos meteorológicos.

4.4. Resultados

La distribución espacial de las probables áreas endémicas corre a lo largo de la vertiente oriental de la sierra Juárez y San Pedro Mártir. El límite de esta regionalización coincide con la zona de transición entre el bioma mediterráneo y las áreas desérticas cerca del paralelo 30° (figura 4.2). Después del análisis bioclimático en el área de estudio se encontró que a nivel regional hay una gran variabilidad en la pluviometría relacionada claramente con la topografía de la península de Baja California, siendo mayor en las zonas altas de la sierra de San Pedro Mártir y Sierra Juárez, moderada en la costa del Pacífico y muy baja en la costa del Golfo de California. Consecuencia de este fenómeno, se dan las condiciones para una gran heterogeneidad de microclimas en pequeñas extensiones de terreno. La probable área endémica se distribuye siguiendo un patrón pluviométrico transicional bimodal con escasas lluvias ocasionales en verano e invierno con pluviometría mensual acumulada promedio menor a 30 mm (figuras 4.3 y 4.4). La tasa de incidencia de la enfermedad en Baja California sigue un patrón relacionado con la cantidad de lluvia acumulada anualmente (figura 4.5). Por otro lado,

los meses con mayor número de casos reportados fueron generalmente los meses más secos del año (figura 4.6).

Después de explorar la relación entre la precipitación pluvial y el número de casos reportados de Coccidioidomicosis en Baja California, se ajustó al modelo de regresión polinomial de cuarto orden con correlación estadística (figuras 4.7 y 4.8, Tabla 4.1). Cuando el análisis de regresión polinomial se lleva a cabo empleando la fecha con variable independiente y el número de casos como variable dependiente, no se obtuvo correlación estadística, lo que orienta que no existe una época del año que concentre el mayor número de casos como se describe en reportes previos de la enfermedad, y está más relacionado con los patrones climáticos y eventos meteorológicos característicos de esta región.

El análisis estadístico llevado a cabo muestra correlación entre el los casos reportados y el clima característico de la probable área endémica propuesta con $p < 0.05$ (Tabla 4.2).

4.5. Discusión

La lluvia es uno de las variables ambientales más importantes que recientemente han sido analizadas en relación a tasas de incidencia y brotes epidémicos de la enfermedad, ya que el 60% de los casos en las áreas de mayor prevalencia ocurren después de las lluvias estacionales (Kolivras y cols. 2001, Kolivras y Comrie 2003). *Coccidioides*, como todos los miembros del reino *Fungi* son poiquilohídricos, es decir, no tienen capacidad de regular la proporción de agua dentro de las hifas con respecto al medio externo, por lo que dependen totalmente de la humedad del medio ambiente. Sin embargo, este tipo de hongos, como otras especies de zonas áridas, tienen la capacidad de crecer con poca disponibilidad de agua. Algunos géneros de hongos

extremófilos pueden desarrollarse en condiciones en que la mayoría de las plantas xerófitas mueren e, inclusive, algunos miembros del género *Aspergillus* pueden desarrollarse en condiciones de sequía aún más extremas (Deacon 1997).

Durante la década de los noventa, el consenso general sobre los brotes epidémicos de la Coccidioidomycosis era que oscilaban siguiendo un patrón en relación con ciclos hidrológicos del ecosistema (Watson, Zinyowera y Moss 1996) y que probablemente estaban en función a eventos climáticos globales, como el fenómeno El Niño/Oscilación Austral (ENOA), que ocasiona periodos de sequías intensas y ocasionales lluvias fuera del patrón habitual en el noroeste de la República Mexicana (AAM 1997). Estudios bioclimáticos más recientes han corroborado que la pluviometría es una importante variable ambiental que se relaciona con el aumento en el número de casos clínicos reportados (Zender y Talamantes 2006) y que aparentemente los brotes epidémicos de la enfermedad aparecen uno o dos años después de anomalías meteorológicas relacionadas con aumento en la precipitación pluvial en regiones usualmente secas o después de un periodo de sequía (Comrie 2005). Sin embargo, la evidencia disponible propone dos patrones bioclimáticos diferentes: mientras que en Arizona existe una estrecha correlación entre el número de casos clínicos y eventos meteorológicos, en California esta asociación no es constante y sugiere que la alta prevalencia de la enfermedad esta relacionada a otros factores, probablemente de origen antropogénico (Zender y Talamantes 2006). Si bien la humedad es un factor muy importante, su influencia en la configuración de las áreas es complicada, ya que los contrastes de pluviosidad pueden ser modificados por factores edáficos y topográficos creando micronichos favorables para el desarrollo del hongo (Ferrerías 1999).

Las condiciones prevalecientes en las regiones más áridas de Norte América se encuentran en el desierto de Mojave, a lo largo del delta del río Colorado y la parte

septentrional del golfo de California (Jaeger 1957), aparentemente son desfavorables para la proliferación del hongo debido a la escasa humedad durante la mayor parte del año (Zender y Talamantes 2006). Sin embargo, el análisis espacial empleando índices de sequía para estimar la humedad en el suelo durante series de tiempo de más de 30 años, señalan que durante fenómenos meteorológicos se retiene abundante agua en el sustrato, inclusive en esas regiones extremadamente áridas y que solo puede ser estimado a través del cálculo de diferentes índices de aridez. En base a esto, Crespo (2003) analizó la distribución espacial mensual de los Índices de sequía de Palmer en la península de Baja California, y de acuerdo a sus resultados es factible señalar que a pesar de la escasa precipitación pluvial en la mayor parte de la región de estudio, la estimación de la humedad retenida en el suelo es considerable incluso en zonas extremadamente áridas como Laguna Salada y San Felipe en la costa del golfo de California. Estas circunstancias probablemente están relacionadas a eventos meteorológicos tropicales en el Pacífico, que ocasionan aumento en las lluvias después de largos periodos de sequías y que exceden en pocas horas la pluviometría anual promedio (Farfán 2001).

Es conveniente considerar además de estas estimaciones ya comentadas, otras variables ambientales probables, condicionadas por diversos microambientes relacionados directamente a la cobertura vegetal y a la fauna desértica, donde las circunstancias son favorables para el desarrollo de hongos. Se ha encontrado que las madrigueras de heterómidos en estos biomas proporcionan el ambiente ideal para el mantenimiento de diversas especies micóticas (Reichman y cols. 1985, Hawkins 1996), donde uno de los principales factores es la humedad relativa en el microclima dentro de la madriguera, que se mantiene relativamente alta con respecto a las condiciones del medio ambiente externo (Louw & Seely 1982). La evidencia científica de la biodiversidad

fúngica en estos sistemas biológicos es escasa y en muchos aspectos esta hasta cierto punto inexplorada.

