

Histoplasmosis pulmonar. Estudio clínico epidémico de un brote en estudiantes

Por los Dres.:

LUISA DE ARMAS PEREZ¹⁶ ENRIQUE FONT D'ESCOUBET,¹⁷ EDILBERTO
GONZALEZ OCHOA,¹⁸ SILVIA MACOLA BOLAÑO^{***}

de Armas Pérez, L. *Histoplasmosis pulmonar Estudio clínico epidémico de un brote en estudiantes*. Rev Cub Med 17: 5, 1978.

Se presenta un estudio clínico epidémico a raíz de un brote de histoplasmosis pulmonar entre estudiantes por exposición a una fuente de contagio común en una cueva de la provincia de La Habana. De un total de 74 estudiantes expuestos se constató enfermedad clínica en 2 de ellos, los que presentaron formas agudas de tipo "granulítico". El caso estudiado en nuestro control fue confirmado serológicamente por el método de inmunodifusión. Se efectuó el aislamiento del agente causal procedente de la cueva. Se realizó un examen masivo del total de estudiantes expuestos, y se encontró un 57,6% de reactores a la prueba de histoplasmina. Además se realizó contacto con histoplasmina en un grupo similar de la propia escuela por no haber sido expuesto a riesgo, y se encontró un 27,1% de reactores. Por último se exponen algunas consideraciones clínicas y epidémicas sobre las características del diagnóstico de los pacientes y su seguimiento.

INTRODUCCION

A partir del año 1941, en que se extrajo la histoplasmina (producto antigénico obtenido del filtrado en la fase micelial) comenzaron los estudios para conocer la magnitud de la infección (histoplasmosis) por este hongo.¹ Los resultados obtenidos hasta el presente, son variables de acuerdo con las áreas de endemidad y en relación con 103 tipos de suelo y subsuelo, grado de temperatura ambiental y humedad relativa.²⁻¹¹

Se señala, además, como otro factor importante la contaminación de los suelos por deyecciones de murciélagos, pájaros, aves de corral, palomas, roedores y estorninos. Esto último a llevado a considerar como grupos de riesgo a los trabajadores de granjas avícolas, espeleólogos, trabajadores del campo, militares, criadores de pájaros y otros.¹⁻⁸

En sucesión han aparecido varios informes sobre infección, las que demuestran que esta enfermedad no es tan infrecuente como generalmente se piensa. Se informan cifras que internacionalmente oscilan entre el 11% y el 100% de positividad, en los grupos de riesgo; así como en población supuestamente no expuesta, fluctúa entre el 0,68% y el 81%.⁹⁻¹⁸

¹⁶ Especialista de I grado en neumología, hospital antituberculoso de La Habana "Julio Trigo". Secretaría de la Sociedad Cubana de Neumología.

¹⁷ Comandante, jefe del departamento de micología del hospital militar "Carlos J. Finlay"

¹⁸ Jefe del departamento de epidemiología. Dirección Regional, Plaza de la Revolución.

CNICM INFOMED

En nuestro país, como puede observarse en el cuadro I, se han realizado varias encuestas histoplasmínicas y se informan cifras de reactivos que oscilan entre 0% al 20,5%, entre personas que negaron la exposición directa con la fuente de infección. Conjuntamente han sido estudiados varios brotes de la enfermedad, sobre todo en militares, los que nos han aportado datos de mucho interés, para el conocimiento de las características de esta entidad en nuestro medio. Las cifras de reactivos para estos grupos oscilan entre 24% al 100%.^{1,2,}

Con el propósito de llamar la atención, una vez más sobre la frecuencia de esta enfermedad

y los factores que influyen sobre su existencia en la comunidad, se describirán a continuación las características clínicas y epidémicas más relevantes de un brote ocurrido en estudiantes civiles de un instituto tecnológico, como resultado de la aplicación de los métodos de investigación pertinentes, a partir de la sospecha clínica de dos casos cuyo diagnóstico se confirmó.

