

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE
SONORA**

*“Prevalencia de reactividad dérmica a coccidioidina en
niños atendidos en el Hospital Infantil del Estado de
Sonora, 2006- 2007.”*

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. MARIA JOSE RAZO PADILLA

MARZO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA



*“Prevalencia de reactividad dérmica a coccidioidina en niños
atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, 2006-
2007.”*



TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. MARIA JOSE RAZO PADILLA

DR. RICARDO FRANCO HERNÁNDEZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION HIES

DR. FILIBERTO PÉREZ DUARTE
DIRECTOR GENERAL DEL HIES – HIMES

DR. RAMIRO GARCÍA ÁLVAREZ
PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO

ASESORES:

DR. GERARDO ÁLVAREZ HERNÁNDEZ
JEFE SERVICIO EPIDEMIOLOGIA HIES

DR. MANUEL ALBERTO CANO RANGEL
JEFE SERVICIO INFECTOLOGIA HIES

DR. MIGUEL ÁNGEL MARTÍNEZ MEDINA
MÉDICO ADSCRITO HIES

Agradecimientos

A Dios, por darme vida, salud, una familia y la oportunidad de vivir esto.

A mi madre quien es el ejemplo más grande a seguir en mi camino, otorgándome siempre la comprensión, el amor infinito e incondicional en todos los momentos de mi vida.

A mi padre, que aunque lejos, con su amor y cariño, me brindo una hermosa familia y mil momentos felices.

A mis hermanos por poder entender nuestras circunstancias difíciles y aun así poder otorgarnos el amor y la comprensión a pesar de la distancia y el tiempo

A mis compañeros de residencia y a el personal de enfermería, a todos mil gracias por el apoyo y la compañía brindada.

A mis amigas Marce y Olga quienes me ha apoyado en el ámbito profesional, y en el sentimental, gracias por estar siempre conmigo, saben que nunca las olvidaré.

A esa persona tan querida y especial que siempre me animo a esto que hoy soy, Dr. Castro, jamás podré pagar todo lo que ha hecho y aún sigue haciendo por mí.

A mis maestros el Dr. Álvarez, el Dr. Martínez Medina, Dr. Cano, Dra. Acosta, Dr. Martínez Vázquez, Dra. Durazo, Dra. García, Dr. Franco y muchos más quienes han compartido sus conocimientos y han otorgado su apoyo constante en mí formación médica.

A mi Hospital Infantil y a sus niños, por permitirme lograr esta meta, gracias.

La inteligencia consiste no solo en el conocimiento, si no también en la destreza de aplicar los conocimientos en la práctica.

Aristóteles

RESUMEN

La coccidioidomicosis, o fiebre del Valle, es una micosis sistémica causada por la inhalación de artrosporas de *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*, Ambos hongos dimórficos son endémicos en los desiertos del suroeste de Estados Unidos, del Norte de México y otras regiones de Centro y Sudamérica.¹ Se estima que alrededor de 100,000 infecciones ocurren anualmente en los Estados Unidos,² aunque hasta 60% de los individuos infectados no presenta sintomatología, por tanto diversos estudios de investigación se han dirigido a la detección temprana de la infección mediante encuestas de reacción cutánea.

Durante el período 2006-2007, 244 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. La edad de prevalencia para intradermoreacción positiva a coccidioidina fue de 9.3 años, con ligero predominio del sexo masculino (n=37). La prevalencia fue del 26.6%. Con cierto predominio por la zona norte de la ciudad de Hermosillo. Los factores asociados a presentar una intradermoreacción positiva fue el vivir cerca de factores contaminantes así mismo vivir en domicilios con calles sin pavimentar o con menos de 3 meses de haber sido pavimentada. Las complicaciones posterior a la administración de la coccidioidina se manifestarán con dolor (n=5) y comezón en 11 pacientes.

Lo que proponemos es realizar nuevos estudios de base poblacional, incluyendo a poblaciones de distintos estratos sociales y a distintos centro recolectores de datos e identificar las áreas urbanas de alto riesgo.

INDICE

	Págs
I.- Introducción.....	1
II.- Marco Teórico.....	2
III.- Objetivos.....	9
IV.- Justificación.....	9
V.- Material y Métodos.....	10
V.1 Generalidades.....	10
V.2 Sitio del estudio.....	12
V.3 Sujetos de estudio.....	12
V.4 Fuentes de datos.....	12
V.5 Tamaño de muestra.....	13
VI.- Resultados.....	14
VII.- Discusión.....	21
VIII.- Conclusiones.....	25
IX.- Bibliografía.....	27
X.- Anexos.....	29

I. Introducción

La coccidioidomicosis, o fiebre del Valle, es una micosis sistémica causada por la inhalación de artrosporas de *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*. Ambos hongos dimórficos son endémicos en los desiertos del suroeste de Estados Unidos, del Norte de México y otras regiones de Centro y Sudamérica.¹ Se estima que alrededor de 100,000 infecciones ocurren anualmente en los Estados Unidos,² aunque hasta 60% de los individuos infectados no presenta sintomatología, otra proporción importante sólo expresa sintomatología inespecífica que semeja cuadros gripales benignos, y únicamente un porcentaje muy pequeño (1%) experimenta manifestaciones severas de la enfermedad, e incluso la muerte, debido a diseminación del agente infeccioso a otras partes del cuerpo³.

Las personas en mayor riesgo de adquirir la infección son los pacientes con inmunocompromiso, mujeres embarazadas, los niños en edad preescolar y escolar, los diabéticos, los hombres más que las mujeres, los ancianos, trabajadores agrícolas y de la construcción, así como algunos grupos étnicos de afroamericanos, asiáticos e hispanos.² Condiciones ambientales tienen gran influencia en la incidencia de la enfermedad. Algunos factores que han sido vinculados con el crecimiento del agente son el grado de humedad ambiental y la temperatura cálida del suelo de las regiones desérticas en donde se encuentra. Además, la dispersión de las esporas está relacionada con la erosión de suelos secos, secúas y con la fuerza de los vientos.^{2,5}

Debido a la elevada proporción de individuos asintomáticos, diversos estudios de investigación se han dirigido a la detección temprana de la infección mediante encuestas de cutáneas con coccidioidina o esferulina. Las dificultades metodológicas de esta detección mediante pruebas de reactividad cutánea están bien documentadas. La reactividad al test de coccidioidina depende grandemente de la severidad y cronicidad de

la infección. Aproximadamente 70% de los pacientes que tienen un sitio extrapulmonar de la infección reaccionan positivamente a títulos 1:100 de coccidioidina, mientras que únicamente 30% de los individuos con ataque multisistémico son positivos a la prueba.⁶

En el caso de los niños, la variabilidad de la respuesta es aún más evidente. Por ejemplo, un estudio realizado en escolares del estado de California en 1939 daba cuenta de tasas de reactividad de 55% para niños que asistían a la primaria, y de 68% para adolescentes de preparatoria. Sin embargo, dicha prevalencia disminuyó a 8% y 24% respectivamente, en un estudio posterior efectuado 25 años después en el mismo condado donde se llevó a cabo el primero.⁷ En México, una investigación⁸ relativamente reciente efectuada en Torreón, Coahuila encontró una prevalencia de 40.2% en 1653 sujetos de todas las edades, pero de sólo 0.5% en escolares entre los 8 y los 18 años de edad, la prevalencia más baja del estudio. Otro más efectuado en el mismo estado de la república mexicana, reportó positividad en 93% de 668 individuos estudiados, una prevalencia mucho mayor que la reportada previamente, aunque esta investigación no incluyó niños.⁹

No obstante que el estado de Sonora está ubicado en la zona endémica de la enfermedad, y que los niños constituyen un grupo de alto riesgo para la adquisición de la infección, no tenemos conocimiento a la fecha, de estudios previos que hayan evaluado la seroprevalencia del evento, ni los potenciales factores de riesgo asociados a ello. Por tal motivo, esta propuesta está dirigida a identificar la reactividad cutánea a la prueba de coccidioidina en una población pediátrica cautiva que acude a solicitar atención médica al Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el año 2006-2007.

