

Utilidad diagnóstica de la prueba intradérmica con histoplasmina, en áreas no endémicas de histoplasmosis

Josep M. Torres-Rodríguez¹, Eduard Ribas-Forcadell¹, Joaquim Gascón², Olga López-Jodra¹ y Mateu Espasa³

¹Grup de Recerca en Micologia Experimental i Clínica, IMIM, Universitat Autònoma de Barcelona, ²Servei de Medicina Tropical, Hospital Clínic, ³Servei de Microbiologia, Hospital Clínic, Barcelona, España

Resumen

La histoplasmosis en España es en casi todos los casos una infección importada que plantea problemas diagnósticos, por ello se consideró de interés evaluar las pruebas intradérmicas con antígeno de *Histoplasma capsulatum* como método de diagnóstico cuando se aplica en pacientes inmunocompetentes que presentan sintomatología compatible con histoplasmosis después de haber permanecido en países de América Latina donde esta micosis es endémica. Se han estudiado nueve pacientes visitantes de varios países de América Latina que presentaron un síndrome febril y manifestaciones respiratorias agudas compatibles con una histoplasmosis. Se incluyeron otras nueve personas asintomáticas, acompañantes de las anteriores y cinco sujetos controles. A los pacientes se les efectuaron estudios micológicos, serología para *H. capsulatum* y pruebas intradérmicas con histoplasmina al 1%, estas dos últimas pruebas también se practicaron a los acompañantes y controles. La prueba cutánea con histoplasmina resultó positiva en siete de los pacientes, en seis de los cuales se comprobaron anticuerpos precipitantes contra el mismo antígeno. Solamente se pudo cultivar *H. capsulatum* de una punción de médula ósea en una enferma. Los siete pacientes fueron tratados con itraconazol v/o mejorando los síntomas a las 2-4 semanas. En cinco acompañantes asintomáticos se comprobó una intradermorreacción positiva para la histoplasmina, considerándose que correspondía a una infección subclínica. En el resto de los pacientes y acompañantes se descartó la histoplasmosis. Se concluye que fuera de las áreas endémicas de histoplasmosis la intradermorreacción con histoplasmina aplicada en sujetos inmunocompetentes resulta un método sencillo y fiable de soporte diagnóstico de esta micosis, además de contribuir al estudio epidemiológico de la misma.

Palabras clave

Histoplasmosis, Histoplasmina, Diagnóstico, Intradermorreacción, Micosis importadas

Diagnostic usefulness of the intradermal test with histoplamin in non-endemic areas of histoplasmosis

Summary

The histoplasmosis in Spain is an imported disease presenting in most of case diagnostic difficulties. In this paper, the intradermal skin test with *Histoplasma capsulatum* antigen as diagnostic method in immunocompetent patients with clinical and radiological signs compatible with histoplasmosis after being visited Central and South American endemic counties, in which this mycosis is endemic. Nine Spanish patients coming from different countries of Latin America with fever and acute respiratory symptoms compatible with histoplasmosis were studied. Other nine accompanying subjects and five controls were also evaluated. Patients underwent mycological cultures and serological tests for *H. capsulatum*. Intradermal test with 1% histoplasmine were done in all patients. Serology and skin tests were also performed in accompanying people. Intradermal were done in healthy controls.

Dirección para correspondencia:

Dr. Josep M. Torres-Rodríguez
IMIM. Avda. Dr. Aiguader, 80
08003, Barcelona, Spain
Tel.: +34 93 221 1009; Fax: +34 93 221 3237
E-mail: jmtorres@imim.es

Aceptado para publicación el 2 de junio de 2000

Skin test with histoplasmine were positive in seven of the nine patients. Six of these showed precipitating antibodies against the same antigen. *H. capsulatum* was only isolated from bone marrow biopsy samples in one patient. The seven patients were given itraconazole by oral route and all symptoms improved after 2 and 4 weeks. In five accompanying subjects the skin test were also positive so that a subclinical histoplasmosis was diagnosed. In the remaining patients and healthy accompanying subjects histoplasmosis infection was excluded. In non endemic geographical areas of histoplasmosis intradermal skin test with histoplasmin when used in immunocompetent individuals is an easy and reliable method for the diagnosis of this mycosis as well as for epidemiological studies.