4.5.1. Bioclimatología de Baja California

Dentro de la clasificación de los climas del mundo, la mayor parte del Norte de México se caracteriza por climas de tipo árido y semiárido (Miranda Reyes 1987). Esta región es parte del bioma desértico de Norteamérica, que se extiende desde la Oregon en los Estados Unidos hasta el estado Hidalgo en la parte central de la República Mexicana. Los registros de temperaturas máximas extremas mayores de 50° C y temperaturas mínimas extremas menores a -9° C tienen importantes variaciones regionales (Jaeger 1957, 1965). La diferencia entre estas dos temperaturas, la máxima extrema menos la mínima extrema da como resultado lo que se conoce como oscilación o amplitud térmica extrema; lo cual conduce a baja sobrevivencia de organismos no adaptados a dichas condiciones en estos desiertos. Los gradientes de temperatura están íntimamente ligados con el contenido de humedad del suelo, junto con la presencia de temperaturas mínimas extremas, constituyen los factores determinantes para las diferentes comunidades bióticas en los valles intermontanos y algunos valles costeros. Durante los fenómenos meteorológicos con intensas lluvias asociados con alta humedad del suelo, disminuye esta amplitud térmica local (Miranda Reyes y cols. 1992).

Reyes Coca (1990) estableció que las variaciones del clima en Baja California tienen distribución Gaussiana, conclusión realizada mediante el análisis de las variables de lluvias, temperaturas medias mínima y máxima promedio durante 30 años. Sin embargo, refirió que la precipitación pluvial dista mucho de tener una distribución normal, ya que en Baja California la moda no coincide con la media aritmética, sino que es menor que ella, y esto se acentúa en meses y años secos. Esta es la razón por lo que los

principales estudios meteorológicos regionales proponen evaluar la distribución de la precipitación con otro tipo de modelos estadísticos.

Además de esto, las variaciones climáticas ya mencionadas no se distribuyen geográficamente de forma homogénea, debido en gran parte a la topografía característica de la península que ha llevado a establecer patrones pluviométricos bien definidos (Salinas Zavala 2003) (figura 4.3). La península de Baja California se encuentra en la región más septentrional de México, al norte del trópico de Cáncer, y por lo tanto, bajo la influencia del cinturón de altas presiones del hemisferio norte que determina las corrientes frías del Pacífico, el aumento proporcional de la pluviometría total acumulada relacionada directamente a la pendiente y la altitud, así como el fenómeno de Foehn ocasionado por la topografía de las sierras Juárez y San Pedro Mártir, dan origen a las zonas extremadamente secas en la costa del golfo de Baja California por efecto de sombra orográfica.

Con base en la estimación de índices de tropicalidad, mediterraneidad, aridez, evotranspiración y eficacia de lluvia, calculados fundamentalmente con la cantidad de lluvia precipitada y a la oscilación de la temperatura durante las distintas épocas del año, Miranda Reyes y cols (1992) caracterizaron zonas extremadamente áridas en el Valle de Mexicali, el delta del río Colorado y bahía de los Ángeles, con lluvias estacionales ocasionales. Estas regiones son ampliamente conocidas por proporcionar nichos ecológicos para diversas especies vegetales y animales endémicos con áreas de distribución aparentemente bien definidas (Welsh 1994) y que forman parte de dos de las reservas de la biosfera más extensas e importantes de México: el delta del río Colorado y el valle de los Cirios (CONAP 1995, 2002).

Sin embargo, como se ha comentado antes, diversos fenómenos atmosféricos producen anomalías que ocasionan cambios en el patrón habitual de lluvias en la región

más meridional de la península (Farfán 2001). Mientras que en la vertiente del Pacífico, la región mediterránea presenta un patrón típico de lluvias en invierno. (Salinas Zavala 2003). La región meridional de la península, por sus rasgos orográficos más importantes, la Sierra de la Laguna y el Valle de Santo Domingo, tiene un patrón de precipitación menor a 200 mm anuales principalmente durante el verano. De esta manera, se puede aseverar que gran parte de la Península es una gran zona de transición bioclimática con patrones pluviométricos bimodales durante verano y más importante en invierno, con precipitaciones totales acumuladas anuales no mayores a 160 mm (figura 4.5). Estos patrones climáticos son muy similares a los descritos en las principales áreas endémicas para Coccidioidomicosis en Estados Unidos (Kolivras y cols. 2001, Kolivras y Comrie 2003, Park y cols 2005, Zender y Talamantes 2006). Aunque la mayor parte de estudios bioclimáticos sobre la enfermedad hacen referencia a que en California la precipitación pluvial es monoestacional mientras que en el sur de Arizona es bimodal con un pico en Verano y otro en Primavera (Elías Costa y Negróni 1995, Comrie 2005), el presente análisis hace evidente regímenes regionales con patrones de precipitación pluvial bimodales con actividades fenológicas propias de zonas climáticas transicionales.

4.6.Conclusiones

Después del análisis bioclimático en el área de estudio se encontró que a nivel regional hay una gran variabilidad en la pluviometría relacionada claramente con la topografía de la península de Baja California, siendo más elevada en las zonas altas de la sierra de San Pedro Mártir y Sierra Juárez, moderada en la costa del Pacífico y muy baja en la costa del Golfo de California. Consecuencia de este fenómeno, la gran heterogeneidad de microclimas.

La tasa de incidencia de la enfermedad en Baja California sigue un patrón con significancia estadística relacionado con el clima transicional entre las zonas desérticas con escasas lluvias en verano a regiones más húmedas con lluvias característicamente en invierno y que en general son muy escasas, con rangos de pluviometría anual acumulada entre 120 y 230 mm. Por otro lado, los meses con mayor número de casos reportados fueron durante los meses más secos del año precedidos de lluvias temporales. A diferencia de los estudios previos, se encontró correlación entre las temperaturas medias mínima y máxima así como en la pluviometría acumulada. Con base en esto, se considera que la región más meridional del estado de Baja California, reúne las condiciones bioclimáticas más favorables para el desarrollo de este hongo patógeno en el sustrato debido a que tiene mayor humedad comparado con las zonas extremadamente secas del la costa del Golfo. Esta evidencia sugiere que la distribución espacial de este hongo patógeno, consitituye un antecedente para sugerir que es necesario sensibilizar al sector salud sobre la importancia de vigilancia epidemiológica y el estudio de los casos clínicos sospechosos, fortaleciendo la infraestructura del Sistema Nacional de Salud para el diagnóstico de esta enfermedad, considerada como la enfermedad endémica más relevante de las zonas desérticas.