II. Antecedentes y significancia en salud pública

II.1 Características biológicas de *Coccidioides immitis* y fisiopatología de la infección

Coccidioides immitis es un hongo dimórfico que tiene una fase saprofita ambiental. En esta fase los micelios del hongo crecen en el suelo de áreas endémicas, formando ramas de las cuales los conidios (esporas) maduran. Estos son llamados artroconidios, que poseen la característica de ser muy estables y convertirse en fácilmente transmisibles por vía aérea. Después de su inhalación, los artroconidios se transforman en estructuras esféricas multinucleadas (esférulas). Estas estructuras comienzan una fase de división interna produciendo cientos de endosporas uninucleares, que de permanecer en los tejidos, cada una de ellas forma nuevas esférulas.^{2,6}

No son necesarias grandes cantidades de artroconidias para producir la infección. Dado que son de tamaño muy pequeño (<10 µm) salvan con facilidad la primera línea de defensa del tracto respiratorio y alcanzan los bronquios terminales. La respuesta inmunitaria inicial del huésped está dirigida a la artroconidia y es mediada por leucocitos polimorfonucleares. Dentro de las primeras 72 horas post-infección la artroconidia cambia a esférula, entonces la respuesta celular es mediada por infiltración mononuclear, la cual persiste a lo largo de la infección y en el eventual sitio de un granuloma. La subsecuente liberación de endosporas produce una respuesta transitoria de polimorfonucleares.²

La respuesta inmunitaria inicial es importante para determinar la evolución y severidad de la infección. Se sabe que una respuesta celular de tipo TH-1 está asociada a control de la infección. Asimismo, la citoquina TH-1 y el interferón-γ han sido asociados con una inmunidad protectora. Por otro lado, una respuesta tipo TH-2 con elevados niveles de anticuerpos e IgE han sido identificados en agravamiento y diseminación de la infección. Sin embargo, no son claros los mecanismos por los cuales

C. immitis se torna virulento. Es posible que algunos productos de la endospora como la ureasa y proteinasas séricas tengan un papel determinante en esto. También proteasas pueden ayudar a la digestión de anticuerpos y otras opsoninas. En el caso particular de la diseminación y destrucción del parénquima pulmonar, la acción de una enzima elastasa puede dañar a la matriz intersticial de tejido conectivo. Este proceso per se, lleva a incrementar la inflamación celular y agravar la destrucción parenquimatosa en los pulmones.^{2, 10}

II.2 Aspectos clínicos y epidemiológicos

Hasta 60% de las personas infectadas con *C. immitis* no desarrollan ninguna manifestación clínica, o tienen un cuadro indistinguible de una infección respiratoria leve. Es en este grupo de gente donde la positividad a la prueba de coccidioidina es altamente orientadora para establecer el diagnóstico. Una proporción muy baja de pacientes desarrollan síntomas entre una y tres semanas posteriores a la infección. La presentación usual se caracteriza por manifestaciones respiratorias que se acompañan de síntomas sistémicos como fiebre, sudoración, anorexia, debilidad, artralgias, tos productiva, y dolor torácico.¹⁰

Los hallazgos radiológicos de la infección pulmonar pueden incluir derrame pleural, infiltrado parahiliar y adenopatía hiliar. La resolución de este cuadro puede ocurrir sin medicación específica, aunque la enfermedad puede durar varias semanas. Cerca de 5% de estos pacientes tienen nódulos o cavidades de paredes delgadas en sus pulmones, que no provocan síntomas. En áreas endémicas como la nuestra, es posible que se identifique a la infección cuando se resecan quirúrgicamente nódulos que se sospechaban como tumores malignos. En ocasiones, la infección pulmonar puede progresar a neumonía e infección crónica pulmonar que no se resuelve fácilmente.^{4, 10} Es posible que algunas de las manifestaciones clínicas de la coccidioidomicosis sean muy

similares a las de otras enfermedades como la melioidosis, peniciliosis marneffeï, y muy especialmente, con tuberculosis.¹¹

En los niños, las manifestaciones clínicas no son tan fáciles de identificar, y pueden incluir pérdida de peso, tos, fiebre, eritema nodoso y otras lesiones cutáneas como pápulas, úlceras, nódulos verrugosos, urticaria y rash máculo popular. Manifestaciones extrapulmonares en este grupo de edad incluyen artritis inflamatoria juvenil y hepatoesplenomegalia, y algunas otras menos frecuentes como la endocarditis fúngica. Por otro lado, debe tomarse en cuenta que el tiempo prolongado que puede tener la infección dificulta aún más el diagnóstico clínico.¹²⁻¹⁴

Uno de cada 200 pacientes infectados con *C. immitis* pueden presentar datos de enfermedad sintomática extrapulmonar. Tales manifestaciones suelen ocurrir aproximadamente un año después de la infección inicial, especialmente en hombres, mujeres embarazadas y pacientes con enfermedades inmunosupresoras concomitantes. Los sitios comunes de diseminación extrapulmonar incluyen las meninges, huesos y articulaciones, piel y tejidos blandos. Otros sitios de diseminación hematógica, pero sin serias consecuencias clínicas, son los ojos y el aparato genitourinario.^{10, 15}

El principal motivo para no diagnosticar *C. immitis* es que no se piense en él. Además de los datos clínicos y epidemiológicos, el cultivo y tests serológicos de los anticuerpos contra el hongo, son las pruebas diagnósticas más importantes. El aislamiento de *C. immitis* en especímenes clínicos establece el diagnóstico definitivo. También pueden identificarse las esférulas del hongo en examen directo de esputo, aunque este método es menos sensible que el cultivo. Es importante enfatizar que un cultivo negativo para *C. immitis* no excluye la posibilidad de la infección.^{10, 16}

Las pruebas de reactividad dérmica a antígenos coccidioidales son rápidamente positivas después del contacto con *C. immitis* en prácticamente todas las infecciones

primarias que desarrollan síntomas, y las reacciones cruzadas con otras infecciones son muy raras. Estas pruebas con coccidioidina no interfieren con las serológicas para la determinación de anticuerpos IgM e IgG, pero su rol diagnóstico es muy limitado, particularmente por el estado anérgico con el que puede cursar el paciente y porque una prueba positiva solo es indicativa de una infección previa de duración indeterminada.¹⁰ La utilidad mas destacable de las pruebas con coccidioidina se centra en su apoyo para la detección temprana de infecciones y la evaluación del curso de la enfermedad.¹⁷

Al respecto de lo anterior, diremos que existen discrepancias considerables entre las proyecciones acerca del número de infecciones por el hongo y el número real de eventos de enfermedad que son registrados por los servicios de salud. Por ejemplo, Dodge¹⁸ proponía que basados en las tasas de seroprevalencia y el tamaño de la población del sur de Arizona, la enfermedad debía desarrollarse en aproximadamente 30,000 individuos. Esto supondría que la enfermedad sería una de las principales causas de morbilidad en la región; sin embargo, el Departamento de Salud de Arizona reportó durante el periodo 1998-2001 un número promedio anual de dos mil casos.¹⁵

En México no existe un registro sistemático de casos de la enfermedad por lo que se desconoce la incidencia y prevalencia reales del evento. Sin embargo, un hospital en Torreón, Coahuila reportó 10 casos anuales durante un periodo de 5 años⁸, mientras una revisión clínica de 10 años en Nuevo León encontró en promedio, 15 casos por año.²⁰ En Sonora, Cano y col. identificaron 13 casos de coccidioidomicosis diseminada a ganglios linfáticos en niños de entre 3 y 13 años que se atendieron en el Hospital Infantil del Estado de Sonora entre 1983 y 2004.¹² Se reconocen, además como zonas endémicas del padecimiento regiones desérticas y semi-desérticas de los estados de Baja California y Tamaulipas.²¹⁻²²

