

Actualidades inmunológicas y moleculares sobre la epidemiología de la histoplasmosis en Morelos, México

Maria Lucia Taylor,* Abimelec Morales-Quiroz,** Carlos Rodrigo Chávez-Cortés,* Diana García-Torres,* Gabriela Montaña-Ortiz,* Miguel Pedroza-Serés,***

Recepción versión modificada 22 de marzo del 2000; aceptación 24 de marzo del 2000

Resumen

El objetivo del presente trabajo fue analizar y actualizar los datos de distribución de la micosis sistémica histoplasmosis, en el estado de Morelos. Con base en los estudios inmunoepidemiológicos, las actividades ocupacionales de la población rural expuesta a riesgo de infección y los resultados preliminares de epidemiología molecular, que han aportado hallazgos sobre el polimorfismo genético y la dispersión del agente etiológico en la naturaleza, se reunieron datos que permitirán proponer criterios de prevalencia de la enfermedad y trazar un mapa epidemiológico de Morelos.

Palabras clave: *Histoplasmosis, Morelos, inmunoepidemiología, hallazgos moleculares*

Introducción

La histoplasmosis es una micosis sistémica con una amplia distribución en el mundo.¹ El agente etiológico es el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* Darling, 1906. Su forma infectante es la fase micelial o saprofítica. Ésta se desarrolla en nichos ecológicos especiales que favorecen su crecimiento y esporulación, donde se presentan condiciones propicias de humedad, temperatura y oscuridad, además de los nutrientes

Summary

The aim of the present paper was to analyze current data distribution of systemic mycosis, i.e. histoplasmosis, in the state of Morelos, Mexico. Data were collected based on immunoepidemiologic studies and preliminary molecular-epidemiologic results. The occupational activities of the rural population exposed to risk of infection, findings on genetic polymorphisms, and spread of the causative agent in nature were considered. These will be processed to propose criteria for establishing the prevalence of this mycosis in Morelos and to elaborate an epidemiologic map of the state.

Key words: *Histoplasmosis, Morelos, immunoepidemiology, molecular findings*

encontrados en excretas de murciélagos o de aves (estorninos, zanates, gallináceas, entre otras). Estas condiciones ambientales son más frecuentes en ciertos recintos como grutas, cuevas, túneles y puentes, cúpulas de iglesias, pozos y casas abandonadas. La infección se inicia con la inhalación de aerosoles conteniendo microesporas (microconidios) y pequeños fragmentos de hifas procedentes de la fase micelial o multicelular del hongo.¹⁻³ Este patógeno pertenece al reino Fungi, división Ascomycota, clase Euascomycetes, or-

* Laboratorio de Inmunología de Hongos, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

** Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM).

*** Departamento de Inmunología Ocular y Uveitis, Instituto de Oftalmología "Conde Valenciana".

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. M. L. Taylor. Laboratorio de Inmunología de Hongos, Departamento de Microbiología-Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM, Ciudad Universitaria, México, D.F. 04510. Tel: 5623-2462; Fax: 5623-2459; e-mail: emello@servidor.unam.mx; luciavantel.net

den Onygenales y familia Onygenaceae.⁴ A temperatura ambiente (25-28°C) la fase micelial forma colonias albinas (A) o de color pardo claro a oscuro (B). Estas últimas, son las predominantes en los aislamientos de los pacientes mexicanos con histoplasmosis asociada al SIDA y también en los aislamientos de la naturaleza, tanto de murciélagos infectados como de sus excretas.^{5,6} A la observación microscópica el hongo presenta hifas septadas que miden de 1.2-1.5 µm de diámetro, con dos tipos de conidios: microconidios esféricos, piriformes o en forma de clavos de 1.4-2.6 µm, los cuales pueden ser sésiles o unidos a pequeños conidióforos; macroconidios de paredes gruesas, por lo general esféricos de 8-14 µm de diámetro, los cuales tienen proyecciones digitiformes que son típicas de la especie y se adhieren a las hifas por conidióforos cortos que forman un ángulo aproximado de 90° con las mismas. En su fase levaduriforme a 37°C, desarrolla colonias opacas y húmedas con levaduras de 2-4 µm de diámetro, las mismas que se presentan en el estado parasitario. En el hospedero, *H. capsulatum* puede encontrarse tanto en fagocitos no profesionales como en los profesionales, con preferencia por éstos últimos porque es considerado un parásito intracelular facultativo del sistema fagocítico mononuclear.¹ Distintos cambios de morfología colonial y microscópica, antigenicidad, virulencia, capacidad para convertirse a la fase levaduriforme y polimorfismo genético, han sido referidos para este patógeno.