Key words Histoplasmosis, Histoplasmin, Diagnosis, Skin test, Imported mycosis

La histoplasmosis clásica, también llamada americana o enfermedad de Darling, es una micosis sistémica descrita en más de 60 países [1], que afecta al sistema retículo endotelial (SRE) de personas y animales. Está producida por *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, hongo dimórfico que se encuentra en el suelo, en cuevas, minas y edificios deshabitados, donde abunda el guano de murciélagos y pájaros y las condiciones de temperatura y humedad son óptimas, para establecer su nicho ecológico [2,3].

La vía de contagio es inhalatoria y el mecanismo de enfermedad es por infección primaria, reinfección o reactivación de un foco latente [4]. Experimentalmente Rowley [5] comprobó que 1 a 10 levaduras pueden infectar al ratón, mientras que Ajello y Runyon [5] demostraron que un solo conidio era suficiente para provocarle la enfermedad. Tras su inhalación, una vez instalado en el alvéolo pulmonar, pasa a la forma levadura. Posteriormente se produce una intensa reacción granulomatosa seguida de una caseificación o calcificación, similar a la tuberculosis [6].

En la primoinfección, en el 95% de las ocasiones, las manifestaciones son subclínicas, mientras que en el resto se desarrolla una forma pulmonar o diseminada que puede ser aguda o crónica [7]. Con el advenimiento del sida, la histoplasmosis ha aumentado de frecuencia, presentándose como una importante infección oportunista, junto con otras micosis como la candidosis, la criptococosis y la neumocistosis [8].

La forma subclínica es difícil de diagnosticar debido a que puede ser totalmente asintomática o presentarse como un simple cuadro respiratorio inespecífico, autolimitado y benigno que, desaparece dejando una reacción de hipersensibilidad a los antígenos del hongo y en algunos casos calcificaciones residuales en pulmón y/o bazo.

La forma sintomática de primoinfección en individuos inmunocompetentes, se manifiesta a partir de las dos semanas del contagio como un cuadro febril con o sin foco respiratorio aparente, acompañado de escalofríos y sudación de predominio nocturno. Este síndrome febril suele responder a los antitérmicos habituales pero no a un tratamiento antibacteriano empírico. Además suele cursar clínicamente con astenia, postración, esplenomegalia y discreta hepatomegalia. En la analítica se encuentra leucocitosis con desviación a la izquierda, hipertransaminemia moderada. La radiología torácica muestra infiltrados intersticiales, adenopatías hiliares y cavitaciones apicales. También se pueden observar granulomas hepáticos [6,9].

El diagnóstico clínico diferencial de las formas pulmonares ha de establecerse con la tuberculosis pulmonar, neumonías bacterianas, virales o por micoplasmas, brucelosis, mononucleosis infecciosa, fibrosis pulmonar intersticial, paludismo y con otras micosis como la para-

coccidioidomicosis o la coccidioidomicosis, aunque ésta última es incompatible desde el punto de vista ecológico.

Debido a que la clínica es inespecífica y al escaso conocimiento de la enfermedad en las áreas geográficas no endémicas, como España, existe una gran probabilidad de error diagnóstico, provocando la realización de pruebas complementarias progresivamente agresivas, tratamientos inadecuados y retraso en la filiación del síndrome febril.

Para establecer un diagnóstico etiológico correcto, cabe destacar la importancia de la anamnesis, en ella hay que recoger la estancia del enfermo en algún país endémico y proceder a la obtención de muestras adecuadas, principalmente respiratorias y la punción-aspiración de médula ósea (PAMO) [10] para la observación microscópica y los cultivos, que por su peligrosidad, deben manipularse en laboratorios con un nivel de bioseguridad 3 puesto que las infecciones no son excepcionales, inclusive en nuestro país [11].

Debido a que en las micosis se desarrolla una respuesta inmunológica tanto celular como humoral, en enfermos inmunocompetentes, pueden realizarse pruebas serológicas y cutáneas. En las primeras se detectan anticuerpos a los antígenos del hongo que permiten valorar la evolución y la respuesta al tratamiento [12]. Las segundas sirven para valorar la reacción de hipersensibilidad tipo IV de una forma sencilla [12], la respuesta celular se manifiesta entre 15-40 días después del contacto con *Histoplasma capsulatum*, manteniéndose positiva durante años [1,13]. Es el mecanismo de defensa más importante ante una micosis sistémica, pero no discrimina entre infección pasada o activa [12,13], salvo que se demuestre un viraje [14], por tanto su papel se limita a estudios epidemiológicos [1,2,12,15-19]. Uno de sus inconvenientes es que puede inducir la formación de anticuerpos detectables mediante la serología, dato que sin embargo, no se ha evidenciado por algunos autores [13].