II.3 Factores ambientales

Por otra parte, la relación que existe entre factores ambientales y la incidencia de la enfermedad ha sido ya investigada. Se sabe por ejemplo, que *C. immitis* prospera en los suelos durante los periodos de humedad ambiental que duran varias semanas. Las infecciones suelen ocurrir en temporadas secas, cuando el polvo del suelo es más móvil. Ambos hechos están interrelacionados, ya que la incidencia se incrementa considerablemente después de una intensa temporada de humedad que sigue a una sequía prolongada.⁵ Esto se debe a que el hongo, en su fase saprofita tolera muy bien el calor y el ambiente seco que existe las capas superficiales del suelo, de donde obtiene sus nutrientes de la materia orgánica en descomposición o muerta. Durante periodos de humedad, una temperatura más apropiada, y mejores condiciones en la textura del suelo, permiten el desarrollo de hifas que eventualmente se convertirán en la artroconidia y las endosporas finales, Por tal razón, *C. immitis* “florece” durante periodos de humedad ambiental que siguen a sequías prolongadas.^{1,3,5}

En tales condiciones ambientales, brotes de la enfermedad han sido documentados durante eventos que favorecen su crecimiento y desarrollo y facilitan la dispersión como terremotos, tormentas de polvo, excavaciones arqueológicas, y actividades de la construcción. Este último reportado en visitantes de Pennsylvania que estuvieron en Hermosillo.²³⁻²⁵

II.4 Implicaciones en salud pública

Las implicaciones del subregistro y desconocimiento del comportamiento epidemiológico de las infecciones por *Coccidioides* no sólo son de carácter clínico (dificultades diagnósticas y retraso terapéutico), sino también de salud pública, pues es muy posible que ante la subestimación del evento no se cuenten con programas de prevención o control, y no se asignen recursos financieros, o estos sean insuficientes, para su abordaje sanitario. En aquellas regiones endémicas como la nuestra, en donde

no haya una actualización constante de los datos epidemiológicos acerca de la incidencia y prevalencia de la enfermedad, las encuestas sistemáticas de la reactividad cutánea a la coccidioidina constituyen una estrategia esencial para identificar la magnitud del problema, así como iniciar y/o reforzar las actividades clínicas, terapéuticas, y de salud pública necesarias para atender la enfermedad.

Este proyecto pretende contribuir a un mejor entendimiento del problema en una región considerada como endémica. El propósito de dirigirlo a niños que acuden al Hospital Infantil del Estado de Sonora, cumple con dos metas esenciales: centrarlo en una población que es considerada como altamente susceptible a la infección, y estimar la prevalencia del evento en una población que no ha sido investigada prioritariamente en nuestro país. Efectivamente, los estudios de reactividad a coccidioidina recientemente publicados al respecto en México han dirigido sus esfuerzos a otros grupos poblacionales como los adultos y diabéticos.^{8-9, 17}

III. Objetivos

a) Objetivo General

Determinar la prevalencia de reactividad cutánea a coccidioidina en una muestra sistemática de niños y adolescentes de entre 1 y 19 años de edad, que acudan al Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES), entre el periodo Agosto 2006 – Diciembre 2007.

b) Objetivos Específicos

1. Estimar la prevalencia de positividad cutánea a la prueba de coccidioidina en un grupo de niños y adolescentes que reciban atención médica en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el periodo Agosto 2006 - Diciembre 2007.
2. Caracterizar a los sujetos investigados de acuerdo a las variables epidemiológicas básicas de tiempo, lugar y persona
3. Identificar factores asociados al riesgo de positividad cutánea a coccidioidina en la muestra de sujetos seleccionados
4. Generar recomendaciones para los tomadores de decisión acerca de la magnitud y factores relacionados al problema

IV. Justificación

A pesar de la utilidad de la intradermorreacción (IDR) al antígeno del *C. immitis*, ya demostrada durante décadas, no hay evidencias recientes de su uso poblacional para estimar la prevalencia de sujetos infectados en Sonora. El antígeno de *C. immitis*, o coccidioidina, es preparado de productos de la lisis de la fase micelial (saprofito) del hongo, por lo que la posibilidad de reacciones adversas, patrones de reactividad cruzada o desarrollo de la enfermedad, es francamente rara.²⁶

La población pediátrica es altamente susceptible a la infección por el hongo, y estudios previos realizados en otras áreas endémicas de los Estados Unidos han identificado prevalencias tan altas como de 55% en escolares de primaria y de 68% de

adolescentes asistiendo a la preparatoria. No obstante lo anterior, no hay evidencia reciente de estudios efectuados en esta región, que es considerada como endémica.⁷ El presente proyecto contribuirá a mejorar el entendimiento del problema y dimensionar su magnitud y posibles factores asociados usando AGEB como la unidad de análisis, lo que puede ser muy útil para el personal médico y otro personal de salud que está en contacto con niños, así como tomadores de decisión, responsables de programas dirigidos a la salud infantil e investigadores interesados en el tema.

V. Métodos

V.1 Generalidades

Este proyecto estimó la prevalencia de positividad de la IDR a la coccidioidina, y su relación con factores ambientales y sociodemográficos, en una población pediátrica sin seguridad social que reside en un área endémica de la infección. El estudio involucró tres componentes interrelacionados.

Primero, se estimó la proporción de sujetos con IDR positiva al antígeno del hongo. La muestra de individuos encuestados fue obtenida de población pediátrica del grupo de edad entre 1 y 19 años, que acudió a solicitar atención médica al HIES durante el periodo de Agosto del 2006 a Diciembre del 2007. El marco muestral fue obtenido de las proyecciones de población y la cobertura nominal proyectada por la Secretaría de Salud Pública del Estado de Sonora.²⁷ Para la selección de los sujetos se usó un muestreo aleatorio sistemático, con estratificación proporcional de acuerdo a los distintos grupos etáreos de interés. A cada sujeto seleccionado, un médico residente de pediatría especialmente adiestrado para ello, le aplicó previo consentimiento informado y signado de los padres o tutores, 0.1 ml de una dilución 1:100 de coccidioidina de la fase micelial estandarizada (Laboratorios BIRMEX ®) en el tercio medio de la cara anterior del antebrazo derecho. Se realizó la lectura de la IDR a las 72 horas posteriores a su aplicación y se consideró positiva cuando apareció una induración ≥ 5 mm en el sitio de la inyección.

Segundo, de manera paralela a la aplicación de la dilución de coccidioidina, el mismo médico le aplicó un cuestionario estandarizado que exploró variables sociodemográficas como la edad y sexo del sujeto investigado, sitio y tiempo de residencia, escolaridad del menor y sus padres, ocupación de sus padres, ingreso familiar, y tipo de seguridad social. También investigó condiciones de la vivienda,

servicios sanitarios intradomiciliarios, pavimentación de las calles aledañas a su domicilio, y cercanía de fuentes productoras y/o favorecedoras de polvo. Finalmente, exploró status vacunal antituberculoso, peso y talla del sujeto, datos clínicos presentes al momento de la aplicación de la coccidioidina, y los resultados de la lectura de la IDR. Esta información permitió la caracterización epidemiológica y la evaluación del exceso de riesgo de los sujetos expuestos.

Tercero, el proyecto también determinó la distribución espacial de los sujetos con IDR positiva. Se estimaron tasas de positividad a nivel de los AGEB urbanos de Hermosillo. Los casos se georreferenciaron al nivel de AGEB y se usó el índice de marginación desarrollado por uno de los investigadores principales ²⁸ para explorar su potencial asociación con medidas agregadas de estatus socioeconómico.