MATERIAL Y METODO

El estudio se realizó en un total de 306 estudiantes de riego y drenaje del instituto tecnológico "Sierra Maestra" de Managua, provincia de La Habana, cuyas edades estaban comprendidas entre los 15 y 18 años. Con motivo de una práctica de terreno, 74 de ellos

Año	Autores	Población estudiada	Antecedentes de exposición	Porcentaje de positividad
1952	Pardo y colaboradores	Pacientes ingresados en hospitales	No	20,5
1959	Fuentes y Madiedo	96 campesinos	No	15,0
1962	Nocedo Pou y colaboradores	22 soldados	Sí	100,0
1963	Nocedo Pou y colaboradores	230 soldados	Sí	80,0
1965	Nocedo Pou y colaboradores	218 soldados y reclutas	Sí	24,0
1966	Grupo central de epidemiología. FAR	240 soldados	Sí	59,59
1968	Menéndez del Dago	60 alumnos EMCC	No	16,0
		58 niños tuberculosos	No	3,4
		179 niños de consulta externa*	No	0,0
1972	Chang, M. y Font, E.	75 niños enfermos	No	0,0
1973	Chang, M. y Font, E.	46 soldados	Sí	82,0
		6 soldados	Sí	67,0

* Concurrentes por diversas enfermedades a la consulta externa, cuerpo de guardia e ingresados en el hospital militar docente "Carlos J. Finlay".

se intradujeron en una cueva enclavada en los alrededores del Nazareno, donde permanecieron durante tres horas aproximadamente; esta actividad fue fortuita y no programada. Se conoció después que 6 de los estudiantes se intradujeron en las salas más profundas de la cueva. El resto de los alumnos que también fueron examinados, negaron haber entrado en la cueva en esa ocasión.

Diagnóstico clínico

Para el diagnóstico de certeza de la enfermedad, a los sospechosos de haberla adquirido se les hicieron las pruebas señaladas por la práctica médica, incluidas:

- interrogatorio y examen físico
- radiografía de tórax en posición posteroanterior de tamaño 14 x 17 pulgadas
- prueba serológica de inmunodifusión, la cual es positiva ante la presencia de banda M o banda H
- examen micótico del esputo

Estudio epidémico

Se realizó una visita al instituto tecnológico "Sierra Maestra" con el propósito de coordinar con la dirección del mismo las actividades de investigación que debían realizarse y para recoger el listado de los alumnos del plantel. Posteriormente se procedió a lo siguiente:

- interrogatorio a todos los estudiantes que penetraron en la cueva, en busca de antecedentes o hechos clínicos de interés
- radiografía de tórax de tamaño 14x17 pulgadas, a quienes penetraron en la cueva
- pruebas de inmunodifusión a los alumnos expuestos
- pruebas de histoplasmina 1:100 a los dos grupos de estudiantes investigados. Se consideró positiva la induración cutánea de 5 mm y más de diámetro transversal
- visita de observación a la cueva

- raspado de las paredes y toma de muestras adicionales en el suelo
- cultivo de la tierra en busca del agente causal

Resultado del estudio clínico Descripción del

caso No. 1

Paciente R.S.G., HC 42144, de 15 años de edad, del sexo masculino, de la raza blanca, estudiante, que ingresó en nuestro centro el 28 de noviembre de 1973, y fue remitido de otro centro asistencial por sospecha de TB pulmonar activa. El paciente refirió que el día 9 de octubre de 1973 había realizado una visita casual a una cueva de los alrededores de su escuela, donde permaneció alrededor de 3 horas manipulando excretas de murciélagos junto a un grupo de compañeros. A la semana siguiente comenzó a presentar disnea, fiebre de 38 a 38,5°C con escalofríos, astenia, cefalea y tos improductiva. Concurrió al consultorio de un facultativo quien le realizó examen de orina, y le informó que era portador de una infección urinaria para la que le indicó el tratamiento con ASA. Por mantener el paciente el cuadro sintomático, fue enviado a un centro médico hospitalario donde le realizaron radiografía de tórax, y al encontrarle un moteado pulmonar lo remitieron a nuestro hospital. En el interrogatorio, además de lo ya planteado, refirió pérdida de 6 libras de peso desde el comienzo de su enfermedad. El examen físico resultó negativo.

Con los antecedentes señalados y la imagen radiográfica se sospechó, en primer lugar, que se trataba de histoplasmosis pulmonar activa; y en segundo lugar, una granulía tuberculosa. Se valoraron y descartaron otras enfermedades como: bronconeumonía, linfangitis carcinomatosa y fibrosis pulmonar.

