

HISTOPLASMOSIS PULMONAR SECUNDARIA¹

DRES. FERNANDO RÉBORA-GUTIÉRREZ^{2, 3} Y TEODORO CARRADA-BRAVO³

Se describen siete casos de histoplasmosis pulmonar de reinfección, insistiendo en los pequeños matices clínicos y radiológicos que inducen a pensar en esta etiología. Se insiste muy especialmente en la necesidad de aclarar la etiología de padecimientos pulmonares crónicos muy sugestivos de tuberculosis pulmonar y en los cuales la investigación reiterada del bacilo de Koch ha sido negativa. Se señalan las grandes dificultades técnicas que tiene la investigación del *Histoplasma capsulatum* y se insiste en la necesidad de practicar una encuesta intencionada y vigorosa a fin de demostrar el parásito. (GAC. MÉD. MÉX. 68: 1045, 1968).

LA HISTOPLASMOSIS ha dejado de ser un padecimiento raro. Después del año de 1906, en que Darling¹ describió por primera vez al agente causal, confundiendo con una leishmania, dados sus caracteres morfológicos, las comunicaciones sobre esta entidad nosológica se han multiplicado. En 1943, Smith,² sugirió la posibilidad de que hubiera paralelismo entre la histoplasmosis y la coccidioidomicosis. En 1945 Palmer y Peterson,³ describieron una forma de histoplasmosis benigna y frecuente, pues hasta entonces se creía que la enfermedad siempre era una enfermedad mortal, caracterizada por la existencia de úlceras en las mucosas y extensa invasión del sistema retículoendotelial.

En México, al primer caso de histoplasmosis secundaria fue comunicado a esta Academia por los doctores Perrín y Martínez Báez⁷ y posiblemente el primer caso de infección primaria esté relatado en el libro de Actas de Salubridad Pública del Estado de Nuevo León, asentado en el año de 1895 y descubierto por el Dr. Aguirre Pequeño.⁵

A medida que se ha ido conociendo la enfermedad, se le ha ido encontrando gran similitud clínica y patogénica con la tuberculosis. Como a ella, se le describe una fase de primoinfección, otra de diseminación y una fase secundaria de reinfección endógena con localización en órganos ricos en tejido retículoendotelial, principalmente en pulmón.

La histoplasmosis primaria epidémica cada día es mejor conocida gracias a los trabajos publicados en el extran-

¹ Trabajo presentado en la sesión ordinaria del 11 de octubre de 1967.

² Académico numerario.

³ Sanatorio de Huipulco, Secretaría de Salubridad y Asistencia.

jero por Furcolow y Grayton,⁶ y en nuestro medio, muy principalmente por las excelentes comunicaciones que González Ochoa ha hecho al respecto sobre la histoplasmosis primaria epidémica⁵ y por la experiencia personal que en grado mucho menor, algunos hemos tenido al respecto. González Ochoa divide a la histoplasmosis primaria como consta en la tabla 1.

El propio autor considera que la for-

demiólogía, y circunstancias ecológicas. Esta forma primaria aguda reviste frecuentemente aspecto epidémico o de grupo. Acaece después de permanencia en lugares cerrados como cuevas, silos, minas abandonadas en donde hay guano de murciélago. Su sintomatología es variable, pero si bien puede dar manifestaciones moderadas, la forma disneizante y a veces mortal no es la excepción.

TABLA 1
HISTOPLASMOSIS PRIMARIA

Tipo asintomático		La mayoría de los casos
Tipo sintomático	Leve	 } simula catarro gripal.
	Moderada	 } simula neumonía atípica radiografía variable
	Grave	 } epidémica, fiebre intensa, disnea, pocos signos físicos, radiografía característica.

ma asintomática alcanza una incidencia aproximada de 60 al 65%.

En otras ocasiones se expresa por cuadros gripales, neumonías o bien en forma severa febril, disneizante, a veces mortal y con una imagen radiológica peculiar, semejante a la de la diseminación hematógena del *Mycobacterium tuberculosis*, que motiva que cuando se presenta en grupos de individuos expuestos a la misma fuente de contagio, el diagnóstico se haga más claro.