Los ambientes cerrados muy contaminados con esporas fúngicas inducen una alta morbilidad aunada, ocasionalmente, a tasas elevadas de letalidad entre los individuos que los visitan circunstancialmente o que laboran en ellos, razón por la cual la enfermedad adquiere una connotación ocupacional, cuando el riesgo de infección involucra actividades laborales. Este riesgo es particularmente crítico para trabajadores rurales de bajo nivel socioeconómico. Cuadros clínicos menos graves se presentan en trabajadores especializados y visitantes inoportunos. En contraste, cuando se adquiere la infección en ambientes abiertos donde las microesporas están más dispersas, como parques públicos por ejemplo, la morbilidad suele ser alta, aunque las tasas de letalidad son con frecuencia bajas y por lo general asociadas a blancos naturales de infección, como los sujetos inmunosuprimidos.^{1-3, 6-8}

Particularidades de la histoplasmosis en México

El registro más antiguo de la enfermedad se encontró en México, en 1895, en un acta de Salubridad Pública del estado de Nuevo León que compromete, desde entonces, posibles casos de histoplasmosis epidémica entre mineros expuestos a las formas infectantes del hongo presentes en el guano de murciélagos. Estos registros sugieren que la epidemia de 1895 refiere los primeros casos de la histoplasmosis en el mundo, antes de la descripción de la enfermedad y su publicación por Darling, en 1906.⁹

Existen diferentes clasificaciones clínicas de la histoplasmosis. A partir de una simplificación de la clasificación adoptada y propuesta por Velasco-Castrejón,¹⁰ se consideran tres fases importantes de la enfermedad: la primaria, la residual de la fase primaria y la asociada a hipersensibilidad y efectores inmunológicos. De la fase primaria se desarrolla con mayor frecuencia la forma pulmonar que, a su vez, puede manifestarse bajo formas clínicas distintas: la asintomática o subclínica (infección benigna) y la sintomática. La sintomática presenta tres estadios que van desde leve, moderado y hasta grave. Este último estadio se asocia, en ocasiones, a la forma clínica de histoplasmosis aguda diseminada grave o a la aguda diseminada fulminante. La fase primaria desarrolla, en raros casos, la forma cutánea y la mucocutánea, las dos son escasas en el país. En la fase residual y oportunista los individuos afectados son aquéllos que presentan cronicidad, colonización de alteraciones estructurales o inmunosupresión con infección oportunista; por lo general comprende la enfermedad diseminada no aguda y la enfermedad pulmonar crónica. La fase asociada a hipersensibilidad y efectores inmunológicos, abarca distintos cuadros clínicos, como los síndromes de histoplasmosis ocular presuntiva (SHOP), el de la vena cava superior, etc.

A la fecha, los registros de la enfermedad se realizan con base en reportes de casos clínicos en su mayoría, y en la identificación de la infección presente o pasada en la población expuesta al agente etiológico, determinada a través de una reacción intradérmica con el antígeno del hongo, conocido como histoplasmina (IDR-H).¹¹⁻¹⁵ Según los datos de la Dirección General de Epidemiología (DGE) de la Secretaría de Salud, compilados entre

1988 y 1994, las entidades federativas que presentaron más casos fueron Veracruz (176) y Oaxaca (134). Durante el período señalado, se registró un total de 1065 casos clínicos, número posiblemente bajo para considerar a esta enfermedad como un problema de Salud Pública.⁷ Sin embargo, en un análisis serológico retrospectivo efectuado en centros hospitalarios de concentración para enfermedades respiratorias, localizados en la ciudad de México, durante cinco años, se encontró que 51.7% de los sueros de 325 pacientes con posible diagnóstico de histoplasmosis o de otras enfermedades micóticas respiratorias, dieron reacción positiva a alguna de las pruebas humorales utilizadas en la rutina inmunodiagnóstica para *H. capsulatum*,¹⁴ lo que apoya una mayor frecuencia de la histoplasmosis en el país. Estos resultados cuestionan el concepto de que esta enfermedad es de baja prevalencia en México y permiten plantear que los registros restringidos a casos clínicos, como los de la DGE, presentan un gran sesgo.

La actualización de los datos sobre la distribución de la histoplasmosis en México, asociándola a la dispersión del agente etiológico en la naturaleza,¹⁵⁻¹⁸ a zonas de bajo nivel socioeconómico y a ciertas actividades laborales de la población expuesta a riesgo de infección,^{2,7,8} además de los datos de epidemiología molecular que empiezan a surgir en el país,^{6,17-21} constituyen fuentes de información fidedignas para trazar un mapa epidemiológico de la enfermedad y definir nuevos parámetros que permitan proponer su real prevalencia en México.