Informe de las investigaciones diagnósticas

En la radiografía de tórax inicialmente, posteroanterior que se realizó se observó: moteado con gránulos gruesos en ambos campos pulmonares, sin verse otro tipo de lesiones (figura 1).

Hemograma: 11 gm de Hb; eritrosedimentación: 7 mm¹; leucocitos: 7 800 por mm³ con el conteo diferencial normal.

Estudios bacteriológicos; examen directo y cultivo del esputo en busca de bacilos tuberculosos: (3) negativos; examen bacteriano del esputo: (1) negativo; examen micótico del esputo: (4) negativos; examen micótico de la secreción bronquial: (2) negativos.

Resultados de otras pruebas biológicas y serológicas: prueba de histoplasmina: 10 mm; prueba de tuberculina: 0 mm; prueba de inmu-

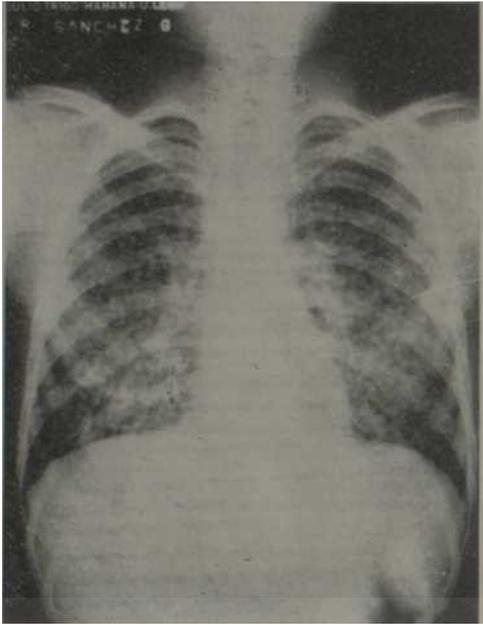


Figura 1. Grueso moteado nodular en ambos pulmones con predominio bibasal.

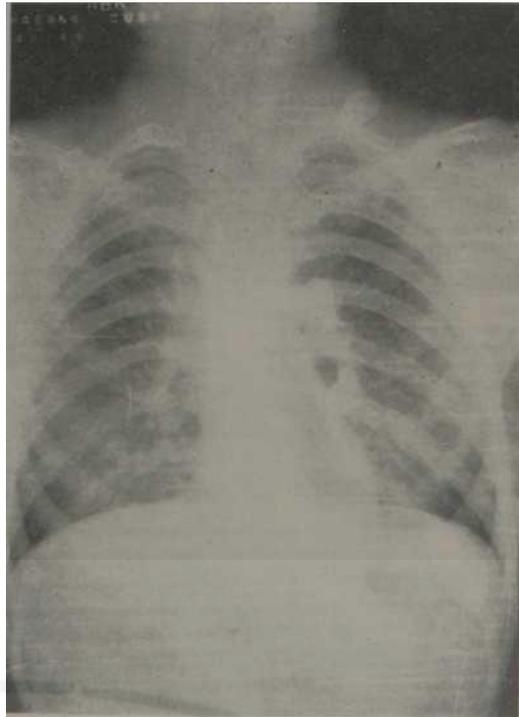


Figura 2. Por la imagen granúlica pulmonar, puede observarse la evolución favorable.



Figura 3. Se observa un ligero moteado reticular fino en ambos pulmones.



Figura 4. En el corte tomográfico de 9 cm no se observan alteraciones pleuropulmonares.

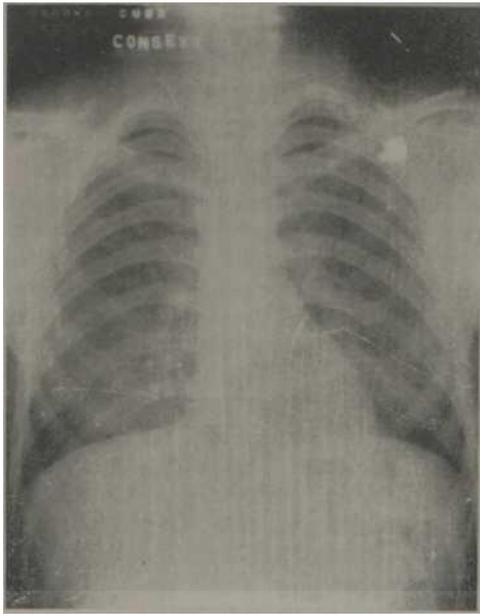


Figura 5. En la radiografía simple de tórax no se observan alteraciones pleuropulmonares.

nodifusión: se observó banda M. También se le realizaron pruebas de la función respiratoria con fecha 11 de diciembre de 1973, cuyos valores fueron: capacidad vital: 66%; capacidad vital cronometrada: 91%; volumen espiratorio forzado: 85%; flujo medio espiratorio forzado: 100%.