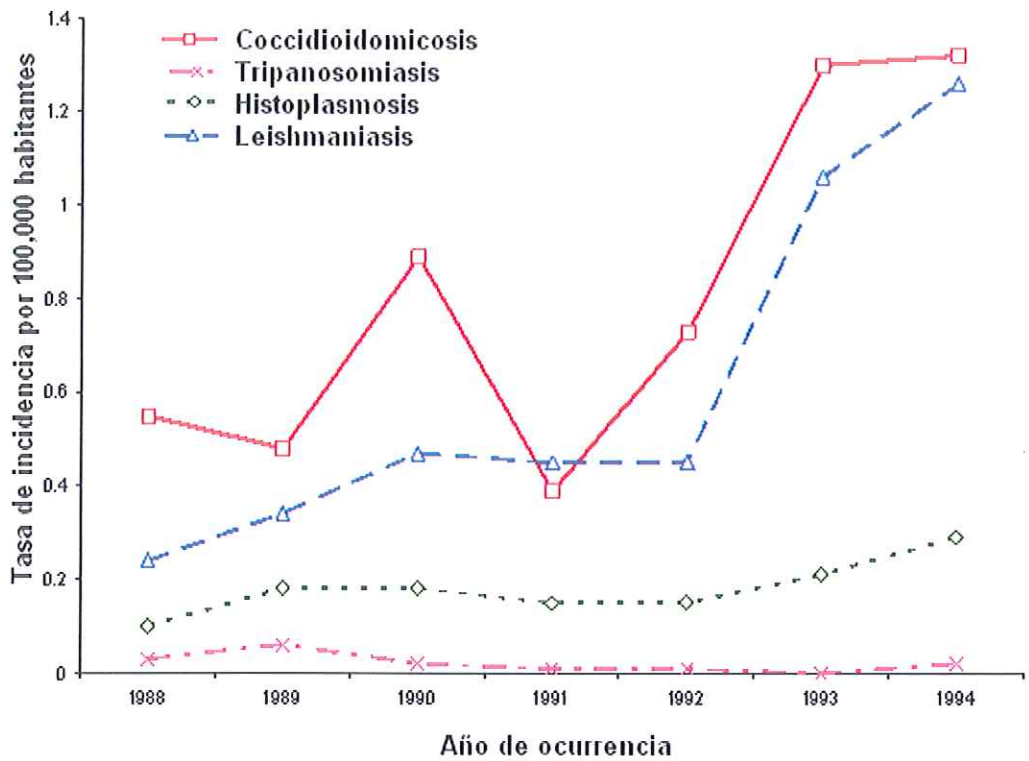


Figura 4.1. Tasas de incidencia anual de algunas de las principales enfermedades infecciosas endémicas en la República Mexicana. Fuente: Anuarios de morbilidad Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud 2006.

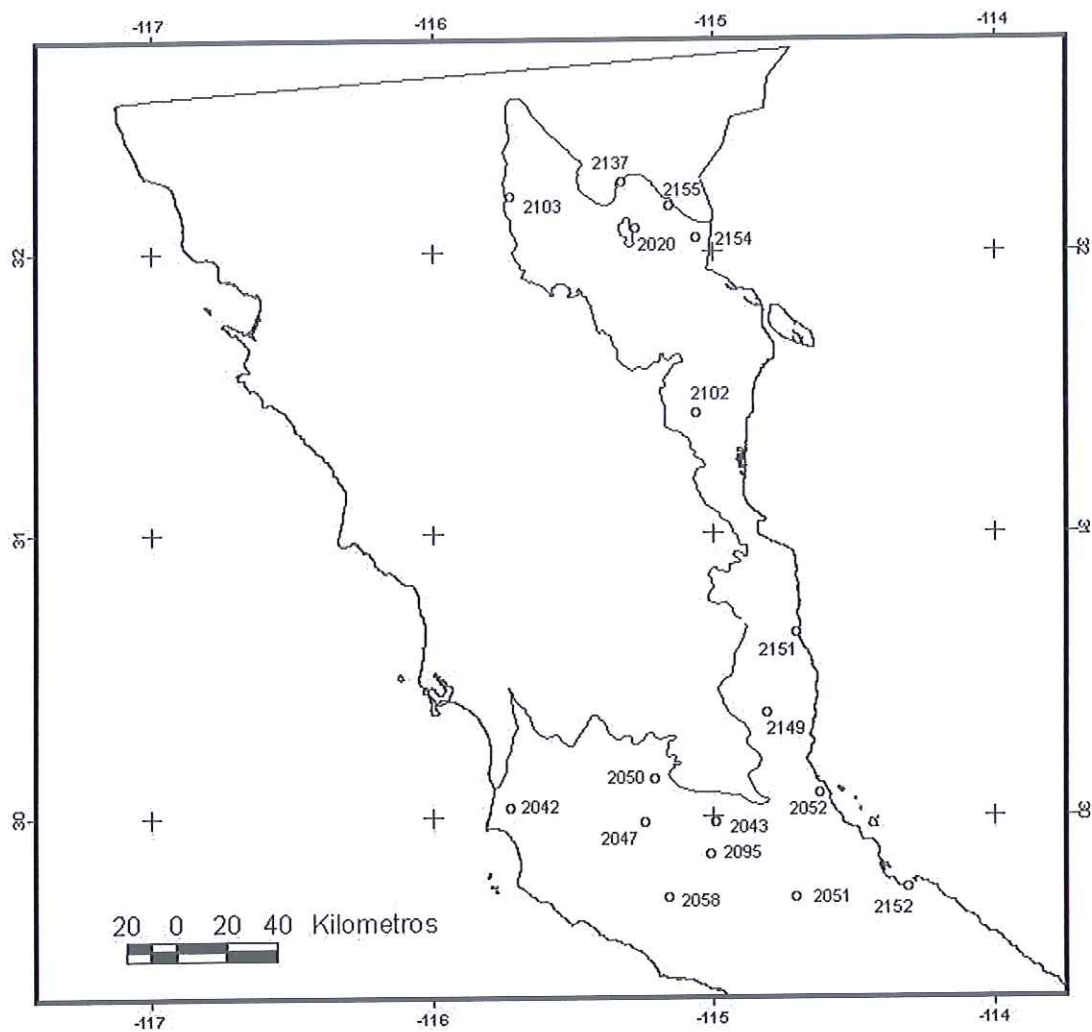


Figura 4.2. Regionalización de probables áreas endémicas de acuerdo a criterios de Maddy y Cocozza (1964) para el estado de Baja California. Los puntos señalados (o) corresponden a las estaciones meteorológicas de la CNA/SMN empleadas en el análisis bioclimático en este trabajo.