Datos inmunoepidemiológicos recientes de la histoplasmosis

Estudios evaluados mediante IDR-H dirigidos para determinar la asociación entre marcadores inmunogenéticos y una entidad clínica de la histoplasmosis de aparición tardía y poco frecuente en el país, conocida como síndrome de histoplasmosis ocular presuntiva (SHOP), mostraron la evidencia de infección previa por *H. capsulatum* en áreas geográficas consideradas posibles zonas endémicas, como Querétaro y Guerrero por ejemplo, y destacaron las diferencias en la distribución de la infección por *H. capsulatum* dentro de una misma área geográfica.^{8,22}

La investigación del SHOP en México, tanto en la población cautiva hospitalizada como en la población abierta de zonas de alta y baja endemicidad de los estados de Guerrero, Querétaro y Tlaxcala, no aportó datos que pudieran sostener evidencias del síndrome en las poblaciones estudiadas, a pesar de la meticolosa búsqueda tanto de sus manifestaciones clínicas como de sus marcadores genéticos asociados (antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad, HLA-B7 y Drw2). La frecuencia génica del marcador B7 fue baja en los grupos de individuos que referían contacto o no, con el hongo. Sin embargo, en algunos individuos estudiados, se pudo asociar el desarrollo de la forma clínica de histoplasmosis pulmonar primaria con el HLA-B22, debido a su alta frecuencia génica.^{8,22,23} Estudios publicados sobre HLA en individuos de poblaciones del estado de Guerrero (Juxtlahuaca, Olinalá y Coyuca) mostraron tanto en Juxtlahuaca como en Olinalá (zonas de alta endemicidad) diferencias significativas en los marcadores HLA-B22 y B17, cuando las frecuencias de estos marcadores fueron comparadas con las obtenidas en la población testigo de mestizos mexicanos; mientras que en Coyuca (zona de baja endemicidad) estos marcadores estaban prácticamente ausentes.^{8,23}

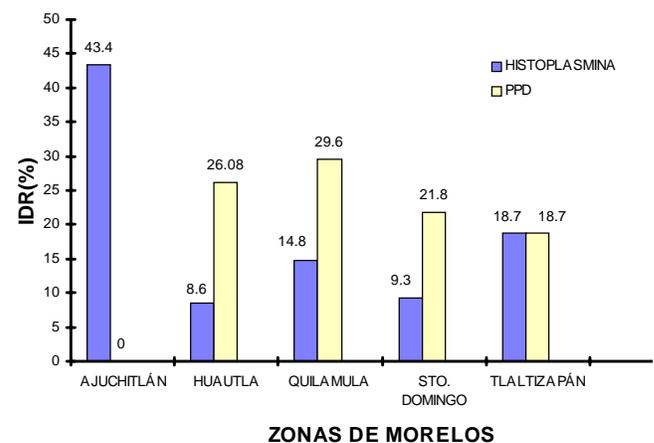


Figura 1. Porcentaje de intradermorreacciones (IDR) positivas para histoplasmina y PPD, en cinco poblaciones estudiadas en el estado de Morelos. Se realizaron aplicaciones intradérmicas de 0.1 ml de histoplasmina en la cara anterior del antebrazo izquierdo y de igual forma PPD (antígeno heterólogo) en el antebrazo derecho. Se practicaron lecturas a las 24 y 48 h después de la aplicación, considerando como resultados positivos una reacción eritematosa con un diámetro del área de induración igual o mayor 8 mm, para ambos antígenos.