Existe la posibilidad de encontrar falsos positivos debido a la presencia de reacciones cruzadas con otros hongos causantes de micosis sistémicas [1] y por la posibilidad de coinfección con otras especies, debido a la existencia de factores de riesgo comunes [20]. Por el contrario, los enfermos inmunosuprimidos pueden tener pruebas inmunológicas falsamente negativas, debido a la anergia provocada por la enfermedad subyacente [10,21].

El objetivo de este estudio ha sido valorar la utilidad de la intradermorreacción con histoplasmina para el diagnóstico de la infección primaria, sintomática o asintomática, por *Histoplasma capsulatum*, en sujetos inmunocompetentes que habitan en una zona geográfica libre de histoplasmosis y que ocasionalmente visiten áreas endémicas.

CASOS Y CONTROLES

Durante los veranos de 1996, 1997 y 1998 consultaron al Servicio de Medicina Tropical del Hospital Clínico de Barcelona nueve personas con sintomatología compatible con histoplasmosis procedentes de zonas endémicas. También se asistieron otros nueve sujetos asintomáticos, acompañantes de los enfermos. En total fueron diez hombres y ocho mujeres, con edades comprendidas entre los 21 y 65 años, miembros de ONG, turistas o practicantes de espeleología, naturales de Catalunya, sin salidas anteriores fuera de Europa.

Estos individuos formaron parte de siete grupos que visitaron distintos países de América Latina. El primer grupo estuvo formado por un estudiante de medicina que residió durante un mes en una área suburbana de Colombia, con alta prevalencia de tuberculosis, y que posteriormente viajó a la región amazónica del mismo país, presentando al regresar a Barcelona fiebre, síntomas respiratorios y generales. El segundo grupo viajó a una zona de cafetales en Guatemala, presentando dos de los tres componentes fiebre, tos y disnea. El tercer grupo estuvo formado por cuatro espeleólogos que practicaron este deporte en cuevas de Honduras, y sólo uno de ellos mostró una clínica de fiebre y síntomas respiratorios. El grupo más numeroso, con siete componentes, viajó a la República Dominicana donde cinco de ellos visitaron las cuevas *del Pomier*, cercanas a la ciudad de Santo Domingo, habitadas por abundantes murciélagos, enfermándose dos de los visitantes mientras, los dos miembros, que no visitaron las cuevas, se mantuvieron asintomáticos. Las restantes tres personas estudiadas fueron: una turista que hizo la ruta de los Mayas en México, un viajero que permaneció en Nicaragua y una enfermera que viajó al Perú, enfermándose las tres.

Las manifestaciones clínicas fueron: síndrome febril prolongado, que no respondió a la terapia antibiótica empírica salvo en un caso, astenia, tos seca y disnea. Todos los enfermos mostraron imágenes radiológicas de infiltrado intersticial y en seis casos cavitaciones (Figura 1). Los pacientes fueron sometidos a un extenso protocolo de estudio de fiebre de origen desconocido, efectuándose múltiples análisis microbiológicos y serológicos.

A los dieciocho sujetos del estudio se les practicó la prueba intradérmica con histoplasmina y se extrajo una muestra de suero no heparinizado. Siete de los nueve sujetos sintomáticos fueron tratados con itraconazol 200 mg día vía oral durante 3-7 semanas.

Cuatro estudiantes de medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, residentes en esta ciudad y que no habían visitado zonas endémicas de histoplasmosis y un médico que había permanecido en áreas endémicas y que había manipulado el hongo en el laboratorio fueron utilizados como grupo control practicándoles una prueba intradérmica con el mismo antígeno de *Histoplasma*.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la prueba intradérmica y para las serológicas se usó el mismo antígeno metabólico de *Histoplasma capsulatum* desarrollado en medio líquido de Sabouraud en fase filamentosa durante 12 semanas [22,23]. En la intradermoreacción se empleó diluido 1/100 y para las pruebas serológicas a una concentración de 50 y 100 mg/ml.