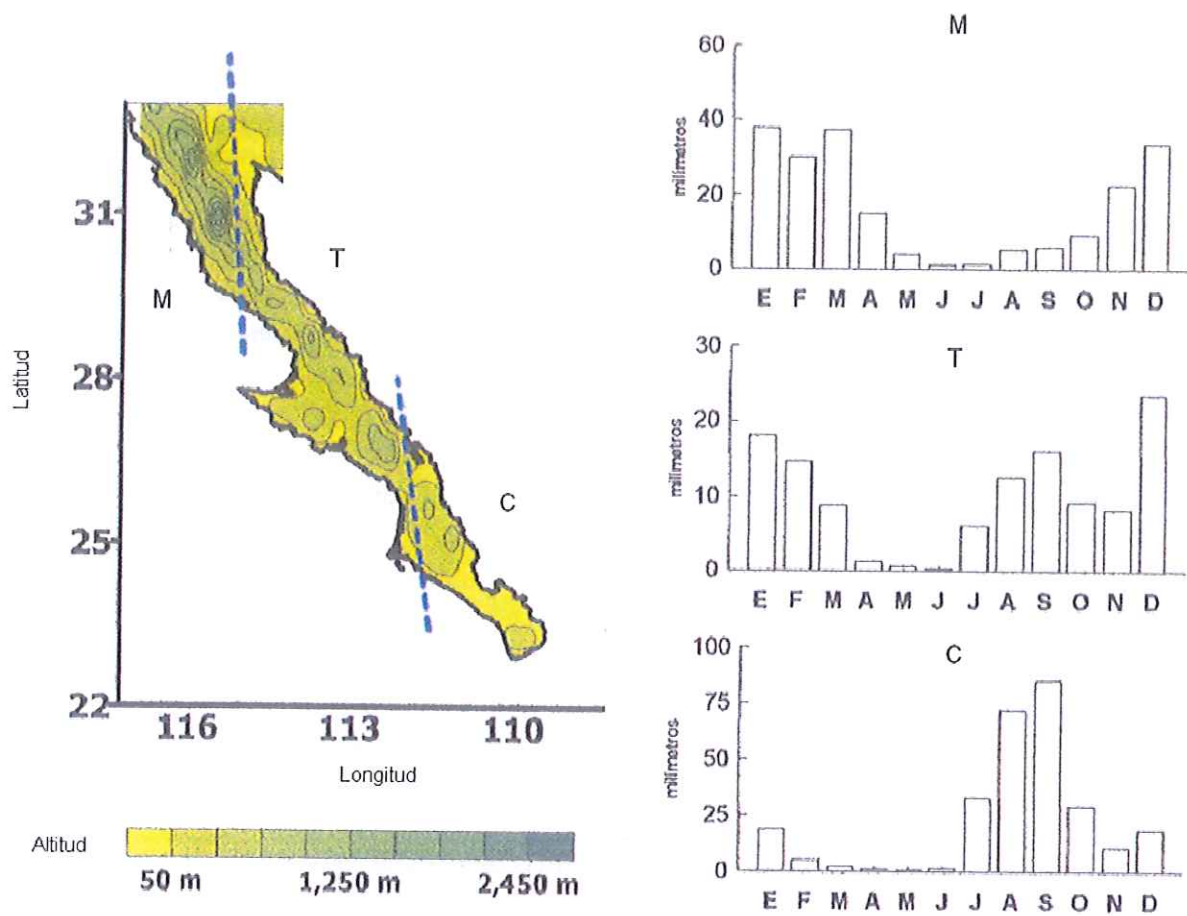


Figura 4.3. Patrones pluviométricos para la península de Baja California. Obsérvese la zona de transición (T) entre el área mediterránea (M) y la región del cabo (C), con patrón bimodal con lluvias en verano e invierno. Modificados de Salinas Zavala 2003.

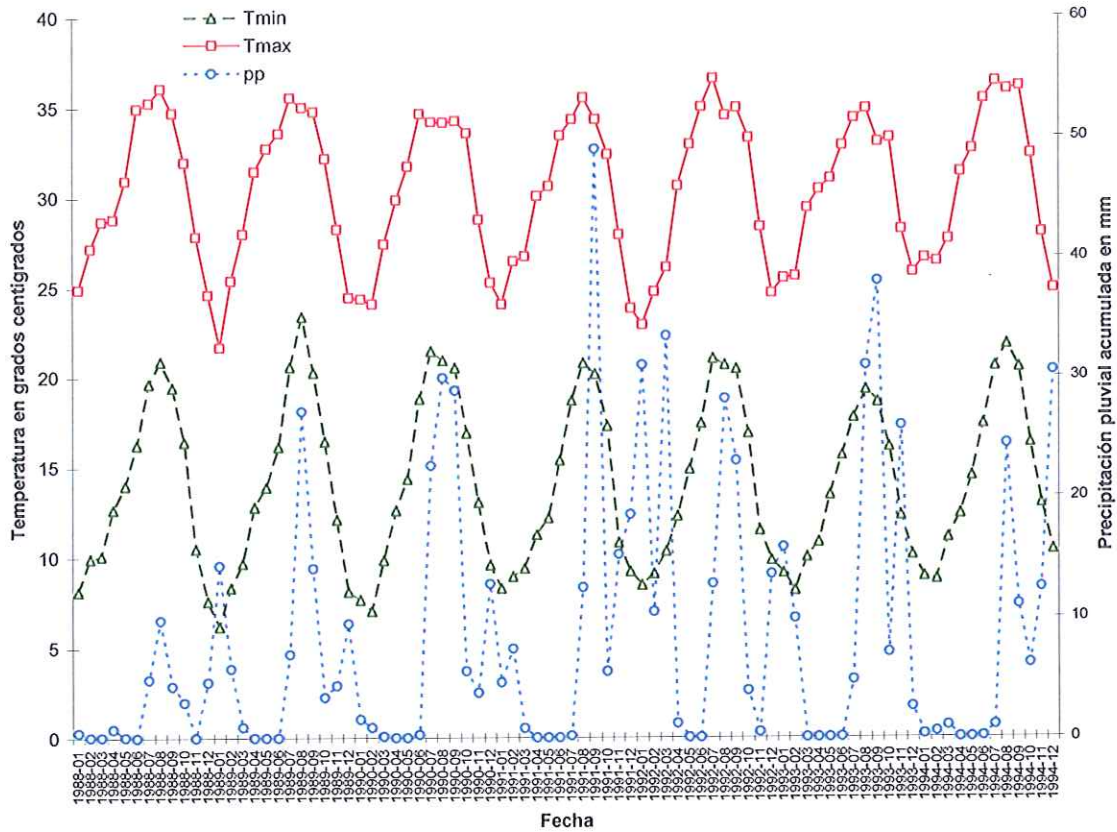


Figura 4.4. Relación de precipitación pluvial total acumulada (pp), temperatura máxima media (Tmax) y temperatura mínima media (Tmin) para el área de estudio propuesta por la regionalización con SIG (ver figura 4.2), durante Enero de 1988 a Diciembre de 1994. Se hace evidente un patrón de transición con dos picos de lluvias estacionales durante verano (Julio a Septiembre) e invierno (Diciembre a Marzo). El aumento de la precipitación pluvial durante el invierno de 1991 precedió el reporte de casos más elevado durante el tiempo de estudio.