En una decena de epidemias⁷ y dos o tres casos aislados observados por el citado autor, mucho es lo que se ha precisado sobre su sintomatología, epi-

“En los casos graves o muy graves la fiebre fue alta con leves remisiones y acompañada de escalofríos, sudoración profusa, cefalea, dolores musculares y óseos, así como profundo decaimiento y debilidad. Generalmente hubo diarrea y los enfermos que murieron presentaron hepato y esplenomegalia días antes del fallecimiento. Los síntomas y signos respiratorios dominaron el cuadro, siendo lo más llamativo una disnea sumamente acentuada que ni el oxígeno pudo aliviar, la que fue empeorada por la tos y dificultad de expectorar no obstante la cantidad de secreciones broncopulmonares, que en estos enfermos

produce toda clase de ruidos respiratorios; a la percusión se percibieron zonas alternantes de submatidez y matidez por todo el tórax; en los casos fatales fue impresionante la cianosis por la enorme dificultad para respirar, que mató a esos enfermos por asfixia entre la 3a. y 5a. semana. En los que se recuperaron, la sintomatología desapareció en uno o dos meses, pero el alivio fue seguido de una convalecencia prolongada. Radiográficamente lo que do-

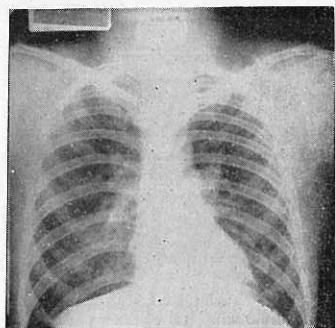


FIG. 1. Imagen radiológica micronodular de una forma de histoplasmosis aguda epidémica.

minó fue la presencia de imágenes micronodulares, múltiples, bilaterales, en proporción variable, siendo más abundantes mientras más grave era el cuadro clínico (Fig. 1); en un caso el aspecto radiológico fue el de un infiltrado neumónico. En los casos moderados la sintomatología, más discreta que la anteriormente descrita y con signos físicos mucho menos aparentes, reproducía en miniatura el cuadro anteriormente señalado, pero en todos, apareció la ima-

gen radiológica ya descrita. Finalmente, en las formas leves solamente un malestar general, con ligera cefalea y dolores óseos y musculares, así como una febrícula irregular acompañada de sudoración, fueron las manifestaciones clínicas de la enfermedad; radiológicamente se presentaron las imágenes nodulares señaladas^{7,5}.

Haciendo un estudio comparativo de nuestras epidemias mexicanas con las norteamericanas reportadas hasta la fecha,⁸ González Ochoa encuentra que en los Estados Unidos el número de sujetos infectados en relación con los expuestos es mayor, ya que en ellos alcanza 90% y entre nosotros solamente 61.2%; que las infecciones mexicanas son mucho más graves, ya que la mortalidad alcanzada es de 28.4%, mientras que en Norteamérica casi no se señalan casos mortales.

En las epidemias mexicanas ha habido la constante asociación de la infección con el guano del murciélago⁹ y además existe una amplia distribución geográfica, pues abarca a diez estados ubicados en diversas regiones y latitudes (Fig. 2).

Se considera que el excremento de murciélago, así como el de gallina, palomas y otras aves sirve como nutriente que permite un mejor desarrollo del hongo en su forma levaduriforme y que en terrenos con pH cercano a 5.2 es donde mejor se desarrolla.¹⁰

En la última epidemia de Colima relatada por González Ochoa, pudo precisarse que el período de incubación del padecimiento es de 3 a 30 días; que la posibilidad de adquirir la infección

es del 100% en los individuos vírgenes a la primoinfección, de tal manera, que como corolario a estos estudios, en nuestro país, sólo deberán trabajar individuos histoplasmino positivos, cuando se les contrate en trabajos de túneles o cuevas en donde abunde el guano de murciélago.^{11, 12}

30 millones de infectados y se estima que del uno al dos por mil de ellos desarrolla histoplasmosis secundaria crónica.¹⁴ En Estados Unidos se sabe que de 500 a 1 000 personas fallecen anualmente de histoplasmosis secundaria y que en los sanatorios antituberculosos de 3 a 4 mil casos son admitidos

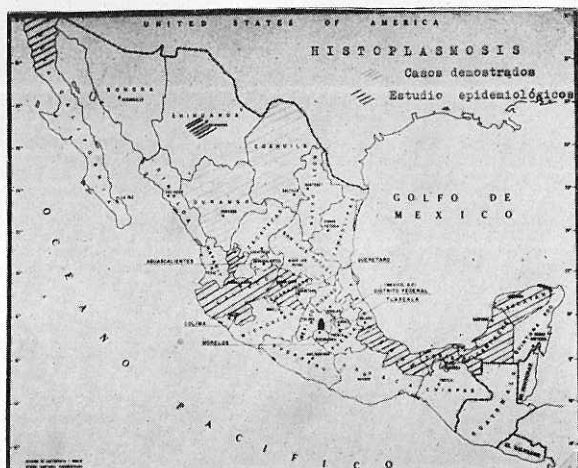


FIG. 2. Distribución geográfica de histoplasmosis de acuerdo al catastro cutáneo con histoplasmina.