El enfermo no recibió tratamiento con anfotericina B en ningún momento, sólo se aplicaron medidas generales y tratamiento sintomático. La evolución fue favorable, como puede verse en la radiografía evolutiva de tórax (figura 2). Egresó del hospital el día 11 de enero de 1974.

La evolución posterior fue seguida a través de la consulta externa del hospital. Se repitió el examen de tórax el día 1 de abril de 1974 y se observaba un moteado reticular fino en ambos campos pulmonares (figura 3).

Con vistas a conocer el estado de su función pulmonar, el día 28 de mayo se le repitieron las pruebas espirométricas y se encontró: capacidad vital: 89%; capacidad vital cronometrada: 87%; volumen espiratorio forzado: 69%; flujo medio espiratorio forzado: 78%.

En la tomografía del 30 de julio de 1974 no se observaron lesiones pleuropulmonares (figura 4).

Evolutivamente desde el punto de vista clínico sólo se refirió disnea a los grandes esfuerzos físicos, lo que motivó la repetición de las PFR en julio 30 de 1974. Los

valores hallados fueron los siguientes: capacidad vital: 80%, capacidad vital cronometrada: 87%; volumen espiratorio forzado: 91%; flujo medio espiratorio forzado: 100%. En la radiografía de tórax de control realizada el 24 de enero de 1976 no se observaron alteraciones pulmonares (figura 5).

Descripción del caso No. 2

Paciente L.D.E., HC 39365 de otro centro hospitalario; de 19 años de edad. Ingreso el día 15 de noviembre de 1973, por haber presentado fiebre de 37 a 39°C, cefaleas, sudoración profusa, astenia, tos seca y escasa expectoración. Como antecedente de interés refirió haber estado en una cueva diez días antes de su ingreso. Al examen físico sólo se encontraron pequeñas adenomegalias en el cuello.

Informe de las investigaciones diagnósticas

En la radiografía de tórax en posición posteroanterior realizada el 28 de noviembre de 1973 se observó un moteado reticulonodular difuso en ambos campos pulmonares. Eritrosedimentación: 8 mm; prueba de tuberculina: 0 mm; prueba de histoplasmina: 8 mm. En este paciente no se completó el estudio con otras investigaciones.

Con el cuadro clínico y la radiografía de tórax se consideraron varios diagnósticos: histoplasmosis pulmonar aguda, tuberculosis miliar y mononucleosis infecciosa. El diagnóstico definitivo fue el primero de los planteados.

Resultado del estudio clínico epidemiológico

Del total de 350 alumnos matriculados en el plantel, pudimos investigar 306, lo que representa el 87,4%. Del grupo de los 74 jóvenes que penetraron en la cueva, 59 (79,72%) completaron sus investigaciones, así como el 89,2% (247 estudiantes) del grupo que negó haberse expuesto en esa ocasión (cuadro II).

De 72 radiografías de tórax realizadas a los alumnos expuestos, solamente 2 (2,7%) presentaron lesiones del tipo de moteado reticulonodular en ambos campos pulmonares hacia la base, y correspondieron a los que presentaron síntomas de enfermedad aguda. Los demás exámenes radiográficos resultaron negativos después de haber sido observados a ciegas por dos radiólogos. A su vez, a este grupo de pacientes se les realizó la prueba serológica de inmunodifusión, en la cual apareció la banda M

CUADRO II
ESTUDIANTES INVESTIGADOS A PROPOSITO DE UN BROTE DE HISTOPLASMOSIS, INSTITUTO
"SIERRA MAESTRA", 1974

Estudiantes	Incluidos en el estudio	en el Complementaron la investigación	Porcentaje
Expuestos a la fuente infectante	74*	59	79,7
No expuestos a la fuente infectante	276	247	89,2
Total	350	306	87,4