Datos inmunoepidemiológicos en Morelos

Estudios encaminados a la identificación de lesiones sugestivas de SHOP, en poblaciones de cinco zonas geográficas del estado de Morelos que presentaban diferentes actividades ocupacionales con riesgos de exposición al agente etiológico de la histoplasmosis, no demostraron evidencias del síndrome en 140 individuos clínicamente evaluados por examen de fondo de ojo. Sin embargo, los porcentajes de IDR-H positivos (eritema cutáneo con área de induración >8 mm de diámetro en el punto de aplicación del antígeno) encontrados en tres de cinco zonas estudiadas, Ajuchitlán, Tlaltizapán y Quilamula, con 43.4, 18.7 y 14.8%, respectivamente (Figura 1), confieren a éstas la calificación de zonas de riesgos de infección y de endemidad para histoplasmosis, ya que sus porcentajes de IDR-H positivas superan 10%, límite inferior para considerar zonas endémicas. Las poblaciones de Ajuchitlán, Tlaltizapán y Quilamula, refieren el manejo de gallinaza o pollinaza, complemento alimentario para ganado enriquecido con excretas de aves. Es importante destacar que la endemidad encontrada para la histoplasmosis, con base en la respuesta positiva a la histoplasmino-reacción en humanos, varía considerablemente en el estado, registrando las poblaciones de Huautla y Sto. Domingo porcentajes más bajos de IDR-H (8.6 y 9.3%) (Figura 1). Aunque los individuos estudiados en Huautla refieren actividad minera, ésta ha sido abandonada hace varios años, mientras que los de Sto. Domingo señalan fundamentalmente el manejo de gallinas en los patios de las casas, con escasas referencias de visitas a cuevas. En esta serie de estudios se aplicó como testigo, a cada individuo, el antígeno heterólogo derivado-proteico-purificado (PPD), útil para determinar primoinfección tuberculosa. De modo general, la respuesta cutánea al PPD presentó porcentajes más elevados de cutirreacción positiva que los registrados para la histoplasmina, variando entre el 18.7 y 29.6% en cuatro de cinco poblaciones estudiadas y sólo se registraron valores negativos en Ajuchitlán (Figura 1).

Es posible asociar la endemidad de la histoplasmosis con las actividades ocupacionales de la población expuesta. Con base en los datos recolectados de las cinco zonas estudiadas, la figura 2 muestra los porcentajes de IDR-H de

11.76, 16, y 25.64, asociados a actividades de riesgo de infección por contacto con aves, manejo de pollinaza o por trabajos en cuevas y minas, respectivamente. Es oportuno referir que estos resultados apoyan registros previos en el estado de Guerrero, donde las poblaciones de Juxtlahuaca y Olinalá, que viven de actividades relacionadas a la exploración y turismo de cuevas, así como de la crianza de gallos de pelea, presentaron los más altos porcentajes de IDR-H, en contraste con la población de Coyuca, constituida fundamentalmente por pescadores.^{2,8}

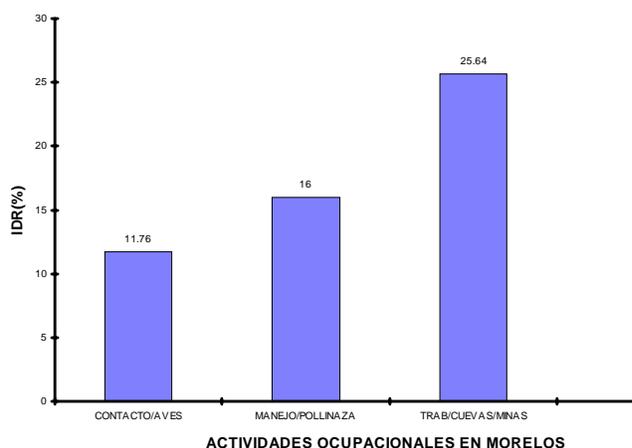


Figura 2. Actividades de riesgo ocupacional asociadas a la infección por histoplasmosis en el estado de Morelos. Se consideraron los resultados de IDR-H positiva en individuos que referían actividades rurales de alto riesgo de exposición a microesporas del hongo, como: trabajos en cuevas y minas principalmente asociados a las poblaciones de Ajuchitlán, Huautla y Quilamula; manejo de pollinaza o gallinaza referidos en Santo (Sto) Domingo y Tlaltizapán; además del contacto con aves de corral registrado en las cinco poblaciones estudiadas.

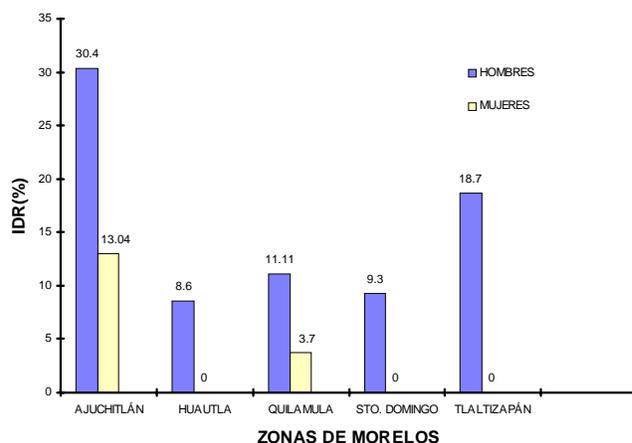


Figura 3. Porcentaje de intradermorreacciones (IDR) positivas para histoplasmina, según el sexo de los individuos de las poblaciones estudiadas en el estado de Morelos. Se procedió a la aplicación y lectura de la prueba cutánea a la histoplasmina de acuerdo con lo referido en la figura 1.