Pero si la histoplasmosis primaria aguda es actualmente bien reconocida, no sucede lo mismo con la forma de reinfección o histoplasmosis secundaria y es que el diagnóstico de la misma tropieza con dificultades técnicas importantes.¹³

Cada día se tiene la impresión de que la histoplasmosis es un padecimiento de amplia distribución. En los Estados Unidos se calcula que hay unos

anualmente, con el diagnóstico de tuberculosis pulmonar.

La explicación de por qué es difícil el diagnóstico de la histoplasmosis secundaria crónica estriba en varios puntos: la histoplasmosis es un padecimiento proteiforme, sin cuadro clínico bien definido; es más, en sus localizaciones pulmonares se asemeja a la tuberculosis tanto clínicamente como radiológicamente y por si esto fuese poco, fre-

cuentemente se asocia a esta última, haciendo aún más difícil su reconocimiento.

El diagnóstico de certidumbre sólo puede tenerse sobre la base de demostrar el germen en los tejidos, exudados o material de aspiración, aislando al hongo en cultivo para su identificación. Hay acuerdo general de que la identificación del hongo por medio del cultivo es difícil.¹⁵

Sweany ha encontrado que en lesiones clínicamente activas, como son las lesiones nodulares, los cultivos son negativos en un 100%. Aún en padecimientos claramente activos el diagnóstico es difícil, habiendo observado que en histoplasmosis comprobada, el cultivo se logra en una tercera parte de los casos; en otra tercera parte los resultados son negativos y en el tercio restante se ha logrado identificar el germen después de 10 a 12 intentos de cultivo.¹⁵

Estos resultados son desalentadores, puesto que proceden de un grupo de investigadores con interés especial en demostrar la enfermedad, que usan inoculaciones en ratón y que siembran un mismo espécimen en 10 ó 12 placas a la vez. Es seguro que la mayor parte de los hospitales están desprovistos de facilidades en sus laboratorios para realizar una encuesta tan vigorosa y que el porcentaje de cultivos positivos que estos autores aceptan como buenos y alrededor del 60%, sea en realidad de solo el 27% como ha sido informado por algunos autores.^{15, 16} Existen otros métodos de laboratorio que ayudan al clínico para el diagnóstico de la dolen-

cia, pero de ninguna manera tienen el valor de certeza de la demostración del agente etiológico.

La cutirreacción a la histoplasmina debe interpretarse de manera similar a la tuberculino reacción, esto es, una histoplasminorreacción positiva indica que el individuo ha tenido su primo infección con *Histoplasma capsulatum*, pero no necesariamente que se encuentre enfermo. Una negativa, induce a rechazar esta etiología, pero no necesariamente.

No debe olvidarse que existen reacciones cruzadas entre la histoplasmina, la coccidiodina y la blastomicina, por lo que siempre deben efectuarse las cutirreacciones simultáneamente con los tres antígenos, resultando naturalmente más intensa con el antígeno específico¹⁷

Estudio de las precipitinas. Al igual que otras pruebas serológicas, son frecuentemente negativas en las formas fulminantes de la histoplasmosis diseminada.^{18, 19} González Ochoa en los estudios realizados en las diversas epidemias publicadas por él, encuentra que ya existen hacia la cuarta semana del principio de la sintomatología; alcanzan su acmé pronto, para decrecer entre la quinta y séptima semana y desaparecer entre la doceava y la catorceava semana. Además encontró una discrepancia entre las precipitinas y el cuadro clínico en 29% y con el cuadro radiológico en 30%.^{8, 12}

Fijación del complemento. Sin duda representa el método diagnóstico más en uso. Tiene un alto grado de exactitud en la forma crónica de la enfermedad, con aproximadamente 85 ó