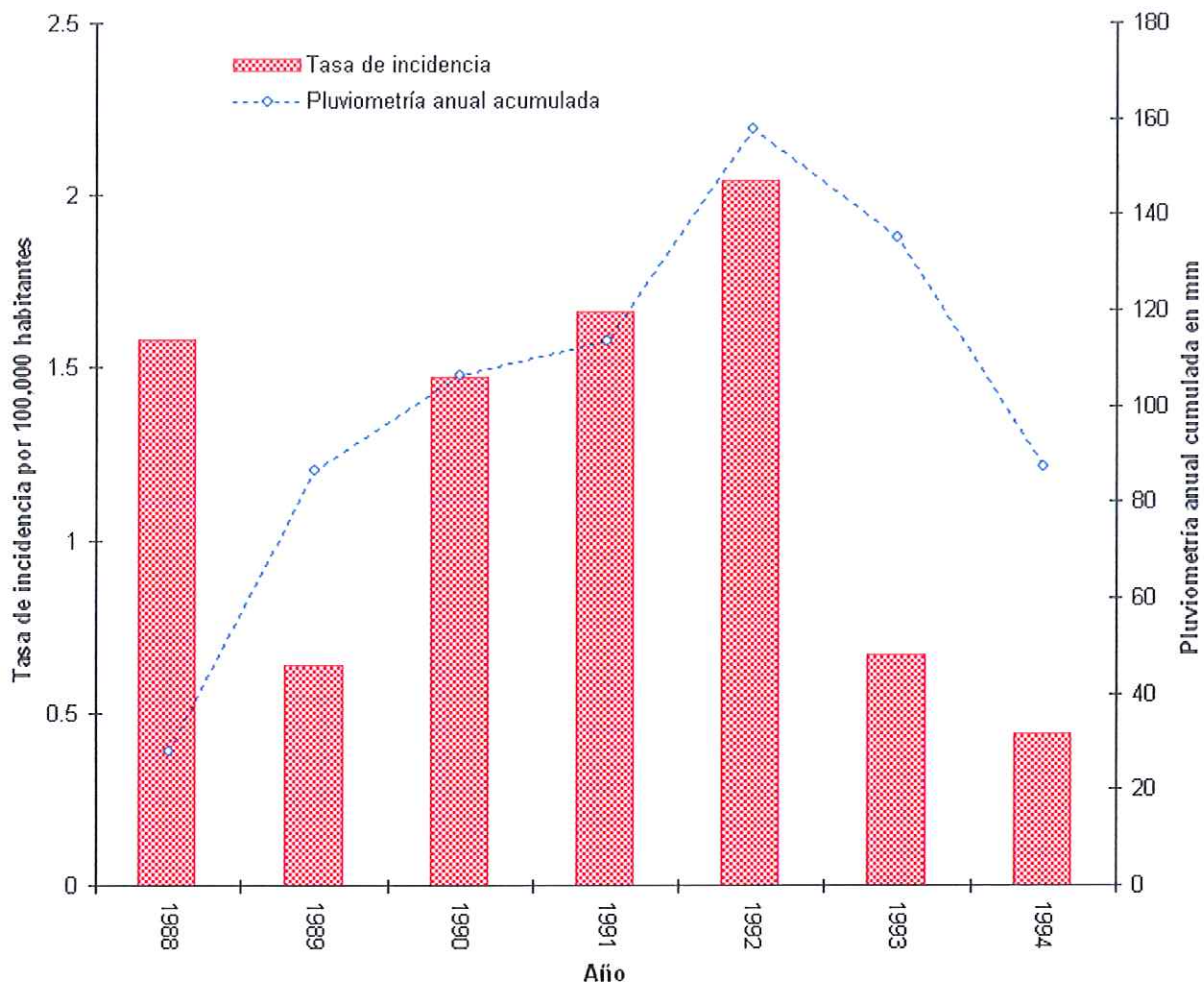


Figura 4.5. Tasa de incidencia de Coccidioidomycosis anual y su relación con la precipitación pluvial acumulada en el área de estudio en el estado de Baja California.

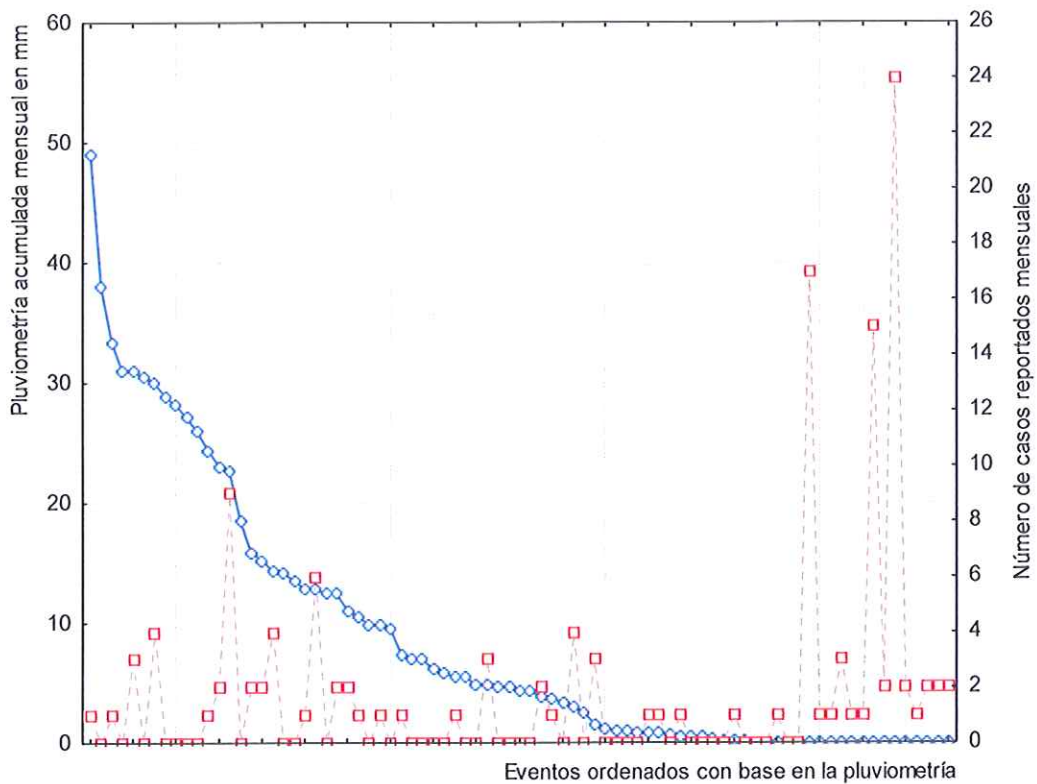


Figura 4.6. Relación de pluviosidad mensual acumulada para el área de estudio y número de casos reportados de Coccidioidomicosis durante el periodo de 1988 a 1994 en el estado de Baja California. Para su construcción se ordeno en el eje horizontal los eventos de mayor a menor precipitación pluvial, de tal manera que se hace evidente la relación inversamente proporcional entre la cantidad de lluvia acumulada mensual y número de casos reportados. La línea continua (○) marca la pluviosidad y la línea segmentada (□) el número de casos reportados.