CUADRO III
RESULTADOS DE LAS INVESTIGACIONES CLINICAS REALIZADAS AL GRUPO DE ESTUDIANTES
EXPUESTOS, INSTITUTO "SIERRA MAESTRA", 1974

Tipo de investigación	Realizadas	Positivas	%	Negativas	%
Radiografía de tórax en posición posteroanterior	72	2	2,7	70	97,3
Prueba de inmunodifusión	72	6	7,8	66	92,2

CUADRO IV
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE HISTOPLASMINA EN ESTUDIANTES DEL INSTITUTO "SIERRA
MAESTRA", 1974

Estudiantes	Investigados	Reactores positivos	Porcentaje
Expuestos a la fuente infectante	59*	34	57,6
No expuestos a la fuente infectante	247	67	27,1
Total	306	101	33,0

en 6 de ellos, lo que representa el 7,8% de positividad (cuadro III).

En la encuesta histoplasmínica realizada a 59 alumnos expuestos, el 57,6% resultó reactor con más de 5 mm, en tanto que sólo el 27,1% del grupo de 247 alumnos no expuestos en esa oca

sión, reaccionaron a la prueba cutánea (cuadro IV).

La curva de distribución de las reacciones se muestra en forma bimodal con un ala izquierda que corresponde a los

no reactores, y una parte derecha en forma de campana cuyos valores se agrupan alrededor de los 9 mm. El promedio de induración fue de 7 mm (cuadro V).

En la visita de observación a la cueva se encontraron muchos murciélagos muertos, con cuyos esqueletos habrán jugado los alumnos, así como los habrían utilizado para raspar sus paredes, lo que provocaría la remoción del polvo y de la gran cantidad de guano de murciélago que había en el suelo. Fueron visitadas también las salas más profundas de la cueva, donde había las condiciones propicias de oscuridad y humedad, para favorecer el desarrollo del *histoplasma capsulatum*. De ellas se tomaron muestras de tierra para su cultivo en el laboratorio, y se logró el crecimiento del hongo de éstas por el método de dilución,²⁴ aspecto importante, ya que hasta el presente no existen informes de este hecho en los estudios realizados en nuestro país en la población civil.

COMENTARIOS

A propósito de la ocurrencia de este brote de histoplasmosis en jóvenes adolescentes, quisiéramos aprovechar para señalar algunas cuestiones que tienen gran utilidad en la práctica médica diaria.

En primer lugar, planteamos la necesidad de una cuidadosa valoración clínica ante la aparición de un cuadro general difuso a veces acompañado de fiebre, adenomegalias, o ambas, o en ocasiones con síntomas catarrales, en individuos con exposición a posibles fuentes infectantes, ya que pudieran corresponder a formas primarias benignas de la enfermedad.^{25,215}

En segundo lugar, se señala la gran similitud entre las manifestaciones clínicas del comienzo de la histoplasmosis y el de otras enfermedades del aparato respiratorio, entre ellas la tuberculosis pulmonar. A ello se añaden, de igual forma, las características radiográficas de la enfermedad, tales como el infiltra-

CUADRO V

FRECUENCIA DEL TAMAÑO DE INDURACION DE LAS PRUEBAS DE HISTOPLASMINA EN LOS EXPUESTOS, INSTITUTO "SIERRA MAESTRA", 1974

Diámetro de reacción	Frecuencia	Porcentaje
0 mm	21	35,5
1	3	5,1
2		
Q		
O	1	1,7
4		
5	1	1,7
6	3	5,1
7	1	1,7
8	4	6,8
9	5	8,5
10	4	6,8
11	4	6,8
12	3	5,1
13	1	1,7
14	1	1,7
15	2	3,3
16	—	—
17	4	6,8
18		
19	—	—
20		
21	—	—
22	—	—
23	—	—
24	—	—
25	—	—
26	1	1,7
Total	59	100,0

do de tipo neumónico o bronconeumónico, a veces acompañado por adenopatías satélites y el infiltrado reticulonodular ligero hasta la granulia gruesa (observables en la forma pulmonar aguda); las calcificaciones pulmonares e hilares (más comunes en los enfermos clínicamente inactivos); y las formas de reinfección que combinan las calcificaciones con lesiones cavitadas, todas ellas muy similares a las diversas formas de la tuberculosis del adulto. El histoplasma a, lesión de aspecto tumoral, obliga también a hacer el diagnóstico diferencial con los procesos neoformativos malignos del pulmón.²⁵⁻²⁰