90% de positividad; en cambio, en la forma aguda primaria solamente en 50% de los casos dan títulos positivos. Por otro lado, algunas de las reacciones positivas no tienen categoría de especificidad, sobre todo cuando se trata de reacciones positivas a diluciones bajas.²⁰

Reacciones positivas al 1:16 o 1:23, pueden considerarse como manifestación de actividad, cuando una sola prueba se ha realizado; siempre es conveniente realizar pruebas en serie. Se cree que el incremento de la propiedad anticomplementaria en dos o tres semanas indica infección activa reciente. El título de fijación comienza a bajar de cuatro a ocho meses. En la histoplasmosis de reinfección se observa elevación persistente de la potencia para fijar el complemento. Se han observado reacciones cruzadas con el antígeno del *Blastomyces*, pero la reacción es más intensa con el antígeno homólogo.

También es preciso puntualizar que la repetición de las cutirreacciones con resultados positivos, frecuentemente causa conversión de los títulos serológicos de negativos a positivos, o bien a un aumento de títulos positivos ya existentes, nulificando así el valor de los estudios serológicos subsiguientes.^{18, 19}

González Ochoa¹² en colaboración con la Campaña Antituberculosa, realizó una investigación sobre la fijación del complemento, en conexión con el Departamento de Serología del C.D.C. de Kansas el año de 1963, en diversos hospitales antituberculosos dependientes de la Secretaría de Salubridad y Asistencia. De 1,132 muestras estudia-

das, descontando 394 sueros anticomplementarios, 221 fueron positivos; lo que acusa un 30% de histoplasmosis secundaria crónica presuntiva entre los enfermos hospitalizados en esas instituciones.

La tabla 2 muestra los resultados globales y los propios de cada institución:

TABLA 2

FIJACION DE COMPLEMENTO

Cifras globales:

Número de muestras estudiadas ...	1,132
Sueros anticomplementarios	394
Positivos (títulos de 1:8, 1:60 y 1:64)	233 (30%)

Cifras según las diversas Instituciones exploradas:

Sanatorio de Huipulco	34%
Instituto Nacional de Neumología "Manuel Gea González"	43%
Hospital "Baltazar Izaguirre Rojo" ..	12%
Hospital para Tuberculosos de Zoquipan, Jal.	27%
Hospital General de México	40%

HISTOPLASMOSIS DE REINFECCIÓN

En el Sanatorio de Huipulco, desde hace años hemos tenido la impresión de que muchos pacientes con cuadro clínico y radiológico semejante al de la tuberculosis pulmonar, correspondían a histoplasmosis pulmonar. Sin embargo, los resultados habían sido desalentadores, ya que la impresión clínica no había logrado pasar de una simple sospecha, ante la imposibilidad de demostrar en forma fehaciente al agente etiológico. Recientemente y alentados por la encuesta serológica practicada por González Ochoa en los nosocomios de la Secretaría de Salubridad y Asistencia y

en particular en el propio sanatorio, hemos podido reunir siete casos de histoplasmosis de reinfección crónica, demostrando plenamente al agente causal.

La encuesta micológica no ha sido fácil; a continuación se detalla la forma en que fue hecho el diagnóstico de los siete casos.

En todos ellos los cultivos de la expectoración fueron negativos. En un caso, la demostración del hongo se hizo

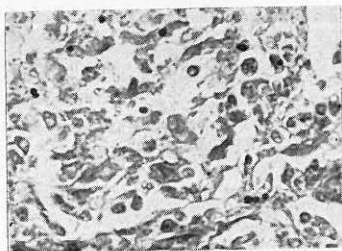


FIG. 3. Se observan en negro pequeños cuerpos levaduriformes de aproximadamente 3 micras (Grocott $\times 780$).

por inoculación del material patológico en ratones, cultivo del material y frotis directo de la pieza, que en este caso fue un ganglio. Se inocularon 15 ratones por vía intraperitoneal y sólo en 5 de ellos se recuperó el hongo a partir del triturado de hígado y bazo. En otro caso se demostró el parásito por cultivo de la pieza reseca y se confirmó en estudio histopatológico del lóbulo extirpado. En los cinco restantes, fue la tinción con técnicas especiales de los lóbulos resecados lo que hizo patente las formas levaduriformes, características del parásito.