La intradermoreacción (IDR) se realizó en la región antebraquial anterior, inyectando un volumen de 0,05 ml, valorando la respuesta tardía a las 48 horas. Se consideró como prueba positiva la aparición de una pápu-



Figura 1. Tomografía axial computarizada de tórax en un enfermo con histoplasmosis pulmonar aguda. Se aprecian numerosos infiltrados bilaterales.

la de 5 mm o más de diámetro en el punto de inyección [12,13,16,17,20].

Para la detección de anticuerpos se utilizó la prueba de la doble difusión en agarosa [22], haciéndose, en los positivos, la inmunolectroforesis. Muestras de sueros de nueve pacientes también fueron remitidas al laboratorio de Micología del Hospital Muñiz (Buenos Aires, Argentina) donde se practicaron las pruebas de fijación de complemento y doble difusión con antígeno de *H. capsulatum*.

RESULTADOS

En la tabla 1 se presenta la relación de los dieciocho sujetos estudiados, las pruebas realizadas y el diagnóstico final. Nueve presentaron una clínica compatible con histoplasmosis pulmonar o diseminada, mientras que los otros nueve se mantuvieron asintomáticos. La IDR fue positiva en siete enfermos, y en cinco de ellos se produjo una intensa reacción local con dolor y edema del antebrazo (Figura 2) y síntomas generales (fiebre, dolor local y malestar). La serología fue positiva en seis pacientes, detectándose anticuerpos precipitantes contra antígeno de *H. capsulatum*. Los mismos resultados se obtuvieron en el laboratorio de micología en Buenos Aires.

Sólo se logró cultivar *Histoplasma capsulatum* de una PAMO en una paciente con manifestaciones pulmonares.

En el paciente que se encontró discordancia entre la intradermoreacción y la serología, dada la buena respuesta clínica al itraconazol, se llegó al diagnóstico presuntivo de histoplasmosis pulmonar.

Tomando en cuenta el conjunto de los resultados, se llegó al diagnóstico de histoplasmosis aguda en siete de los nueve enfermos. En los dos pacientes con clínica respiratoria, que presentaron negativas las pruebas intradérmicas y las serológicas, se descartó el diagnóstico de histoplasmosis ya que en un caso hubo buena respuesta al tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico y en el segundo se obtuvo una mejoría espontánea sin haber llegado a un diagnóstico definitivo.

Se consideró que cinco de los nueve sujetos asintomáticos, compañeros de los enfermos, contrajeron en su viaje una histoplasmosis subclínica, por presentar positivas las pruebas intradérmicas y las serológicas, mientras que se estimó que los cuatro restantes no habían sido infectados por *Histoplasma*.

Tabla 1. Relación de los 18 sujetos con sospecha de infección por *Histoplasma capsulatum* y resultado de los estudios y tratamiento realizados (ONG: Organización no gubernamental).

Individuo	Actividad	Sexo	Edad	Estancia	Clínica compatible	IDR	Serología	Tratamiento itraconazol	Diagnóstico
ES	ONG	M	30	Colombia	Sí	+	+	Sí	H.P.A.**.
NC	ONG	F	21	Guatemala	Sí	+	+	Sí	H.P.A.
MP	ONG	F	23	Guatemala	No	+	+	No	H.A***
MC	ONG	F	20	Guatemala	Sí	+	+	Sí	H.P.A.
MF	Espeleología	M	30	Honduras*	Sí	-	-	No	No histoplasmosis
DD	Espeleología	M	32	Honduras*	No	+	+	Sí	H.A.
CH	Espeleología	M	33	Honduras*	No	-	-	No	No histoplasmosis
VZ	Espeleología	M	30	Honduras*	No	-	-	No	No histoplasmosis
RT	Turismo	F	65	México*	Sí	-	-	No	No histoplasmosis
FJ	Turismo	M	38	Nicaragua	Sí	+	-	Sí	H.P.A.*
CR	ONG	F	25	Perú	Sí	+	+	Sí	H.P.A.*
GD	ONG	M	27	Rep.Dominicana*	Sí	+	+	Sí	H.P.A.*
RS	ONG	M	29	Rep.Dominicana*	Sí	+	+	Sí	H.P.A.*
PS	ONG	F	21	Rep.Dominicana*	No	+	+	No	H.A.
FF	ONG	M	23	Rep.Dominicana*	No	+	+	No	H.A.
GM	ONG	F	25	Rep.Dominicana*	No	+	+	No	H.A.
EC	ONG	F	22	Rep.Dominicana	No	-	-	No	No histoplasmosis
XC	ONG	M	23	Rep.Dominicana	No	-	-	No	No histoplasmosis

IDR: Intradermorreacción con histoplasmina al 1%. + Resultado positivo, - Resultado negativo.