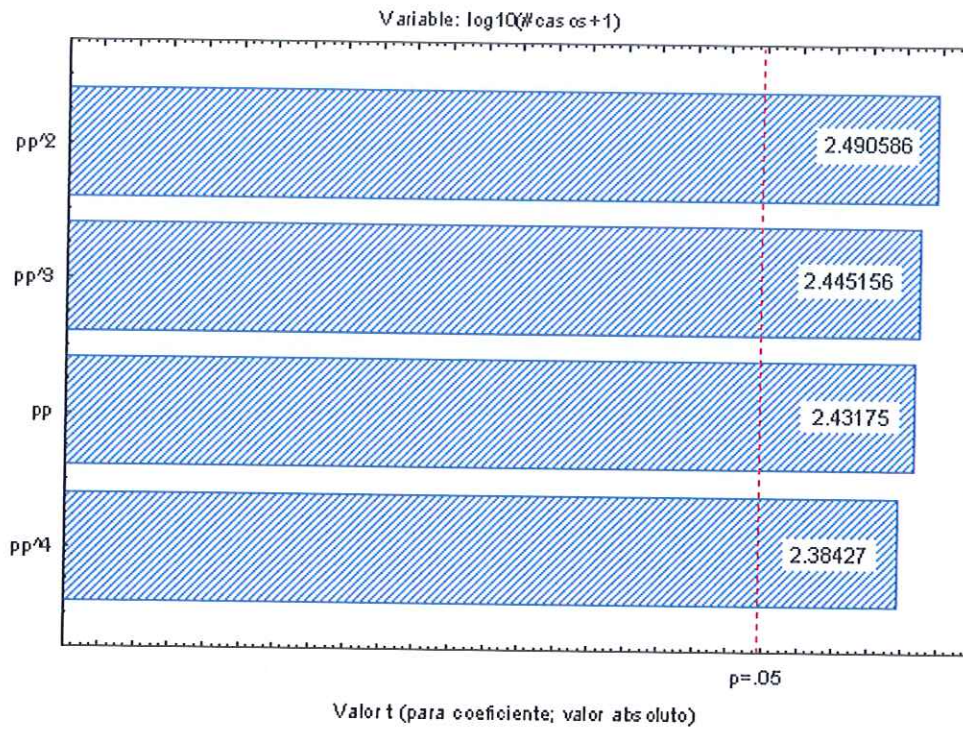


Figura 4.7. Grafica de Pareto para la significancia de los coeficientes de regresión con grados de libertad = 41. $\log_{10} (\#\text{casos}+1) = 0.3372-0.0795*x+0.0098*x^2-.0004*x^3+3.9301E-6*x^4$. pp

Tabla 4.1. Parámetros estimados por análisis de regresión polinomial para modelación bioclimática de Coccidioidomicosis en Baja California, México

Variable dependiente log10(#casos+1)	Intersección	pp	pp^2	pp^3	pp^4
Parametro	0.337225	-.079493	0.009754	-.000359	0.000004
Error estandar	0.058127	0.03269	0.003916	0.000147	0.000002
t-student	5.80151	-2.43175	2.49059	-2.44516	2.38428
p<0.05	0	0.017381	0.014936	0.016794	0.019608
Límite confidencial inferior -95.00%	0.221455	-0.1446	0.001954	-.000651	0.000001
Limite confidencial superior 95.00%	0.452996	-0.014386	0.017554	-.000066	0.000007
Beta		-2.7754	12.2076	-18.0375	8.6904
Error estandar de Beta		1.141327	4.901516	7.376835	3.644869
Límite confidencial Inferior -95.00% para Beta		-5.0486	2.4454	-32.7298	1.431
Límite confidencial superior para Beta 95.00%		-0.50227	21.96986	-3.34527	15.94977

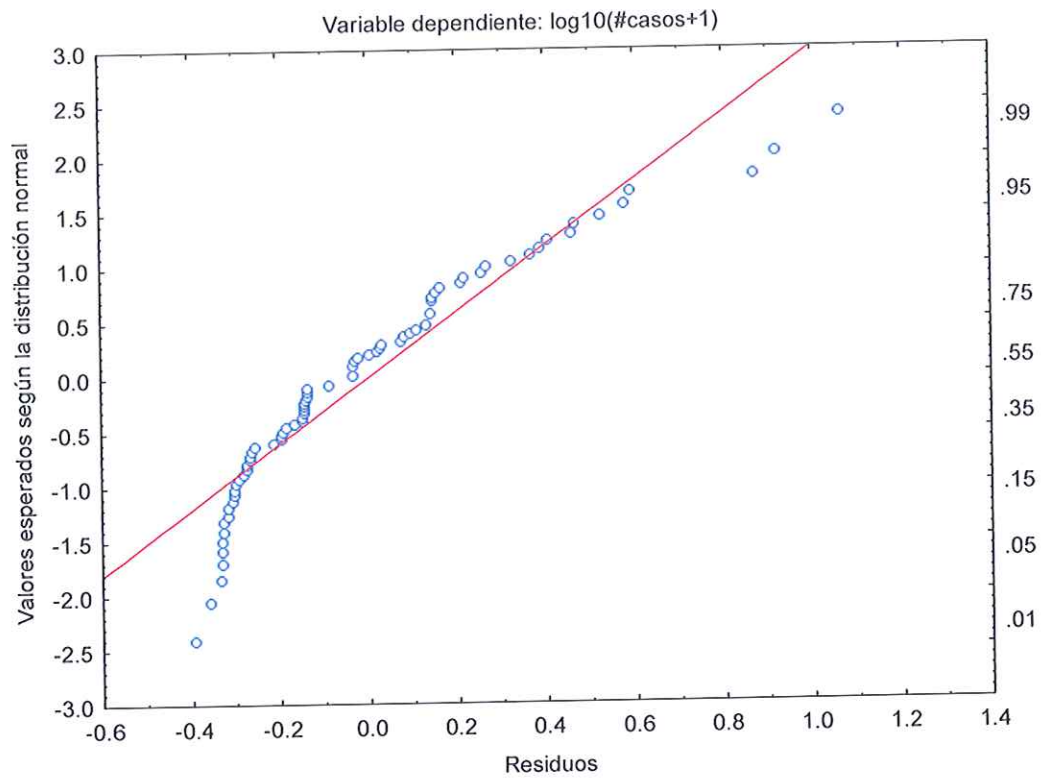


Figura 4.8. Análisis de residuos con la prob Normal con la variable dependiente $\log_{10}(\text{casos}+1)$

Tabla 4.2. Regresión polinomial de Poisson para modelación bioclimática de Coccidioidomicosis en Baja California, México

Variable	Polinomio	Grados de libertad	Wald stat	p
pp	Intercepción	1	46.44763	0.000000
	pp	1	10.01673	0.001551
	pp²	1	6.70153	0.009633
	pp³	1	4.59753	0.032018
Tmax	Intercepción	1	6.185407	0.012881
	Tmax	1	6.013554	0.014196
	Tmax²	1	5.474681	0.019294
Tmin	Intercepción	1	4.540980	0.033093
	Tmin	1	6.327396	0.011889
	Tmin²	1	5.725205	0.016723

4.7. Referencias

Austin MP. The potential contribution of vegetation ecology to biodiversity research. *Ecography* 1999; 22: 465–484.