V.2 Sitio de estudio

El proyecto se enfocó primariamente al área urbana de la ciudad de Hermosillo, la capital del Estado de Sonora. Nos enfocamos a esta ciudad toda vez que aquí se encuentra ubicado el Hospital Infantil del Estado de Sonora, en donde se atiende prioritariamente a población pediátrica sin seguridad social. Hermosillo se encuentra ubicado dentro de la región endémica del padecimiento; es predominantemente una ciudad de carácter urbano con una población estimada de 662,924 habitantes.²⁷ De acuerdo al Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), poco más del 51% de individuos tiene 19 años de edad y menos. Del total de población, 36.1% no cuenta con servicios de seguridad social y es responsabilidad de las unidades de salud de la Secretaría de Salud Pública. Hermosillo está ubicado en una zona de climas áridos y semi-áridos, con suelo de alto contenido de sales, pH alcalino y vegetación predominante de mezquites y cactáceos. No obstante lo anterior, también se incluyeron

sujetos que residían en otras localidades del estado, esto con el propósito de comparación.

V.3 Sujetos del estudio

El estudio propuesto incluyó niños y adolescentes de entre 1 y 19 años de edad que acudieron a solicitar atención médica al Hospital Infantil del Estado de Sonora. Se trata en general de una población sin derechohabencia a instituciones gubernamentales del sistema de salud mexicano. Aunque la fuente de información básica fue primaria, no se usó ningún identificador personal que atentara contra la confidencialidad de los individuos. La información que se utilizó para la georreferenciación de casos no contuvo ningún identificador personal y sólo información a nivel de AGEB fue empleada.

Para que un sujeto fuera seleccionado como participante del estudio debía invariablemente contar con el consentimiento informado y signado por el familiar responsable del menor, aún en los casos de adolescentes. Se informó de la naturaleza del cuestionario, los potenciales riesgos y beneficios de la aplicación de la coccidioidina, el seguimiento clínico y epidemiológico en caso de resultar positiva la IDR, y su derecho a no contestar cualquier pregunta del cuestionario y/o detener la entrevista en el momento en que el familiar lo considere conveniente, sin detrimento alguno de la atención a que tiene derecho en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Los criterios de inclusión de los participantes incluyeron: (a) contar con el consentimiento informado y signado por los familiares responsables; (b) residir por lo menos 6 meses antes del momento de la entrevista en a ciudad de Hermosillo; (c) contar entre 1 y 19 años de edad al momento del estudio (d) no padecer o haber padecido alguna de las siguientes patologías: antecedentes de infección viral (ejem. varicela, sarampión). Los criterios de exclusión fueron los siguientes: (a)

inmunodeficiencia conocida (b) enfermedades renales (c) hepatopatías (c) estar en algún tratamiento inmunosupresor.

VI. Resultados

La prevalencia global de positividad a la IDR de coccidioidina en este estudio fue de 26.6% (65/244). De los sujetos positivos, 37 (56.9%) correspondieron a varones, lo que no representó ninguna diferencia significativa respecto de las mujeres. Al comparar la edad promedio (6.5 años) de los sujetos negativos con los reactores cutáneos positivos (9.3 años) se observaron diferencias que fueron significativas. Por lo que respecta a la distribución por grupo de edad de los sujetos con IDR positiva, se observó que el mayor número ellos (32/65) correspondió a individuos entre los 10 y 18 años. En cuanto al peso corporal promedio se observó una diferencia significativa en los individuos positivos (37.4 Kg.) contra el negativo (27.6 Kg.), igual sucedió con la talla en donde se observó una diferencia significativa de 20 cm entre los IDR positivos y los negativos.

Por otro lado, casi la mitad (47.7%) de los individuos IDR positivos, residía en el área urbana de Hermosillo, con un discreto predominio en el Norte de la ciudad. Caborca y Cajeme concentraron 20% de los sujetos con IDR positiva, pero otros municipios también registraron al menos un caso.

Por lo que respecta a otras variables sociodemográficas, se observó que el 52.3% de los niños con IDR positiva no contaban con seguridad social al momento del estudio lo que no fue diferente de los individuos con prueba negativa, asimismo dos tercios de los sujetos que tuvieron reacción positiva tenían madres dedicadas al hogar y 53.8% de los padres o tutores manifestaron contar con un empleo formal, aunque casi dos tercios (61.5%) de ellos ganaban menos de 2 salarios mínimos al mes. En la tabla 1 se despliegan los datos sociodemográficos de los sujetos positivos y negativos, para su consulta.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes estudiados. HIES, 2006-2007

Variable	Serorreactividad		valor de p
	Positivos n (%)	Negativos n (%)	
Prevalencia	65 (26.63)	179 (73.36)	
Global	65 (100)	179 (100)	
Sexo			
Masculino	37 (56.9)	92 (51.4)	NS
Femenino	28 (43.1)	87 (48.6)	NS
Edad			
1-4 años	13(20.0)	75(41.8)	<.05
5-9 años	20(30.0)	54(30.2)	NS
10-18 años	32(49.2)	50(28.0)	<.05
Municipio de residencia			
Hermosillo	31 (47.7)	155 (86.6)	<.05
Caborca	7 (10.8)	0 (0)	<.05
Cajeme	7 (10.8)	0 (0)	<.05
Guaymas	3 (4.6)	0 (0)	<.05
Álamos	3 (4.6)	0 (0)	<.05
San Pedro de la Cueva	0 (0)	5 (2.8)	—
Nogales	0 (0)	3 (1.7)	—
Navojoa	0 (0)	3 (1.7)	—
Villa Pesqueira	0 (0)	3 (1.7)	—
Otros	14 (21.5)	10 (5.5)	<.05
Derechohabiencia			
Ninguna	34 (52.3)	80 (44.7)	<.05
Seguro Popular	28 (43.1)	86 (48.0)	NS
IMSS	3 (4.6)	11 (6.2)	NS
Otras	0 (0)	2 (1.1)	NS
Empleo materno			
Hogar	44 (67.7)	128 (71.5)	NS
Empleada	20 (30.8)	48 (26.8)	NS
Jornalera	1 (1.5)	3 (1.7)	NS
Empleo paterno			
Empleado	35 (53.8)	133 (74.4)	NS
Obrero	12 (18.5)	21 (11.7)	<.05
Jornalero	14 (21.5)	18 (10.0)	>.05
Empleo informal	4 (6.2)	7 (3.9)	NS
Ingreso mensual familiar			
Menos de un salario mínimo	5 (7.7)	7 (3.9)	<.05
1 a 2 salarios mínimos	35 (53.8)	107 (59.8)	NS
3 a 5 salarios mínimos	24 (37.0)	59 (33.0)	NS
Más de 5 salarios mínimos	1 (1.5)	6 (3.3)	NS
Biomédicas	Media (DS)	Media (DS)	
Edad	9.3 (4.5)	6.5 (4.7)	<.05
Peso en kg	37.4 (19.9)	27.6 (17.9)	<.05
Talla en mt	1.37 (0.25)	1.17 (0.31)	<.05
IMC	19.0 (4.8)	18.4 (5.2)	NS

NS = no significativo a un nivel de confianza del 95%. Prueba de T para diferencia de proporciones

En cuanto al análisis de las características de la vivienda, se observó que 40% los individuos IDR (+), vivían en domicilios sin calles pavimentadas y otra proporción

similar manifestó que aun cuando sus calles estaban pavimentadas, éstas tenían menos de 3 meses de estarlo. Estas diferencias fueron significativas, aunque deben ser cuidadosamente evaluadas debido al limitado tamaño de nuestra muestra. Otra variable de importancia fue el hecho de vivir cerca de fuentes potencialmente contaminantes (p.e. cerca de ladrilleras, campos deportivos con grandes extensiones sin construir, edificios abandonados), pues 81.5% de los individuos con IDR (+) manifestaron vivir cerca de ellas, como se apreciará en la tabla 2.