En Cuba, de acuerdo con los informes de casos y con los estudios de brotes que se han realizado, las formas radiográficas más frecuentes son las del primer grupo.^{2*12^a, 10} Sin embargo, como en el país se observa una tendencia descendente de la tuberculosis pulmonar, al propio tiempo que actualmente se informa mayor número de pacientes con histoplasmosis, hay que tener presente, la posibilidad de que en los próximos años se observe un grupo de personas portadores de calcificaciones pulmonares, que han pasado la enfermedad de manera subclínica y cuya traducción sea serológica solamente, ya que la reacción cutánea o la histoplasmina, en algunos casos suele ser negativa.

En tercer lugar, con respecto a la anamnesis en pacientes portadores de cualquiera de las diversas formas radiográficas pulmonares ya descritas, se debe plantear un cuidado muy especial, como ha quedado demostrado en otros estudios y en este brote: al enfermo, a quien se investigó correctamente la anamnesis, se le pudo hacer el diagnóstico oportuno; en tanto que en el caso del otro, en que esto no ocurrió, el diagnóstico inicial fue de una granulia tuberculosa. Este hecho puede continuar ocurriendo con alguna frecuencia, si se pasa por alto y no insistimos en conocer si hubo exposición a una fuente infectante, más en nuestro medio donde actualmente gran cantidad de nuestros jóvenes y obreros, además de

nuestra población campesina, realizan trabajos en el campo por largos períodos de tiempo, donde existe la posibilidad del contacto con el agente infectante.²⁸

Conjuntamente con la valoración de todos los elementos ya descritos, es importante el empleo de técnicas diagnósticas notablemente sensibles y específicas. En la histoplasmosis se utilizan las pruebas serológicas siguientes: fijación del complemento; aglutinación al látex y la inmunodifusión, todas de gran especificidad y de gran valor para el pronóstico de la enfermedad.^{25*26*31} Las primeras de ellas resultan más costosas y menos prácticas, ya que requieren más recursos, y técnicas más complicadas, a más de que se obtienen los resultados más tardíamente; sin embargo, la inmunodifusión ofrece mayores ventajas debido a la sencillez y rapidez de su técnica; es más económica, fácil de realizar en cualquier laboratorio y sus resultados pueden obtenerse a las 24 horas.³² En la actualidad se acepta para el diagnóstico certero de la enfermedad, la positividad de algunas de las pruebas serológicas o en combinación, por lo que se recomienda siempre su realización antes de la prueba cutánea para evitar interferencia en los resultados.^{26*31*33} En este estudio el diagnóstico fue basado en ese elemento. La inmunofluorescencia puede ser utilizada con grandes ventajas, tanto en materiales clínicos como para demostrar anticuerpos en el suero; es rápida y simple.³⁴

Otras técnicas diagnósticas son el medulocultivo, que tiene elevada positividad en los casos agudos; así como también, se plantea, con resultados muy favorables, el cultivo del coágulo de sangre periférica.^{26*32*35} Debemos señalar también el gran valor que tiene el aislamiento del hongo en los cultivos de esputo o de la pieza del órgano enfermo. En el paciente que estudiamos, todos los exámenes micóticos del esputo resultaron negativos, quizás debido a expectoración de saliva solamente o bien que habían pasado algunos días desde el comienzo de su enfermedad.

A la prueba de histoplasmina se le concede valor para la realización de encuestas

epidemiológicas, no así para el diagnóstico clínico. En aquellos lugares donde se desea buscar la presencia del agente causal, se hará una encuesta histoplasmínica en una muestra de individuos supuestamente sanos y se podrá determinar indirectamente la presencia del hongo y su transmisión en los alrededores, lo que llevaría implícito establecer las áreas endémicas de riesgo en el país.