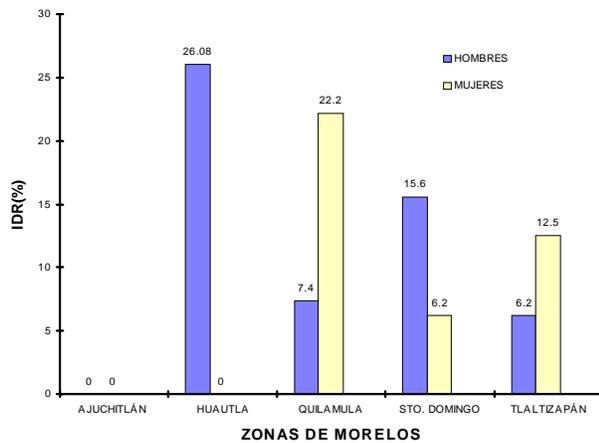


Figura 4. Porcentaje de intradermorreacciones (IDR) positivas para PPD, según el sexo de los individuos de las poblaciones estudiadas en el estado de Morelos. Se procedió a la aplicación y lectura de la prueba cutánea al PPD de acuerdo con lo referido en la figura 1.

El ingreso a recintos cerrados y/o abandonados exponen a diferentes profesionistas, en el desempeño de sus labores, a riesgos de salud como adquirir la histoplasmosis. Son consideradas actividades ocupacionales de alto riesgo de infección, aquellas en que los individuos, por su labor, están expuestos a un contacto más prolongado con un patógeno. En sujetos susceptibles, la histoplasmosis se adquiere con mayor facilidad y riesgo de curso grave, en el hábitat natural de su agente etiológico asociado a lugares cerrados; en comparación con las infecciones que se adquieren en espacios abiertos. Profesionistas como ingenieros de minas, espeleólogos, biólogos, geólogos, arqueólogos y antropólogos, además de trabajadores rurales como mineros, gambusinos, peones limpiadores de minas, campesinos recolectores de guano, son entre otros, los individuos con mayor riesgo de exposición al hongo, debido a que penetran en los recintos donde crece *H. capsulatum*, algunas veces sin la debida precaución. Ciertas actividades rurales muestran una relación estrecha entre el contacto con el hongo y una marcada reacción cutánea en los trabajadores sometidos a la aplicación intradérmica de la histoplasmina, como guías turísticos de cuevas y cavernas, recolectores de guano y cuidadores de aves. Los resultados de IDR-H obtenidos de estos trabajadores procedentes de localidades clasificadas como de alta

endemicidad para la histoplasmosis, destacan que en ellos prevalecen IDR-H >25 mm de diámetro.⁸

En los estudios efectuados en el estado de Guerrero se ha encontrado que la determinación de infección presente o pasada con el hongo, valorada por la IDR-H, fue siempre menor en la población femenina que en la masculina, como lo indican los resultados obtenidos para Juchitlán, Olinalá y Coyuca, donde los datos de la población femenina y masculina registran reacción positiva a la prueba cutánea con histoplasmina de 93.87, 85.71 y 6.6% para hombres y 78.94, 66.6 y 0% para mujeres.⁸ Los valores de IDR-H en hombres y mujeres en Morelos, repiten los mismos patrones observados para cada sexo en Guerrero. La figura 3 muestra que, en las cinco poblaciones estudiadas de Morelos, el porcentaje de IDR-H positiva siempre fue mayor para el sexo masculino, mientras que los valores de respuesta cutánea al PPD no obedecen a una cinética similar, son variables, y en dos de las cinco poblaciones predominan los reactores PPD positivos en la población femenina (Figura 4). Aunque estos resultados reflejan el estado inmunológico de la población expuesta a los agentes etiológicos, en el caso de la histoplasmosis se ha tratado de relacionar, la menor reactividad cutánea de las mujeres con circunstancias especiales de la población femenina, porque la mujer generalmente adquiere la infección en espacios abiertos al cuidar aves de corral y/o realizar prácticas de siembra en campos de cultivo fertilizado con guano de murciélago, por lo que el tamaño del inóculo (dosis) y el tiempo de exposición al hongo son menores en comparación con el hombre, quien la adquiere trabajando en espacios cerrados que concentran grandes cantidades de aerosoles con microesporas infectantes. Sin embargo, esta diferencia en la susceptibilidad a la enfermedad relacionada al sexo, se comprueba experimentalmente en el modelo murino; las hembras son mucho más resistentes a la infección que los machos que, en general, cursan la enfermedad por *H. capsulatum* en forma más severa.²⁴⁻²⁸ Es posible que factores relacionados a hormonas confieran mayor resistencia a las hembras y expliquen la susceptibilidad de machos para desarrollar cuadros clínicos más graves, como se ha planteado en otros modelos de infección por hongos.²⁹⁻³²