Tabla 2. Características de las viviendas en sujetos con intradermorreacción positiva a coccidi

Variable	n (%)	IC95%
Global	65 (100.0)	
Paredes construidas con material precario		
Si	13(20.0)	(0.06, 0.33)
No	52(80.0)	
Techo de material precario		
Si	17 (26.2)	(0.05, 0.35)
No	48 (73.8)	
Suelo		
Tierra u otro material precario	9 (13.8)	(0.08, 0.32)
Cemento o mosaico	56 (86.2)	
La calle de su casa está pavimentada		
No	39(60.0)	(0.03, 0.37)
Si	26(40.0)	
Tiempo de pavimentación		
Menos de 3 meses	39(60.0)	(0.03, 0.37)
Más de 3 meses	26(40.0)	
Cuenta con agua potable intradomiciliario		
No	7(10.7)	(0.09, 0.30)
Si	58(89.2)	
Cuenta con luz electrica		
No	5 (7.6)	(0.09, 0.31)
Si	60(92.3)	
Tiene drenaje intradomiciliario		
No	25 (38.4)	(0.03, 0.37)
Si	40 (61.5)	
Baño intradomiciliario		
No	27(41.5)	(0.03, 0.37)
Si	38(58.4)	
Vive cerca de fuente de contaminación:		
Si	53 (81.5)	(0.06, 0.33)
No	12 (18.5)	

La sintomatología que refirieron los sujetos que resultaron positivos a la IDR antes de la aplicación del biológico incluyeron fiebre (80%), tos (12.3%) y cefalea (7.6%). Por lo que respecta a la frecuencia de las reacciones locales posteriores (72 horas) a la aplicación de la coccidioidina, se observó que 11 individuos (16.6%)

presentaron prurito, únicamente cinco (7.7%) tuvieron dolor local y coloración violácea en el sitio de la aplicación sólo se presentó en 2 pacientes. Tabla 3.

Tabla 3. Características de síntomas y signos previos a la aplicación de IDR coccidioidina y de complicaciones posterior a su aplicación

Variable	INTRADERMORREACTORES		valor de p
	Positivos n (%)	Negativos n(%)	
Global	65 (26.6)	179 (73.4)	
Coriza			
Si	0(0.0)	1(0.5)	<0.5
No	0(0.0)	178(99.4)	
Fiebre			
No	52 (80.0)	126 (70.3)	
Tos			
Si	8 (12.3)	66 (36.9)	<0.05
No	57 (97.6)	113 (63.1)	
Cefalea			
Si	5(7.6)	10(5.5)	<0.05
No	60(92.3)	169(94.4)	
Mialgias			
No	63(96.9)	165(92.1)	
Complicaciones			
Dolor			
Si	5(7.6)	5 (2.7)	<0.05
No	60(92.3)	174(97.2)	
Comezón			
Si	11 (16.9)	11 (6.1)	<0.05
No	54(83.0)	168(93.8)	
Coloración violácea			
Si	2 (3.0)	2 (1.1)	<0.05
No	63(96.9)	177(98.8)	

Por otro lado, en el análisis bivariado para examinar la potencial asociación entre las características de la vivienda y la reactividad positiva a la coccidioidina, no se observó ninguna asociación estadísticamente significativa. Sin embargo, el hecho de residir fuera de Hermosillo mostró un exceso de riesgo de tener seroreactividad positiva siete veces mayor al riesgo de los sujetos que residían en la ciudad de Hermosillo, este exceso fue estadísticamente significativo [IC95% (3.7, 13.6)]. Igual sucedió con el hecho de no contar con drenaje intradomiciliario [RM 2.1, IC95% (1.4-3.8)]. Una variable de interés fue la de vivir cerca (no más de 100 mts. de distancia) de factores contaminantes que mostró valores limítrofes [RM1.95, IC95% [0.97-3.95] y

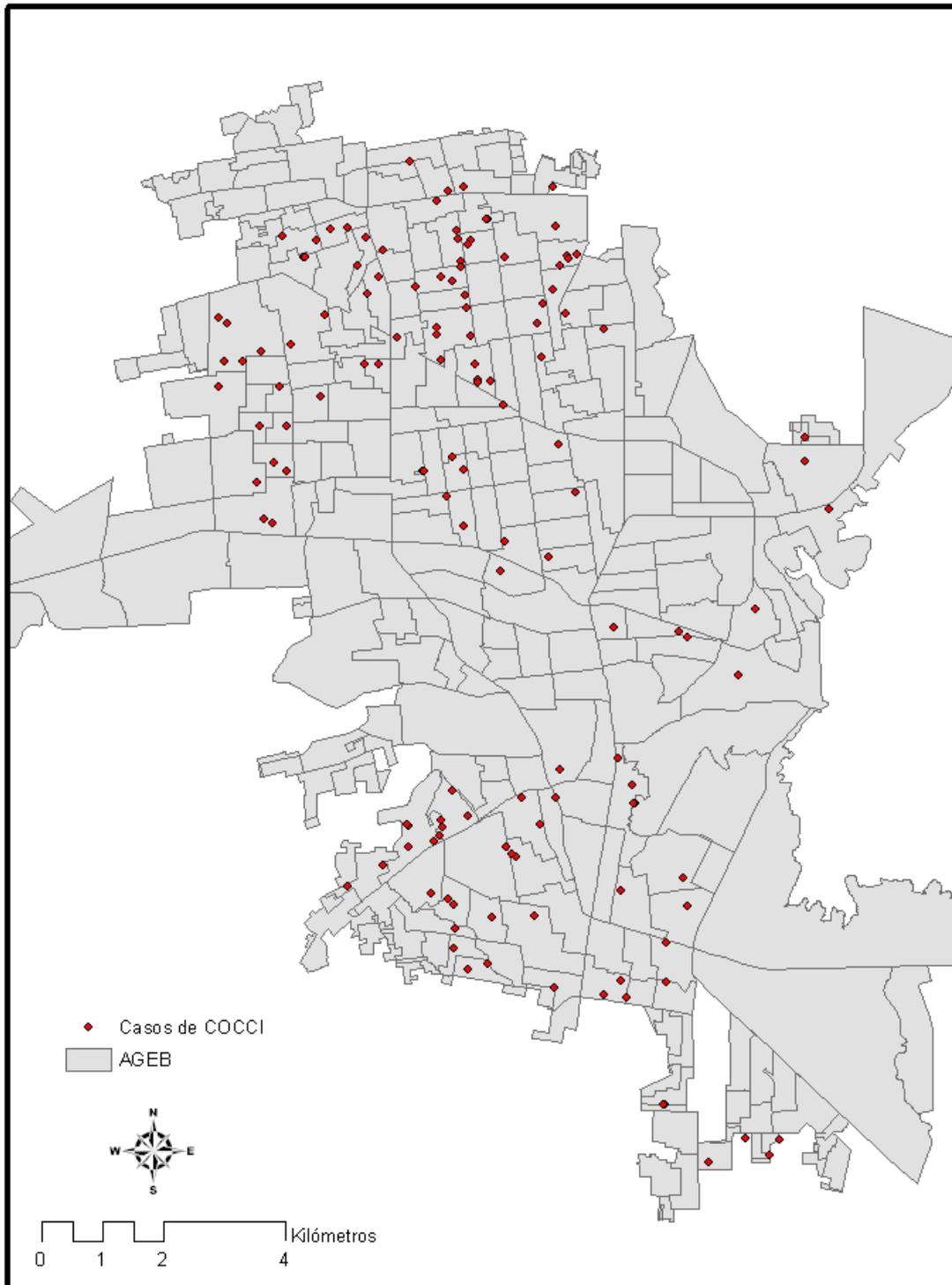
debe ser cuidadosamente evaluada en futuras investigaciones. El resto de variables analizadas pueden ser observadas en la tabla 4.