En nuestro estudio se ha observado una buena proporción de infestados entre aquéllos en

quienes se recogió el antecedente de exposición; pero es necesario destacar que también se observó un buen número de reactores entre aquéllos que no habían estado en la cueva en esa ocasión, lo que permitirá plantear posibles infecciones recientes, teniendo presente la presencia del hongo en otros lugares de la zona, sin que pueda excluirse la posibilidad de infección anterior, ya que la mayoría de los alumnos son de procedencia rural. Esto deja el camino abierto para otras investigaciones.

SUMMARY

de Armas Pérez, L. *Pulmonary histoplasmosis. A clinical-epidemic study of an outbreak among students.* Rev Cub Med 17: 5, 1978.

A clinical-epidemic study of an outbreak of pulmonary histoplasmosis among students which resulted from their exposure to a common infection source in a cave of the Havana province is presented. From 74 students exposed, a clinical disease was detected in 2; both had acute granuliform forms. The disease in the patients studied by us was serologically confirmed by the immunodiffusion method. An isolation of the causal agent was achieved. All students were screened and 57,6% of reactors to the histoplasmin test were found. Furthermore, a similar group of students from the same school who were not exposed also underwent the histoplasmin test and 27,1% of reactors were found. Finally, some clinical and epidemic considerations on the characteristics of diagnoses among patients and their follow up are exposed.

RESUMI

de Armas Pérez, L. *Histoplasmoze pulmonaire. Etude clinique épidémique d'une pousse chez de étudiants.* Rev Cub Med 17: 5, 1978.

Une étude clinique épidémique est présentée lors de l'apparition d'une pousse d'histoplasmoze pulmonaire parmi des étudiants par exposition à une source de contagion commune dans une caverne de la province de La Havane. D'un total de 74 étudiants exposés à cette source, la maladie clinique a été constatée chez 2, lesquels ont présenté des formes aiguës du type granuleux. Le cas étudié à notre Service a été confirmé sérologiquement par la méthode d'immunodiffusion. L'agent causal provenant de la caverne a été isolé. Tous les étudiants exposés ont été soumis à un examen, et on a trouvé que 57,6% des patients présentaient réaction face à l'épreuve d'histoplasmine. Outre, un contact avec histoplasmine a été réalisé chez un groupe similaire de la même école qui n'avait pas été exposé à cette source de contagion, et il y a eu 27,1 % avec réaction. Enfin, quelques considérations cliniques et épidémiques sur les caractéristiques du diagnostic des patients et sur leur poursuite sont exposées.

BIBLIOGRAFIA

1. *Emmons, W. C.; Eldridge, W. W.* Studies of the role of fungí in pulmonary disease. *Public Health Rep* 60: 1383, 1945.
2. *González Ochoa, A.* Epidemiología de la histoplasmosis primaria en México. *Rev Inst Sal Enf Trop* 23 [1-2]: 65-80, 1963.
3. *Zeidberg, L. D. et al.* Physicals and Chemicals factors in relation to *Histoplasma capsulatum* in soil. *Science* 122: 33-34, 1955.
4. *Seward, Ch. I/V, et al.* An outbreak of histoplasmosis in Oklahoma. *Am Rev Respir Dis* 102: 950-957, 1970.
5. *González Ochoa, A.* Histoplasmosis epidémica y su prevención. *Rev Inst Enf Trop (Méx)* 20 (3): 129-45, 1960.
6. *Pedro Pons, A.* Enfermedades infecciosas. Histoplasmosis. *En su: Tratado de Patología y Clínica Médica, 3ra. ed., Salvat, España* p. 477. 1969.
7. *Larsh, H. W.* Ecology and epidemiology of histoplasmosis. OPS WHO. International Symposium on mycosis, USA p. 207-213.
8. Diseases and sub-Committee Epidemiology American College of Chest Physicians. Epidemiology of the pulmonary mycosis. Report of the committee on fungus. *Chest* 53: 1 1970.
9. *Edwards, et al.* Soil sampling in an urban focus of histoplasmin sensitivity. *Am Rev Respir Dis* 81: 747-51, 1960.
10. *Tosh, F. E. et al.* The second of two epidemics of histoplasmosis, resulting from work on the same starling roost. *Am Rev Respir Dis* 94: 406-13, 1966.
11. *Furcolow, M. L. et al.* The emerging pattern of urban histoplasmin studies on an epidemic in México, Missouri. *N Engl J Med* 264: 1226-30, 1961.
12. *Johnson, J. E. et al.* Histoplasmosis in Florida. I report of a case and epidemiologic studies. *Am Rev Respir Dis* 101 (2): 299, 1970.
13. *González Ochoa, E.* Distribución geográfica de la reactividad cutánea a la histoplasmina en México. *Rev Invest Salud Pública Mex* 31: 2, 1971.
14. *Chen, W. N.; James, O. B.* Histoplasmin sensitivity in the Jamaica population. *West Indian Med J* 21: 4220-24, 1972.
15. *Schmidt, S. et al.* Microepidemia de histoplasmosis en zona rural de Brazilia, D. F., 1967. *Rota Soc Bras Med Trop* 7 (2): 107-15 1973.
16. *Campins, H. C. et al.* An epidemic of histoplasmosis in Venezuela. *Am J Trop Med* 5: 89-95, 1955.