Bava AJ, Negróni R, Arechavala A, Robles AM, Curzio D, Di Gioia P. Estudio de ocho casos de coccidiodomicosis en un hospital de Buenos Aires. *Rev Iberoam Micol* 1999; 6: 111-113.

Belnap J, Hawkes CV, Firestone MK. Boundaries in Miniature: Two Examples from Soil. *Bioscience* 2003; 53: 739-749.

Bernard, S. M., J. M. Samet, et al. The potential impacts of climate variability and change on air pollution-related health effects in the United States. *Environ Health Perspect* 2001;109 Suppl 2; 199–209.

Bhatnagar A, Bhatnagar M. Microbial diversity in desert ecosystems. *Current Science* 2005; 89: 91-100.

Brekke LD, Miller NL, Bashford KE, Quinn NWT, Dracup JA. Climate change impacts uncertainty for water resources in the San Joaquin River Basin, California. *JAWRA* 2004; 40:149-164.

Cleaveland MK, Stahle DW. Variability of hydrological drought in the Ozark Highlands 1680-1980. In tree rings, environment and humanity, Dean JS, Meko DM, Swetnam TW (Eds). Department of Geosciences, University of Arizona 1996. pp. 43-50.

Climate Change and Health in California. A PIER Research Roadmap. California Energy Commission/Department of Environmental Health Sciences, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health 2005.

Comrie AC. Climate Factors Influencing Coccidioidomycosis Seasonality and Outbreaks. Environ Health Perspect 2005; 113: 688-692.

Comisión Nacional de Áreas Protegidas (CONANP). Programa de manejo Reserva de la Biosfera Alto Golfo de California y Delta del río Colorado 1995.

Comisión Nacional de Áreas Protegidas (CONANP). Dirección del Valle de los Cirios Valle de los Cirios, Tesoro natural de Baja California, Ensenada, B.C. 2002.

Cortés-Calva P, Álvarez-Castañeda ST. Rodent density anomalies in scrub vegetation areas as a response to ENSO 1997-98 in Baja California Sur, Mexico. Geofísica Internacional 2003; 42: 547-551.

Crespo G. Ejemplo de cálculo de Índice de sequía de Palmer para Baja California Norte Colegio de Postgraduados Universidad de Chapingo/Instituto de Recursos Naturales 2003. <http://www.colpos.mx/IRENAT/agm/ejem1/index.htm>

D'Arrigo RD, Jacoby GC. 1991. A 1000 year record winter precipitation for northwestern New Mexico, USA: A reconstruction from tree rings and its relationships to El Niño and the southern oscillation. *Holocene* 1: 95-101.

Deacon JW. *Modern Micology* 3rd edition 1997.

Delgadillo Rodríguez J. Introducción al conocimiento bioclimático, fitogeográfico y fitosociológico del suroeste de Norteamérica (Estados Unidos y Mexico) Tesis de Doctorado, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid España 1995.

Delgadillo Rodríguez J. Florística y ecología del norte de Baja California. Universidad Autónoma de Baja California 1998.

Diaz HF. 1983. Some aspects of mayor dry in wet periods in the contiguous United States, 1895-1981. *J Clim App Metereol* 22: 3-16.

Egeberg RO. Coccidioidomycosis: Its clinical and climatological aspects with remarcs in treatment . *Am J Med Sci* 1954; 227: 268-271.

Egeberg RO, Ely AF *Coccidioides immitis* in the soil of the southern San Joaquin Valley *Am J Med Sci* 1956; 23: 151-154.

Elias Costa M, Negroni R. Obtención de un nuevo antígeno del *C. immitis* y desarrollo de un modelo experimental de enfermedad en ratas Winstar. *Rev Arg Micol* 1995; 17: 3-29.

Emmons CW, Ashburn LL. The isolation of *Haplosporangium parvum* sp. and *C. immitis* in wild rodents. Pub Health Rep 1942; 57: 1715-1727.

Estrada Porrúa M. Cambio climático global: causas y consecuencias Revista de Información y análisis, México 2001; 16: 7-17.

Farfán LM. Regional Observations during the Landfall of Tropical Cyclone Juliette in Baja California, Mexico. Monthly Weather Review 2001; 132: 1575–1589.

Ferreras Chasco C. Biogeografía y edafogeografía, Editorial Sintesis 1999.

Fisher MC, Koenig GL, White TJ, San-Blas G, Negroni R, Gutiérrez-Alvarez I, Wankei B, Taylor JW. Biogeographic range expansion into South America by *Coccidioides immitis* mirrors New World patterns of human migration PNAS 2001; 98: 4558–4562.

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 *Coccidioides immitis*. Mycologia 2002; 94: 73–84.

García E. Modificaciones al sistema de clasificación climática de Köppen (para adaptarlo a la Republica Mexicana). Tercera edición corregida y aumentada 1981.

Green JL, Holmes AJ, Westoby M, Oliver I, Briscoe D, Dangerfield M, Gillings M, Beattie AJ. Spatial scaling of microbial eukaryote diversity. Nature 2004; 432: 747-750.

Grismer LL. Evolutionary biogeography on Mexico's Baja California peninsula: A synthesis of molecules and historical geology. PNAS 2000; 97: 14017–14018.

Grissino Meyer HD. 1996, A 2129 year reconstruction of precipitation for northwestern New Mexico, USA. In tree rings, environment and humanity, Dean JS, Meko DM, Swetman TW (Eds). Department of Geosciences, University of Arizona; 191-204.

Hall ER. The mammals of North America, vol. 2. New York: Wiley & Sons; 1981.

Hall HM, Grinnell J. Life zone indicators in California, proc Calif Acad Sci. 1919; 9: 37-67.

Hawkins LK. Burrows of kangaroo rats are hotspots for desert soil fungi. J Arid Environment 1996; 32: 239–249.

Jaeger EC. The North American Deserts. Stanford University Press 1957. pp 71-76.

Jaeger EC. The California Desert. 4th edition. Stanford University Press 1965.

Karl TR, Kosciely AJ. 1982. Drought in the United States: 1895-1981. J Climatol 2: 313-329.