Tabla 4. Análisis bivariado de IDR a coccidioidina en HIES 2006-2007

Variable	RM	X2	IC95%
Municipio (1=Fóraneo)	7.08	39.82	(3.69, 13.56)
Drenaje (1=Sin servicio)	2.1	5.84	(1.14, 3.86)
Vive cerca fuentes contaminantes (1= Sí)	1.95	3.60	(0.97, 3.95)
Sexo (1=Masculino)	1.25	0.58	(0.70, 2.21)
Derechohabencia (1=Sin derechohabencia)	1.36	1.11	(0.77, 2.39)
Empleo materno (1=Sin empleo)	0.83	0.33	(0.45, 1.54)
Empleo paterno (1= Sin empleo)	1.61	0.55	(0.45, 5.6)
Ingreso mensual (1=2 salarios mínimos o mer)	0.91	0.09	(0.5, 1.63)
Paredes (1=precarias)	1.24	0.34	(0.60, 2.55)
Techo (1= Precarios)	1.23	0.38	(0.63, 2.37)
Suelo (1= Precario)	1.63	1.24	(0.68, 3.91)
Pavimento (1=Sin pavaimentar)	1.26	0.65	(0.71, 2.25)
Tiempo pavimentación (1= menos de 3 meses)	1.23	0.53	(0.69, 2.20)
Agua (1=Sin servicios)	1.84	1.49	(0.68, 4.97)
Luz (1= Sin servicio)	2.4	2.08	(0.70, 8.16)
Baño (1=Sin servicio)	1.95	3.60	(0.97, 3.95)

Usando un mapa digital de la ciudad de Hermosillo, los individuos con IDR positiva fueron georreferenciados para buscar patrones urbanos de agrupamiento espacial. Lo que se observó es que 31(56.9%) de los sujetos residían habitualmente en el lado Norte de la Ciudad, pero tal distribución no fue estadísticamente significativa. Llama la atención que no encontramos serorreactividad en colonias de la parte central de la ciudad. (Figura 1)

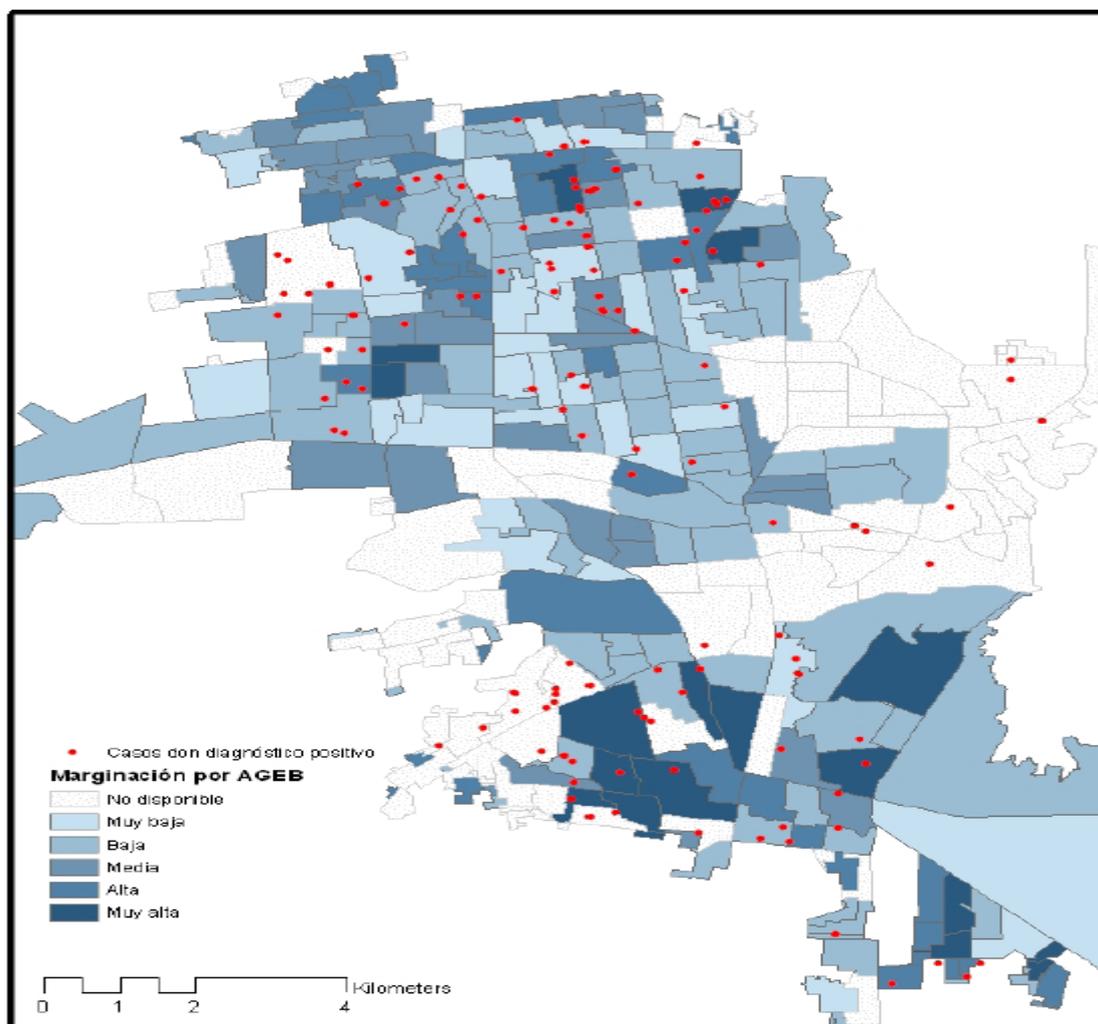
Figura 1. Mapa de distribución de casos de *C. immitis* en la Ciudad Hermosillo, Sonora.



La figura 2 muestra la distribución de sujetos con IDR positiva de acuerdo al grado de marginación social del AGEB de residencia. Lo que observamos es que no existe un agrupamiento espacial significativo y que los sujetos se distribuyeron aleatoriamente en la ciudad. Llama la atención sin embargo, que la mayoría de sujetos

positivos se concentró en AGEB's de alta y muy alta marginación del norte de la ciudad, como puede apreciarse en la figura 2.

Fig 2. Distribución casos de *C. immitis* en Hermosillo, Sonora por grado de marginación de AGEB



VII. Discusión

Aunque se han efectuado estudios previos para estimar la prevalencia de seroreactividad a coccidioidina, pocos son los que incluyen a población infantil, como Laniado ²¹ en Tijuana en 1991, que incluyó población infantil (9 años y mayores) y adultos, encontrando una prevalencia de infección del 10 por ciento, y otros ³⁴ lo que han descrito son las formas clínicas de la enfermedad. Otras encuestas cutáneas realizadas hace ya más de tres décadas en diferentes regiones del Estado de Sonora, han informado prevalencias de infección desde el cero hasta 42% ³⁴, con una prevalencia global en localidades rurales del sur del Estado que osciló entre 22 y 46.8% ³³, aunque dicha prevalencia fue mayor en los individuos de entre 16 y 20 años (54.5%) seguidos por los niños de 11 a 15 años (50%), lo que fue muy cercano a la prevalencia que observamos (49.2%) en el grupo de sujetos de entre 10 y 18 años de nuestro estudio.