17. *Bouroncle, C. A.* Sensibilidad a la histoplasmina en algunas localidades de Perú. *An Fac Med Perú* 38: 1099, 1955.
18. *Ajello, E. W. et al.* Proceeding of the second National Conference of Histoplasmosis, Ecology, Epidemiology and Control (part 3). Ed. Charles C. Thomas, USA, 1971.
19. *Fuentes, A. C.; Madiedo, O.* *Arch Hosp Univ* 12 (6): 301-15, 1960.
20. *Menéndez del Dago, E.* Histoplasmosis. (Revisión de la enfermedad). Breve estudio epidemiológico basado en la prueba cutánea de la histoplasmina. Tesis de grado, 1968.
21. *Nocedo, P. y otros.* Contribución al estudio de la epidemiología de la histoplasmosis en Cuba. *Rev Cub Med* 4 (2): 143-178, 1965.
22. *Minfar, grupo de epidemiología central.* Investigación epidemiológica de un brote de histoplasmosis en las FAR. *Rev Serv Med MINFAR (Habana)*, 3 (primer semestre) 1966.
23. *Chang, M.; Font, E.* Reporte preliminar de dos brotes epidémicos de histoplasmosis pulmonar aguda. *Bol Hig Epidemiol* 12 (11): 31-5, 1974.
24. *Font D'Escoubet, E. y otros.* Aislamiento de *Histoplasma capsulatum* del medio en Cuba. *Rev Cub Med Trop* 27 (2): 115-127, mayo-agosto, 1975.
25. *Fraser, R. G.* Primary histoplasmosis, in: *Fraser and Paré: Diagnosis Diseases of the chest, v. I.*, Philadelphia, Saunders, 1971, p. 651.
26. *Hinshaw, C.* Histoplasmosis y otras micosis pulmonares, en su: *Enfermedades del tórax*, La Habana, Instituto del Libro, p. 621- 628, 1968.
27. *Baum, G. L.* Cavitación in histoplasmosis: some further comments. *Chest* 67 (5): 625-26, mayo 1975.
28. *Blajot, I.* *Histoplasmosis, en su: Radiología Clínica del tórax.* Barcelona, Toray, p. 156- 57. 1970.
29. *Nocedo P, B. y otros.* Contribución al estudio de la epidemiología de la histoplasmosis en Cuba. *Rev Cub Med* 4 (2): 143- 178, abril 30, 1965.
30. *Jiménez, J. A.; Taquochel, N.* Histoplasmosis pulmonar. Reporte de un caso. *Rev Cub Med* 4 (4-6): 420-422, jul-dic, 1965.
31. *Kauffman, L.* Serology: its value in the diagnosis of coccidioidomycosis; criptococosis and histoplasmosis In: *International Symposium on mycosis Scientific publication No. 206*, p. 98-100. Pan American World Health, 1970.
32. *Font D'Escoubet, E.* Comunicación personal.
33. *Segrest, M. L et al.* Effect of diagnosis skin testing on antibody levels for histoplasmosis. *N Engl J Med* 209: 390-94, 1963.
34. *Kaplan, W.* The fluorescent antibody technique in the diagnosis of mycotic diseases, in: *International Symposium on mycosis. Scientific Publication No. 205*, p. 90-92. Pan American World Health 1970.
35. *Rubinstein, P.* Histoplasmosis, en su: *Micosis broncopulmonares.* Buenos Aires, Editorial Beta, p. 341-370, 1954.