Epidemiología molecular de la histoplasmosis en Morelos

Uno de los métodos moleculares, más útiles para determinar diversidades genéticas dentro de la misma especie, es el denominado RAPD-PCR (polimorfismo del DNA amplificado al azar por la reacción en cadena de la polimerasa). El RAPD-PCR utiliza oligonucleótidos arbitrarios para obtener productos de la amplificación del DNA por PCR y logra individualizar fragmentos de diferentes tamaños, que son separados por electroforesis en geles de agarosa. Estos fragmentos de DNA reflejan un perfil polimórfico por cada cepa, que permiten identificar cada microorganismo trazando una huella genética propia de la especie. Por este método, al emplear el oligonucleótido denominado 1281 considerado específico para el hongo, se analizaron los perfiles polimórficos de cepas de *H. capsulatum* aisladas de murciélagos infectados y capturados en sitios distintos del estado de Morelos.^{6,18,33} Los resultados definieron dos grupos:^{6,18,33} el primero con cepas que desarrollaron un patrón polimórfico ligeramente distinto entre ellas, todas aisladas de murciélagos no migratorios, una aislada del espécimen *Natalus stramineus* procedente de la mina "El Clarín" (municipio de Tlaquiltenango), y dos de ejemplares de *Artibeus hirsutus* de la cueva "El Salitre" (municipio de Tlaltizapán); el segundo grupo incluyó ocho cepas de *H. capsulatum* polimórficamente idénticas, con un 99% de relación entre ellas. De las cepas de este grupo, siete fueron aisladas de *A. hirsutus* de la cueva "El Salitre" y una del murciélago migratorio *Leptonycteris nivalis* capturado en la cueva "El Diablo" (municipio de Tepoztlán). Con el fin de identificar mayor polimorfismo y posibles diversidades dentro de este último grupo, se obtuvieron bandas polimórficas empleando el RAPD-PCR con doble oligonucleótido, el 1281 (5'-AACGCGCAAC-3') y el 1253 (5'-GTTTCCGCC-3'). Los resultados obtenidos confirmaron, en este grupo, la presencia de un perfil polimórfico común del hongo, compartido por los especímenes capturados de murciélagos infectados. Además, estos hallazgos permitieron proponer un patrón molecular del hongo, con 8 a 12 bandas polimórficas en el rango de 3.9-0.78 kb, para las áreas estudiadas en el estado de Morelos, según el uso del RAPD-PCR con simple o doble oligonucleótidos,^{6,18,33} respectivamente.

Los perfiles polimórficos caracterizados a partir del hongo aislado de dos casos clínicos procedentes del estado de Morelos, difieren de los encontrados para las cepas aisladas de murciélagos infectados. Aunque los perfiles son muy similares para estos dos aislados clínicos obtenidos de pacientes con histoplasmosis asociada a SIDA, uno procedente de Cuautla y el otro de Cuernavaca,¹⁹ no se puede conjeturar sobre la existencia de patrones únicos del hongo para distintos hospederos. Datos muy recientes de un análisis de RAPD-PCR con doble oligonucleótidos, revelan una alta relación polimórfica entre una cepa de origen clínico y otra aislada de murciélago infectado (datos no publicados), lo que podría corresponder a una fuente de infección común a ambos hospederos. Por lo anteriormente señalado, es posible considerar que exista mayor diversidad polimórfica del hongo en las diferentes fuentes de infección en la naturaleza, y también es posible proponer que los patrones de polimorfismo de las cepas puedan expresarse en otras áreas a medida que éstas son desplazadas por "vectores" de diferentes tipos o especies. Por lo que, encontrar la correspondencia entre fuente de infección y casos clínicos no siempre es factible en estudios al azar, a menos que se cuente con cepas aisladas del sitio preciso de infección de un hospedero determinado. Por otro lado, diferencias polimórficas dentro de la misma especie fúngica entre cepas aisladas de distintos hospederos o varias fuentes de infección en la naturaleza ubicadas dentro de una misma área geográfica e incluso en áreas cercanas, son factibles de explicarse por cambios genéticos dentro de una misma clona o por mecanismos de recombinación genética propios de organismos sexuales, como es el caso del estado teleomórfico de *H. capsulatum*.³⁴

Dada la importancia de estos hallazgos preliminares, en la actualidad se está ampliando este tipo de estudio en México, con el objeto de identificar y comparar el polimorfismo genético del hongo aislado de murciélagos migratorios con mayor rango de desplazamiento y el polimorfismo del hongo aislado de otras fuentes de infección. De esta manera, se podría contribuir a trazar un mapa de distribución de patrones polimórficos de *H. capsulatum* en la naturaleza.