La prevalencia global (26%) de esta investigación, se encontró por debajo de los estudios referidos y otros previamente reportados como los de Kolivras ³, Padúa ⁸ y Mondragón-González ⁹, aunque debe considerarse que tales estudios incluyeron población adulta y no únicamente niños, es posible por lo tanto, que mayores periodos de exposición expliquen la elevada positividad que reportaron tales reportes.²¹ Subrayamos un hecho observado en el transcurso de nuestra investigación, y es que observamos más casos en preescolares y escolares conforme transcurría el periodo del estudio, predominantemente los de áreas diferentes a Hermosillo.³⁴ Este hecho sugeriría una exposición temprana y prolongada al polvo y otro particulado ambiental <10 micras. En general, hemos apreciado que los niños que provenían de municipios como Caborca y Cajeme al igual que los niños del Norte de la ciudad de Hermosillo, tienen mayor prevalencia de positividad a la IDR. Estas ciudades se encuentran incluidas dentro de la zona conocida como Sonoran Desert Life ³⁵, misma que posee

características ambientales favorables para el desarrollo y crecimiento del hongo en su fase saprófita. Esto pudiera explicar el hallazgo de nuestro estudio que mostró una significativa asociación entre radicar en Caborca y Cajeme y la positividad a la coccidioidina, aunque lo limitado de la muestra de sujetos de tal región nos impide hacer una generalización razonable. Si bien importante la ubicación geográfica, no lo es menos las características de las viviendas, mismas que al parecer juegan papel importante cuando estas se encuentra en construcción, ó cuando existen factores asociados con ella, como lo es el hecho de vivir cerca de lugares de excavaciones, tolveneras y zonas agrícolas,³⁵ tal como lo observamos en nuestro estudio, en el que los individuos viven cerca de una potencial fuente de contaminación duplicaron la probabilidad de contar con IDR positiva.

La prevalencia identificada por nuestro estudio es semejante a la encontrada en áreas no endémicas en donde se ha estimado que hasta un tercio de la población está infectada y tiene reacción positiva a diversas pruebas intradérmicas. Nosotros no podemos hacer una comparación válida porque la base de nuestro estudio fue hospitalaria y eso implica la posibilidad de que haya un subregistro considerable de individuos cutireactores que no demandan atención médica en este hospital. Por tal motivo, no pretendemos generalizar nuestros hallazgos a toda la población pediátrica del estado de Sonora. Es posible además, que otras diferencias explicadas por el estatus socioeconómico (p.e. características de la vivienda, cercanía a fuentes de contaminación) sean un factor importante que no es posible evaluar en este estudio porque nuestros sujetos solo pertenecen a la población sin derechohabiencia a seguridad social. Lo que en resumidas cuentas parece conveniente es: (1) efectuar un estudio de reacción cutánea pediátrica a coccidioidina en un estudio de base poblacional, y (2) extenderlo a diversas localidades del estado (p.e. a través de un estudio multicéntrico).

Por otra parte, observamos una ligera mayoría masculina, semejante a lo reportado por otros autores ³⁵, lo que puede explicarse por la exposición a actividades recreativas al aire libre y la secundaria al microparticulado ambiental que sigue a las tormentas de polvo ²¹ que en algunas áreas de la ciudad de Hermosillo hipotetizamos ocurren con mayor frecuencia. En cuanto a la sintomatología que presentaban nuestros pacientes previos a la administración de IDR coccidioidina, se sabe que el padecimiento en la mayoría de las ocasiones (hasta en 60% de las ocasiones) no presentan sintomatología ³⁷, en otras ocasiones como en nuestro caso la sintomatología principal es la fiebre y tos, aunque esta pudo ser consecuencia de alguna comorbilidad presente al momento de aplicar la coccidioidina. Tras la aplicación intradérmica de ésta y su lectura a los 72 hrs, solo algunos pacientes presentaron dolor, que al parecer se relacionaba con la reacción a la aplicación en brazo derecho y no con sintomatología adversa a la IDR.

Nuestro propósito inicial de identificar patrones de agrupamiento espacial no pudo ser alcanzado, pues no se identificó ningún agrupamiento significativo y la distribución espacial de los individuos serorreactores fue totalmente aleatoria. No obstante esto, creemos conveniente que se continúe la búsqueda de diferencias en la distribución urbana de los sujetos infectados, esto por dos motivos: (a) no es claro que el predominio de sujetos positivos que observamos en el norte de la ciudad se deba únicamente a que el hospital infantil se encuentre ubicado en esta parte de la ciudad y por lo tanto haya una mayor utilización de personas que viven cerca de la unidad médica; y (b) al contrastarlo con el estatus socioeconómico de los AGEB's urbanos, se pudo apreciar un patrón que sugiere relacionarse con mayores niveles de marginación tanto en el norte como en el suroeste de la ciudad. Lo que no es inconsistente con dos hechos, el primero es que las personas que acuden a este hospital no cuentan con derechohabiencia a instituciones de seguridad social y el mayor volumen relativo de

familias sin tal acceso a servicios médicos residen justamente en esas áreas de la ciudad.

²⁸ Y segundo, tales AGEB's con altos niveles de marginación social tienen también, mayor probabilidad de contar con factores de riesgo que favorezcan la infección con *C. immitis*, a saber, condiciones precarias de la vivienda, calles sin pavimentar y cercanía a fuentes contaminantes. Por lo anterior, es muy conveniente que nuevos estudios al respecto sean impulsados en el estado de Sonora, a fin de aclarar si la distribución espacial de casos y cutirectores es aleatoria o se asocia a algunas condiciones del contexto en el que viven los sujetos, lo cual hipotetizamos sucede en Hermosillo y otras áreas de riesgo del estado de Sonora.

VIII. Conclusiones

1. Los resultados de esta revisión pueden justificar el desarrollo de proyectos futuros de investigación sobre la prevalencia de infección de *Coccidioides immitis*. Debido a que nuestros hallazgos no pueden ser generalizados a otras poblaciones pediátricas, recomendamos que se realicen nuevos estudios de base poblacional. No obstante lo anterior, pese a que la muestra de este estudio fue pequeña se observó una prevalencia del 26%. Esta prevalencia no es totalmente comparable con otros estudios publicados, que si bien incluyeron a niños y adolescentes, no controlaron por el tiempo de exposición y los adultos incluidos pueden explicar la elevada seroprevalencia que reportaron.
2. Los futuros estudios deberán incrementar no únicamente el número de sujetos investigados, sino que es conveniente que incluyan a poblaciones de distintos estratos sociales y a distintos centros recolectores de datos (escuelas, casa-hogar, centros de salud, etc.). Es decir, deben ampliarse a estudios de base poblacional y no únicamente hospitalaria.
3. La identificación de áreas urbanas de alto riesgo es importante, y aunque nosotros no pudimos corroborar ninguna de ellas debido fundamentalmente a problemas metodológicos para completar nuestra muestra de sujetos, por lo que sugerimos que futuros estudios a este respecto sean diseñados. El hecho de que áreas del norte y suroeste de la ciudad hayan mostrado mayor seroprevalencia de infección debe ser investigado, pues como hemos mencionado, es posible hipotetizar que las condiciones contextuales de su ambiente (p.e. mayor exposición a fuentes de contaminación) y su estatus socioeconómico (p.e. vivienda en condiciones precarias) tengan un efecto sobre la prevalencia de la infección. La identificación de tales áreas de riesgo, por ejemplo, a través de herramientas del análisis espacial, no tiene

solamente un interés clínico o de salud pública, sino que puede contribuir positivamente a la toma de decisiones para por ejemplo, diseñar actividades de control clínico y epidemiológico en áreas de alto riesgo, capacitar al personal de salud y población en general para identificar oportunamente casos sospechosos de la infección, y para reducir la potencial exposición al agente en regiones potencialmente de alta endemia, como es el caso de Sonora.