Kiparsky M, Gleick PH. Climate Change and California Water Resources: A Survey and Summary of the Literature. Pacific Institute for Studies in Development, Environment, and Security 2003.

Kolivras KN, Johnson PS, Comrie AC, Yool SR. Environmental variability and coccidioidomycosis (valley fever). 2001. *Aerobiologia* 17: 31-42.

Kolivras KN, Comrie AC. Modeling valley fever (coccidioidomycosis) incidence on the basis of climate conditions. *Int J Biometereol* 2003; 47: 87-101.

Lighner J. San Diego County Native plants. San Diego Flora 2006 pp XI.

Lima M, Stenseth NC, Jaksic FM. Population dynamics of a South American rodent: seasonal structure interacting with climate, density dependence and predator effects *Proc R Soc Lond B* 2002; 269: 2579–2586.

Louw GN, Seely MK. *Reproduction in desert environments. Physiological principles en Ecology of desert organism.* Longman Group 1982.

Lubarsky R, Plunkett OA. Some ecological studies of the *C. immitis* in soil. En *Therapy of fungus diseases, an international symposium* (TH Sternberg y VD Newcomer ed.) Little Brown, Boston, Mass. U. S. 1955.

Maddy KT, Coccozza J. The probable Geographic distribution of *C. immitis* in México. *Bol OSP PAHO* 1964; 57: 44-54.

Maddy KT. Ecological factors possibly relating to geographic distribution of *Coccidioides immitis* p. 144-157. Proc Symp Coccidioidomycosis. Pub Health Serv Publ No 575. Communicable Disease Center. Ga.

Maddy KT. Observations on *Coccidioides immitis* found growing naturally in soil. Ariz Med 1965; 22: 281-288.

Maddy KT, Crecelius HG. Establishment of *Coccidioides immitis* in negative soil following burial of infected animals and animal tissues. In: Ajello L, editor. Coccidioidomycosis. Papers from the Second Symposium on Coccidioidomycosis. Tuscon (AZ): University of Arizona Press; 1967. pp. 309–312.

Magaña V, Conde C, Sánchez O, Gay C. "Evaluación de escenarios regionales de clima actual y de cambio climático futuro para México", en: *México: una visión hacia el siglo XXI. El cambio climático en México*. Distrito Federal, México, SEMARNAP, UNAM, U.S. Country Studies Program, 1999, pp. 11-17.

Mellink E. El límite sur de la región mediterranea de Baja California, con base en sus tetrapodos endémicos. Acta Zoo Mex 2002; 85: 11-23.

Merriam CH. Life zones and crop zones of United Status. US Dep Agric Div Biol Suvey Bol 1898; 10: 79.

Miranda Reyes F, Reyes Coca S, Espinoza JG, García López J. Climatología de la región noroeste de México (Baja California, Baja California Sur, Sonora y Sinaloa). Parte II .-Temperatura: serie de tiempo del valor mensual y estadísticas del año climatológico. Comunicaciones académicas. Serie oceanografía física. CICESE 1992.

Miranda Reyes JF. Caracterización de zonas climáticas sinópticas en la península de Baja California. Tesis de licenciatura. Facultad de Ciencias Marinas. UABC 1987.

Monteith JL. Evaporation and surface temperature. Quat J Royal Metereol Soc 1976; 107: 1-27.

Palmer WC. 1965. Metereological drought. US Weather Bureau, Research paper No. 45, 58 pp.

Park BJ, Sigel K, Vaz V, Komatsu K, McRill C, Phelan M, Colman T, Comrie AC, Warnock DW, Galgiani JN, Hajjeh RA. An Epidemic of Coccidioidomycosis in Arizona Associated with Climatic Changes, 1998–2001. J Infect Dis 2005; 191: 1981-1987.

Peinado M, Bartolome C, Delgadillo J, Aguado I. pisos de vegetación en la sierra de San Pedro Mártir, Baja California, México. Acta Botánica Mexicana 1994; 29: 1-30.

Peinado M, Delgadillo J, Aguirre JL. Plant associations of El Vizcaino Biosphere Reserve, Baja California Sur, Mexico. The Southwestern Naturalist 2005; 50: 149-159.

Peterson SW, Sigler L. Molecular genetic variation in *Emmonsia crescens* and *Emmonsia parva*, etiologic agents of Adiaspiromycosis, and their phylogenetic

Rivas Martinez S. Bioclimatics belts of west Europe (Relations between bioclimatic and plant ecosystems). Course on Climate and global change, climatology and natural hazards research programme. Commission of European Communities, 4-12 April 1990, Arles (Rhône) France.

Roberts NC. Baja California plant guide. Natural History Publishing Co. La Joya Ca. 1989.

Salinas Zavala CA. Respuesta biótica terrestre a la variabilidad climática en el noroeste de México. Tesis de Doctorado en Ciencias. Oceanología biológica CICESE 2003.

Snizell CS, Bussay A, Azentimrey T. 1998. Drought tendencies in Hungary. *Int J Climatol* 18: 1479-1491.

Sorensen RH. Survival characteristics of diphasic *Coccidioides immitis* exposed to the rigors of a simulated natural environment *Proc. 2nd Coccidioidomycosis symp* University of Arizona Press. Tucson 1967, pp 313-317.

Stahle DW, Cleaveland MK, Hehr JG. 1985. A 450 year drought reconstruction for Arkansas, United States. *Nature* 316: 530-532 .

Stebbins GL. Aridity as a stimulus to plant evolution. *Am Naturalist* 1952; 86: 33-44.

Suryanarayanan TS, Wittlinger S, Faeth SH. Endophytic fungi associated with cacti in Arizona. *Mycological Research* 2005; 109:635-639.

Sutton DB, Harmon NP. Fundamentos de ecología. Editorial Limusa 1995 pp 201-202.

Suryanarayanan TS, Wittlinger S, Faeth SH. Endophytic fungi associated with cacti in Arizona. *Mycological Research* 2005; 109:635-639.

Swatek FE. Ecology of *Coccidioides immitis*. *Mycopathol Mycol App* 1970; 40: 3-12.

Villers Ruiz L, Trejo Vázquez I. "El cambio climático y la vegetación en México", en: *México: una visión hacia el siglo XXI. El cambio climático en México*. SEMARNAP, UNAM, U.S. Country Studies Program, 1999. p. 57-67.

Watson RT, Zinyowera MC, Moss RH. Climate change, 1995: impacts, adaptations, and mitigation of climate change. Scientific - technical analyses. Contribution of working group II to the second assessment report of the Intergovernmental Panel- Cambridge [England]; New York, NY, USA: Cambridge University Press 1996.

Welsh HH. Bioregions: an ecological and evolutionary perspective and a proposal for California. *Calif Fish and Game* 1994; 80: 97-124.

Zender CS, Talamantes J. Climate control in Valley Fever in Kern County California. *J Biometeorol* 2006; 50:174-82.