Agradecimiento. El presente trabajo recibió asistencia técnica de la Dirección General de Intercambio Académico (DGIA), UNAM y de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

Referencias

1. **Kwon-Chung KJ, Bennett JE.** Histoplasmosis. In: Medical mycology. Philadelphia, PA, USA: Lea & Febiger; 1992, pg. 464-513.
2. **Taylor ML, Granados J, Toriello C.** Biological and sociocultural approaches of histoplasmosis in the State of Guerrero, Mexico. *Mycoses* 1996;39:375-379.
3. **Velasco-Castrejón O.** La histoplasmosis pulmonar primaria en México. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 1998;11:221-225.
4. **Guarro J, Gené J, Stchigel AM.** Developments in fungal taxonomy. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:454-500.
5. **Rodríguez-Arellanes G, Pérez-Mejía A, Duarte-Escalante E, Taylor ML.** Organización de la colección de cepas de *Histoplasma capsulatum* del Laboratorio de Inmunología de Hongos, de la Facultad de Medicina, UNAM. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 1998;11:243-246.
6. **Taylor ML, Reyes-Montes MR, Chávez-Tapia CB, Curiel-Quesada E, Duarte-Escalante E, Rodríguez-Arellanes G, Peña-Sandoval GR, Valenzuela-Tovar F.** Ecology and molecular epidemiology findings of *Histoplasma capsulatum*, in Mexico. *Rev Adv in Microbiology* 2000;1:29-39.
7. **Vaca-Marín MA, Martínez-Rivera MA, Flores-Estrada JJ.** Histoplasmosis en México, aspectos históricos y epidemiológicos. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 1998;11:208-215.
8. **Taylor ML, Pérez-Mejía A, Yamamoto-Furusho JK, Granados J.** 1997. Immunologic, genetic and social human risk factors associated to histoplasmosis: studies in the State of Guerrero, Mexico. *Mycopathologia* 1997;138:137-141.
9. **Aguirre-Pequeño E.** Aislamiento de *Histoplasma capsulatum* del guano de murciélago en cuevas del noreste de México. *Gac Med Mex* 1959;89:243-257.
10. **Velasco-Castrejón O.** Micosis profundas. En: García García ML, Giono Cerezo S, Pacheco CR, Escobar Gutiérrez A, Valdespino Gómez JL (eds.). Infecciones Respiratorias Agudas y Crónicas. Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos y Secretaría de Salud, México DF, 1994, pg. 231-248.
11. **González-Ochoa A.** Histoplasmosis primaria pulmonar aguda en la República Mexicana. Estudio de 74 casos. *Rev Inst Salubr Enferm Trop (Mex)* 1959;19: 341-350.
12. **González-Ochoa A.** Epidemiología de la histoplasmosis primaria en México. *Rev Inst Salubr Enferm Trop (Mex)* 1963;23:65-80.
13. **González-Ochoa A, Félix D.** Distribución geográfica de la reactividad cutánea a la histoplasmina en México. *Rev Invest Salud Publ* 1971;31:74-77.
14. **Taylor M, Pedroza-Serés M, Gámez-Aranda A, Toriello C.** Retrospective serological study of histoplasmosis in Mexico. *Mycoses* 1993;36:25-30.
15. **Taylor ML, Toriello C, Pérez-Mejía A, Martínez MA, Reyes-Montes MR, Espinosa-Ávila L, Chávez-Tapia C.** Histoplasmosis in the State of Guerrero, Mexico: a biological approach. *Rev Mex Mic* 1994;10:49-62.
16. **Taylor ML, Chávez-Tapia CB, Vargas-Yáñez R, Rodríguez-Arellanes G, Peña-Sandoval GR, Toriello C, Pérez A, Reyes-Montes MR.** Environmental conditions favoring bat infection with *Histoplasma capsulatum* in Mexican shelters. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61:914-919.
17. **Taylor ML, Reyes-Montes MR, Martínez-Rivera MA, Rodríguez-Arellanes G, Duarte-Escalante E, Flores-Estrada JJ.** Histoplasmosis en México. Aportaciones inmunológicas y moleculares sobre su epidemiología. *Cien Des* 1997;23:58-63.
18. **Chávez-Tapia CB, Vargas-Yáñez R, Rodríguez-Arellanes G, Peña-Sandoval GR, Flores-Estrada JJ, Reyes-Montes MR, Taylor ML, I.** El murciélago como reservorio y responsable de la dispersión de *Histoplasma capsulatum* en la naturaleza. II. Papel de los marcadores moleculares del hongo aislado de murciélagos infectados. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 1998;11:187-191.
19. **Reyes-Montes MR, Bobadilla-Del Valle M, Martínez-Rivera MA, Rodríguez-Arellanes G, Flores-Robles E, Sifuentes-Osornio J, Taylor ML.** Tipificación de aislados clínicos de *Histoplasma capsulatum* por métodos fenotípicos y genotípicos. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 1998;11:195-201.
20. **Reyes-Montes MR, Bobadilla-Del Valle M, Martínez-Rivera MA, Rodríguez-Arellanes G, Maravilla E, Sifuentes-Osornio J, Taylor ML.** Relatedness analyses of *Histoplasma capsulatum* isolates from Mexican patients with AIDS-associated histoplasmosis by using histoplasmin electrophoretic profiles and randomly amplified polymorphic DNA patterns. *J Clin Microbiol* 1999;37:1404-1408.
21. **Salas-Ríos MA, Reyes-Montes MR, Martínez-Rivera MA, Curiel-Quesada E, Taylor ML.** Genotipificación de cepas de *Histoplasma capsulatum* aisladas de pacientes con histoplasmosis asociada al SIDA, mediante el polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 1998;11:202-207.
22. **Pedroza-Serés M, Quiroz-Mercado H, Granados J, Taylor ML.** The syndrome of presumed ocular histoplasmosis in Mexico: A preliminary study. *J Med Vet Mycol* 1994;32:83-92.
23. **Zuñiga-Ramos J, Hernández-Martínez B, Rodríguez-Reyna T, Granados J.** Inmunogenética de la histoplasmosis. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 1998;11:226-228.
24. **Taylor ML, Reyes-Montes MR, G-González R, Casasola J, Hernández-Ramírez A.** Immune response changes with age and sex as factors of variation in resistance to *Histoplasma* infection. In: Baxter M (ed.). Proceedings VIII Congress of International Society for Human and Animal Mycology. Massey University, Palmerston North, 1982, pg. 260-264.
25. **Reyes-Montes MR, Casasola J, Elizondo NE, Taylor ML.** Relationship between age and cellular suppressive activity in resistance to *Histoplasma capsulatum* infection. *Sabouraudia: J Med Vet Mycol* 1985;23:351-360.
26. **Salvin SB.** Immunization of mice against *Histoplasma capsulatum*. *J Immunol* 1953;70:267-270.
27. **Salvin SB.** Resistance to reinfection in experimental histoplasmosis. *J Immunol* 1955;74:214-221.
28. **Saslaw S, Schaefer J.** Relation of sex and age to resistance of mice to experimental *Histoplasma* infection. *Proc Soc Exp Biol Med* 1955;90:400-402.