Referencias

1. Comrie, A. *Climate factors influencing coccidiomycosis seasonality and outbreaks*. Environ Health Perspectives 2005; 113 (6): 688-92
2. Chiller TM, Galgiani JN, Stevens DA. *Coccidiomycosis*. Infect Dis Clin N Am 2003; 17: 41-57
3. Kolivras KN, Johnson PS, Comrie AC, Yool SR. *Environmental variability and coccidiomycosis (valley fever)*. Aerobiologia. 2001; 17: 31-42
4. Kirkland TN & Fierer J. *Coccidiomycosis: a reemerging infectious disease*. Emerg Inf Dis 1996; 3: 191-9
5. Zender CS, Talamantes J. *Climate controls on valley fever incidence in Kern County, California*. Int J Biometereol 2006; 50: 174-182
6. Cox RA & Magee DM. *Coccidiomycosis: host response and vaccine development*. Clin Microbiol Rev 2004; 17 (4): 804-39
7. Larwood TR. *Coccidioidin skin testing in Kern County, California: decrease in infection rate over 58 years*. Clin Inf Dis 2000; 30: 612-13
8. Padúa y Gabriel A, Martínez-Ordaz VA, Velasco-Rodríguez VM, et al. *Prevalence of skin reactivity to coccidioidin and associated risk factors in subjects living in a Northern Mexican City*. Arch Med Research 1999; 30: 388-92
9. Mondragón-González R, Méndez-Tovar LJ, Bernal-Vázquez E, et al. *Detección de infección por Coccidioides immitis en zonas del estado de Coahuila, México*. Rev Arg Microbiol 2005; 37: 135-8
10. Stevens DA. *Coccidiomycosis: current concepts*. New Eng J Med 1995; 332 (16): 1077-82
11. Wang CY, Jerng JS, Ko JC, et al. *Disseminated coccidiomycosis*. Emerg Inf Dis 2005; 11 (1): 177-9
12. Cano-Rangel MA, Dórame-Castillo R, Gómez-Rivera N, y Contreras-Soto J. *Coccidiomycosis diseminada con afección de nódulos linfáticos: experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (1983-2004)*. Bol Clin Hosp Infant Edo Son 2006; 23 (1): 10-14
13. Jaramillo-Moreno G, Velásquez-Arenas L, Méndez-Olvera N, y Ocampo-Candiani J. *Primary cutaneous coccidiomycosis: case report and review of the literature*. Int J Dermatol 2006; 45: 121-3
14. Chang A, Tung RC, McGillis TS, Bergfeld WF & Taylor JF. *Primary cutaneous coccidiomycosis*. J Am Acad Dermatol 2003; 49 (5): 944-9
15. Kim A. & Parker SS. *Coccidiomycosis: case report and update on diagnosis and management*. J Am Acad Dermatol 2002; 46: 743-7
16. Sharma S. *Coccidiomycosis (pulmonology)*. Resource online available at: www.emedicine.com
17. Velasco-Rodríguez VM, Martínez-Ordaz VA, Papua y Gabriel A, et al. *Clinical use of coccidioidin skin test in subjects with type-2 Diabetes mellitus in an endemic area*. Rev Inv Clin 2001; 53 (3): 223-7
18. Dodge RR, Lebowitz MD, Barbee RA, Burrows B. *Estimates of C. immitis infection by skin test reactivity in an endemic community*. Am J Public Health 1985; 75: 863-65
19. Valdivia L, Nix D, Wright M, et al. *Coccidiomycosis as a common cause of community-acquired pneumonia*. Emerg Inf Dis 2006; 12 (6): 958-62
20. González-Benavides J. *Panorama de la Coccidiomycosis en Nuevo León de 1978 a 1988*. Gac Med Mex 1991; 127: 423-33
21. Laniado LR, Cárdenas MR, Álvarez CM. *Tijuana: zona endémica de infección por Coccidioides immitis*. Salud Pública Mex 1991; 33: 235-39
22. Aguilar JA, Summerson C, Granda MC, et al. *Pericarditis por coccidiomycosis. Informe de un caso*. Arch Cardiol Mex 2001; 71 (4): 313-8
23. Clairns L, Blythe D, Kao A, et al. *Outbreak of coccidiomycosis in Washington State residents returning from Mexico*. Clin Inf Dis 2000; 30: 61-4
24. Petersen LR, Marshall SL, Barton-Dickson C, et al. *Coccidiomycosis among workers at an archeological site, Northeastern Utah*. Emerg Inf Dis 2004; 10 (4): 637-41
25. Zurdo J, Crook T, Adams J, et al. *Coccidiomycosis in travelers returning from Mexico – Pennsylvania, 2000*. MMWR 2000; 49 (44): 1004-6
26. Levine HB, Restrepo A, Ten Eyck TR & Stevens DA. *Spherulin and coccidioidin: cross-reactions in dermal sensitivity to histoplasmin and paracoccidioidin*. Am J Epidemiol 1975; 101 (6): 512-6
27. Secretaría de Salud Pública del Estado de Sonora. *Anuario Estadístico 2003*. Recurso online disponible en www.salud-sonora.gob.mx
28. Alvarez G. *An assessment of socioeconomic and spatial determinants of infant mortality. Hermosillo, Mexico 2000-2003*. Doctoral dissertation, 2006

29. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). *Principales Resultados del XII Censo General de Población y Vivienda. 2000*: Aguascalientes, México.
30. INEGI (2002). SIIGE. *Sistema Integral de Información Geográfica y Estadística. 2002*: Aguascalientes, México.
31. Oden, N. 1995. *Adjusting Moran's I for population density*. Statistics in Medicine 14: 17-26.
32. Anselin L, Kim Y-W, Syabri I. *Web-based spatial analytical tools for the exploration of spatial data*. J Geograph Syst 2004; 6 (2): 197-218
33. Levine HB, González A, Ten Eych. *Sensibilidad cutánea al C. immitis comparación entre la esferulina y la coccidioidina en el hombre*. Boletín de la oficina Sanitaria Panamericana 1973; 199-207
34. Verduzco, Enrique. *Epidemiología de la coccidioidomicosis en México* 1971. Salud Pública de México. 1971; XIII No. 1
35. Einstein HE, Jonson Rh. *Coccidioidomycosis. New aspects of epidemiology and therapy* CID; 1993: 16-349-56
36. Laniado-Laborín. *Coccidioidomycosis más que una enfermedad regional*. Rev. Inst. Nal. Enf. Resp Mex 19(2006);19(4): 301-08
37. Desai SA, Minai OA, Gordon SM, O'Neil B, Wiedemann HP y Arroliga AC. *Coccidioidomycosis in non-endemic areas: a case series*. Resp Med 2001; 95: 305-9

Anexo No. 2

III. Datos de la vivienda

Número de habitaciones que usa para dormir: _____ Número total de habitaciones: _____

Material de construcción de : Paredes: _____ Techo: _____

a)cemento_b)adobe_c)bloque_d)cartón

Suelo: ___a)cemento_b)tierra_c)mosaico__

Su casa cuenta con: Agua en su domicilio _____ Luz eléctrica: _____

Drenaje: _____ Baño _____

Fosa séptica: _____

¿La calle donde usted vive está pavimentada?: _____ ¿Tiene mas de 3 meses de estar pavimentada? _____

si__ no__

Vive usted cerca (a 3 cuadras) de: No --> pase a pregunta

- 1) Fabrica de tabique o cementera
- 2) Empresa constructora
- 3) Un edificio o casas en construcción
- 4) Campos deportivos de tierra
- 5) Un terreno baldío sin pavimentar
- 6) Un campo agrícola
- 7) Excavaciones

IV. Datos personales

Vacunación contra tuberculosis: Fecha de última dosis:
Fuente de información: 1) Cartilla 2) Expediente médico 3) Verbal

Peso: _____ Estatura: _____
En kgs En cms

Número de gesta: _____ Peso al nacer: _____

¿Hay otros casos semejantes en su familia?: _____ ¿Quiénes?: _____

V. Datos clínicos

	Si	No	Fecha de inicio
Coriza			_____
Fiebre			_____
Tos			_____
Cefalea			_____
Exantema			_____
Mialgias			_____

vi.Efectos indeseables

dolor: si__ no__
comezón:si__ no__
prurito:si__ no__
necrosis:si__ no__
coloración violácea de la induració si__ no__

VII. lectura del diámetro de la induración.

72 hrs _____mm.