*Pacientes con antecedentes de visita a cuevas en su viaje.

**H.P.A.: Histoplasmosis pulmonar aguda

*** H.A.: Histoplasmosis asintomática

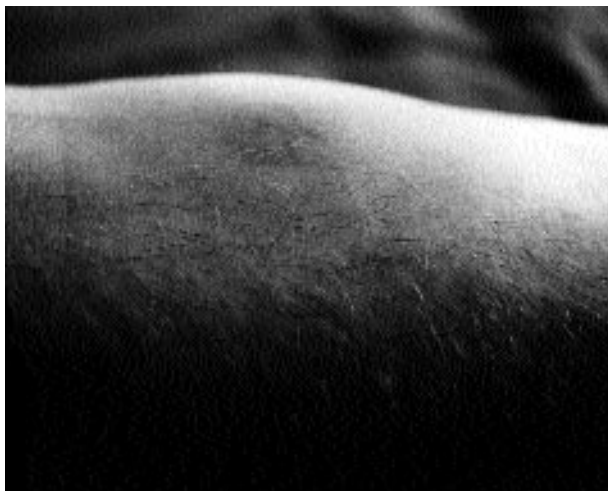


Figura 2. Prueba intradérmica con histoplasmina al 1% en un paciente con histoplasmosis pulmonar aguda. Se observó un importante edema del antebrazo con una zona eritematosa central, dolorosa e indurada a la palpación.

Globalmente se llegó al diagnóstico de histoplasmosis en doce casos, cinco de ellos subclínica.

En los controles, los cuatro estudiantes presentaron las pruebas cutáneas negativas, mientras que el médico resultó con histoplasmina positiva, siendo la serología negativa.

DISCUSIÓN

En los últimos años, en España se han publicado dos casos de histoplasmosis aguda en enfermos VIH positivos [24,25]. En ninguno de ellos existía el antecedente de estancia en países en los que esta micosis es endémica, por lo que no puede descartarse que *H. capsulatum* pueda encontrarse en algún hábitat de nuestro país tal como se ha descrito en otros de Europa [26], sin embargo en uno de los casos se plantea la hipótesis de que el contagio se produjera por la inhalación de cocaína contaminada por esporas del hongo [25], hecho posible si se tiene en cuenta que los cultivos de ésta planta se realizan en países endémicos de histoplasmosis como Colombia, Perú y Bolivia [27].

Tabla 2. Situación clínica y resultados de la intradermorreacción (IDR) y serología, detección de anticuerpos precipitantes contra antígeno de *Histoplasma capsulatum* en 18 sujetos visitantes de zonas endémicas de histoplasmosis.

	Clínica compatible		Asintomáticos		Total
	IDR+	IDR-	IDR+	IDR-	
Serología +	6	0	5	0	11
Serología -	1	2	0	4	7
TOTAL	7	2	5	4	18

La frecuencia creciente de los desplazamientos intercontinentales es una característica de las últimas décadas y en España, los viajes a América Latina ocupan un lugar destacado en los destinos turísticos [28] y en actividades de cooperación por parte de diversas ONG. Estos hechos facilitan la entrada en ambientes naturales donde se desarrolla el *H. capsulatum* de personas, en general jóvenes e inmunocompetentes, que nunca han estado en contacto con este hongo. Dependiendo del inóculo [5] y del estado del huésped [3], sobre todo atendiendo a su inmunidad celular [4], puede producirse una infección subclínica o una enfermedad con localización pulmonar exclusiva o diseminada a partir de este foco [2], produciéndose un estado de hipersensibilidad tipo IV [12]. Hay que considerar que una prueba cutánea positiva en un área endémica se valora como una prueba de inmunocompetencia [22].