29. **Drutz DJ, Huppert M, McGuire WL.** Human sex hormones stimulate the growth and maturation of *Coccidioides immitis*. *Infect Immun* 1981;32:897-907.
30. **Restrepo A, Salazar ME, Cano LE, Stover EP, Feldman D, Stevens DA.** Estrogens inhibit mycelium-to-yeast transformation in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*: Implications for resistance of females to paracoccidioidomycosis. *Infect Immun* 1984;46:346-353.
31. **Méndez-Tovar LJ, De-Bièvre C, López-Martínez R.** Effets des hormones sexuelles humaines sur le développement *in vitro* des agents d'eumycétomes. *J Mycol Med* 1991;118:141-143.
32. **Hernández-Hernández F, De-Bièvre C, Camacho-Arroyo I, Cerbón MA, Dupont B, López-Martínez R.** 1995. Sex hormone effects on *Phialophora verrucosa in vitro* and characterization of progesterone receptors. *J Med Vet Mycol* 1995;33:235-239.
33. **Taylor ML, Chávez-Tapia CB, Reyes-Montes MR.** Molecular typing of *Histoplasma capsulatum* isolated from infected bats, captured in Mexico. *Fungal Genet Biol* 2000 (In press).
34. **Carter DA, Burt A, Taylor JW, Koenig GL, White TJ.** Clinical isolates of *Histoplasma capsulatum* from Indianapolis, Indiana; have a recombining population structure. *J Clin Microbiol* 1996;34:2577-2584.