Debido a que los síntomas son inespecíficos y compatibles con otros procesos mucho más comunes como la tuberculosis, fuera de las áreas endémicas difícilmente el clínico tiende a considerar el diagnóstico de histoplasmosis. En nuestro medio tampoco suele haber personal de laboratorio que conozca esta infección y es difícil disponer de antígenos de *Histoplasma capsulatum* tanto para realizar pruebas serológicas como cutáneas. Estos hechos dificultan que se llegue con facilidad y rapidez al diagnóstico de esta micosis.

En el estudio de estos pacientes es habitual la realización del Mantoux, prueba útil para el diagnóstico de la tuberculosis. En este mismo sentido, las pruebas cutáneas con otros antígenos, como la histoplasmina, podrían incluirse en los protocolos de estudio en enfermos procedentes de zonas endémicas de histoplasmosis.

La especificidad de la reacción ha sido discutida por la existencia de reacciones cruzadas entre *H. capsulatum* y otros hongos como *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* y *Paracoccidioides brasiliensis* [1]. Estas especies tampoco son autóctonas de nuestro país y salvo *P. brasiliensis* que coexiste con *H. capsulatum*, en algunas zonas de América Central y del Sur, el hábitat de las otras dos especies es diferente.

En este estudio la IDR constituyó una prueba decisiva para llegar al diagnóstico de algunos enfermos, principalmente por el bajo rendimiento de los cultivos que solamente resultaron positivos en una paciente. En cinco enfermos se apreció una hiperergia acompañada de una reacción general con fiebre, malestar, edema antebraquial (Figura 1) altamente sugestivas de una infección aguda.

La IDR también ha sido de utilidad para detectar infecciones subclínicas en acompañantes de los sujetos enfermos con los que compartieron la exposición a la misma fuente de contagio, y ha permitido detectar por lo menos una microepidemia en sujetos que visitaron una

cueva en la República Dominicana donde no se han comunicado casos de histoplasmosis. Esta prueba ha demostrado su utilidad en el estudio de la epidemiología de esta micosis, aplicación unánimemente aceptada [5,29]. Sin embargo no es útil para diagnosticar la enfermedad en habitantes de áreas endémicas debido a que el 80% o más de las personas mayores de 16 años han estado expuestos al hongo [6].

Puede considerarse que la IDR con histoplasmina, cuando se utiliza adecuadamente en un país no endémico de histoplasmosis, en sujetos inmunocompetentes, como los viajeros o el personal de laboratorio, que presentan síntomas agudos y que pueden haber estado expuestos recientemente a las esporas de *H. capsulatum*, constituye un importante método auxiliar de diagnóstico, que en ocasiones puede ser decisivo.

Agradecimientos a los Dres. Ricardo Negroni, Ana María Robles y Alicia Arechavala del Hospital Muñiz de Buenos Aires, Argentina, por haber procesado serológicamente los sueros remitidos para control del calidad.

Bibliografía

- Suárez-Hernández M, Fernández-Andreu CM, Estrada-Ortiz A, Cisneros-Despaigne E. Reactividad a la histoplasmina en trabajadores de granjas avícolas en la provincia de Ciego de Ávila, Cuba. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1992; 34: 329-333.
- Taylor ML, Granados J, Toriello C. Biological and sociocultural approaches of histoplasmin in the state of Guerrero, Mexico. *Mycoses* 1996; 39: 375-379.
- Hajjeh RA. Disseminated histoplasmosis in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21 (suppl 1): 108-110.
- McKinsey DS, Spiegel RA, Hutwagner L, Stanford J, Driks MR, Brewer J, et al. Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1195-1203.
- Rippon JW. *Medical Mycology. The Pathogenic fungi and the pathogenic Actinomycetes*. 3er ed., Philadelphia, WB Saunders Co., 1988:381-424.
- Bennet J E. Histoplasmosis. In Faucy AS, et al. (Eds.) *Harrison's Principles of internal medicine* 14th ed. New York, McGraw-Hill, 1998:1150-1151.
- Arenas R. *Micología médica ilustrada*. Madrid, Interamericana McGraw-Hill, 1993: 201-206.
- Torres-Rodríguez JM. *Micosis sistémicas. Monografías clínicas en enfermedades infecciosas*. Barcelona, Ed Doyma SA, 1991.
- Dismukes WE. Histoplasmosis. En Bennett JC, Plum F (Eds.) *Tratado de medicina interna de Cecil*, 20ª ed. México DF, McGraw Hill-Interamericana, 1997:2094-2095.
- Segura L, Rojas M, Peláez N, Shor-Posner G, Rosa Re D, et al. Disseminated histoplasmosis and human immunodeficiency virus type 1 infection: risk factors in Guatemala. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 343.
- Yravedra J, Robledo AG, Renedo G, Aguirre M. Histoplasmosis. Un caso autóctono por inhalación de esporas en el laboratorio. *Rev Esp Microbiol Clin* 1989; 4:310-313
- Mangiaterra M, Alonso J, Galvan M, Giusiano G, Gorodner J. Histoplasmin and paracoccidioidin skin reactivity in infantile population of Northern Argentina. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1996; 38: 349-53.
- Fernández-Andreu CM, Cadre-Raton AM, Martínez-Machín G, Llop-Hernández A, Suárez-Hernández M. Relación entre la prueba intradérmica de histoplasmina y los niveles de anticuerpos detectables por ELISA e inmunodifusión. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1994; 36: 83-87.
- Kliite PD. The interpretation of agar-gel precipitin reactions in histoplasmosis. *J Lab Clin Med*. 1965; 66: 770-787.
- Van Gelderen de Komaid A, Duran EL. Histoplasmosis in northwestern Argentina II: prevalence of histoplasmosis capsulati and paracoccidioidomycosis in the population south of Chusca, Gonzalo and Potrero in the province of Tucuman. *Mycopathologia* 1995; 129: 17-23.
- Santos MC, Pedrosa CM. Inquerito epidemiológico com histoplasmina e paracoccidioidina em Arapica-Alagoas. *Rev Soc Bras Med Trop Sao Paulo* 1990; 23: 213-215.
- Tavares-Rodríguez M, de Resende MA. Epidemiologic skin test survey of sensitivity to paracoccidioidin, histoplasmin and sporotrichin among gold mine workers of Morro Velho Mining, Brazil. *Mycopathologia* 1996; 135: 89-98.
- Wen FQ, Sun YD, Watanabe K, Yoshida M, Wu JN, Baum GL. Prevalence of histoplasmin sensitivity in healthy adults and tuberculosis patients in southwest China. *J Med Vet Mycol* 1996; 34: 171-174.
- Powell KE, Hammerman KJ, Dahl BA, Tosh FE. Acute Reinfection pulmonary histoplasmosis. A report of six cases. *Amer Rev Resp Dis* 1973; 107: 374-378.
- Barret TV. Intradermic survey with histoplasmin and paracoccidioidin. *Rev Soc Bras Med Trop Sao Paulo*. 1996; 29: 219-220.
- Bonnet D, Balandraud P, Lonjon T, Rey P, Van de Walle JP, Codor L, et al. Image ronde pulmonaire au retour de Guyane Française. A propos de six cas d'histoplasmosis americane pulmonaire. *Med Trop* 1995; 55: 55-60.
- Reiss E, SL Bragg. Immunochemical analysis of histoplasmin proteins and polysaccharide. En Drouhet E, Cole GT, de Repentigny L, Latgé JP, Dupont B (Eds.) *Fungal antigens. Isolation, purification and detection*. New York, Plenum Press, 1988:417-430.
- Negroni Briz R. Histoplasmosis. En Torres-Rodríguez JM, del Palacio-Herranz A, Guarro-Artigas J, Negroni-Briz R, Pereiro-Miguens M (eds.). *Micología médica*. Barcelona, Masson 1994: 250-256.
- Alados JC, Miranda C, Ortiz F, Cano R. Disseminated histoplasmosis in an AIDS patient in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 793-794.
- Santos J, Arana C, Rivero A, García-Bravender R. Histoplasmosis y SIDA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 229-230.
- Sotgiu G, Mantovani A, Mazzoni A. Histoplasmosis in Europe. *Mycopathol Mycol Appl* 1970;40:53-74.
- United Nations International Drug Control Programme. *World Drug Report*. Oxford, Oxford University Press 1997; 22.
- Corachan M. Problemática sanitaria del viajero intercontinental. *Experiencia dels Hospital Clínic i provincial de Barcelona*. *Med Clin (Barcelona)* 1991; 96:750-755
- Zembrzuski MN, Bassanesi MC, Wagner LC, Severo LC. Inquerito intradérmico com histoplasmina e paracoccidioidina em duas regiões do Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop Sao Paulo* 1996; 29: 1-3.