En el estudio histológico de los cor-

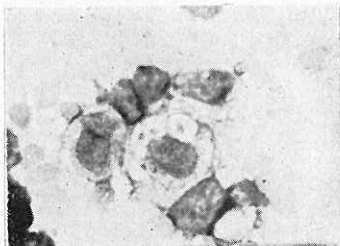


FIG. 4. Frotis de bazo de cobayo en el que se observa un macrófago con cuatro cuerpecillos intracelulares semejantes a Leishmania. (Wright).

tes teñidos por el método habitual de la hematoxilina y eosina no es posible observar la presencia del parásito. En cambio, en los cortes teñidos por los métodos de PAS modificado y con las técnicas de Gridley y Grocott, la demostración del microorganismo intracelular fue muy clara (Fig. 3). Se observaron pequeños cuerpos levaduriformes de 3 a 5 micras de diámetro, con tendencia a formar conglomerados visibles dentro de los elementos del sistema retículoendotelial. Es importante señalar que con el método del PAS se

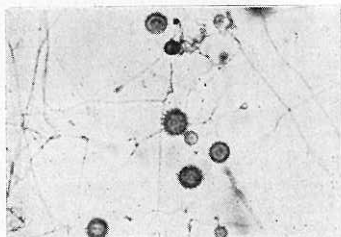


FIG. 5. Hifas de un microcultivo de *Histoplasma capsulatum*. Apréciense las microconidias y las clamidosporas tuberculadas en forma de chayote.

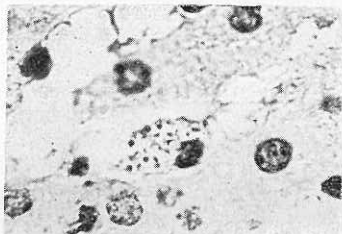


FIG. 6. Corte histológico de hígado de ratón donde se observan las células de Kupffer con innumerables parásitos en su interior

observó de manera selectiva la cápsula del parásito, mientras que el método de Gridley nos permitió observar pe-

midosporas tuberculadas características (Fig. 5). Las inoculaciones practicadas en ratones suizos, de la raza comúnmente empleada en la laboratorio, exigieron de una observación de un mes al cabo del cual fueron sacrificados (Fig. 6), visualizando los parásitos dentro de las células de Kupffer con gran claridad y practicando cultivos del triturado de hígado de bazo en medio de Saboureaud y en medio de gelosa sangre con y sin antibióticos, pudiendo observarse el desarrollo del hongo tanto en la fase levaduriforme, en los cultivos enriquecidos y mantenidos a 37° C, como la fase parasitaria en el

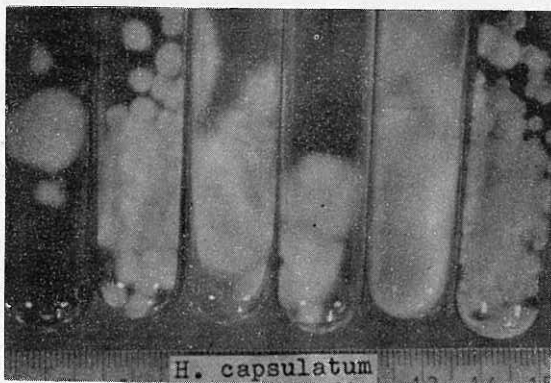


FIG. 7. Cultivos de *Histoplasma capsulatum* en diferentes medios sembrados a 37°C durante un mes.

queños cuerpecillos intraparasitarios que parecen corresponder a núcleos.

La morfología del parásito se pudo confirmar en los frotis de bazo de ratones teñidos con el método de Wright (Fig. 4), y posteriormente en los cultivos practicados se observaron las cla-

vidos de Saboureaud sembrado a 20°C (Fig. 7).

En cuanto al aspecto clínico de estos siete casos, no existió ningún detalle especial que nos haya hecho sospechar de la etiología micótica y sólo algunos pequeños matices que se señalan a con-

tinuación, indujeron a orientar nuestra investigación hacia la etiología histoplasmósica.

En todos los casos la negatividad persistente al bacilo de Koch fue un hecho que hizo sospechar la ausencia de la etiología tuberculosa, pero desde el pun-

tente durante su estancia sanatorial.

Radiológicamente, en la mayoría de los casos se observaron lesiones apicales, bilaterales, excavadas tal como es lo habitual en la tuberculosis, pero con algunos matices, cuando menos en nuestros casos, que vale la pena señalar.

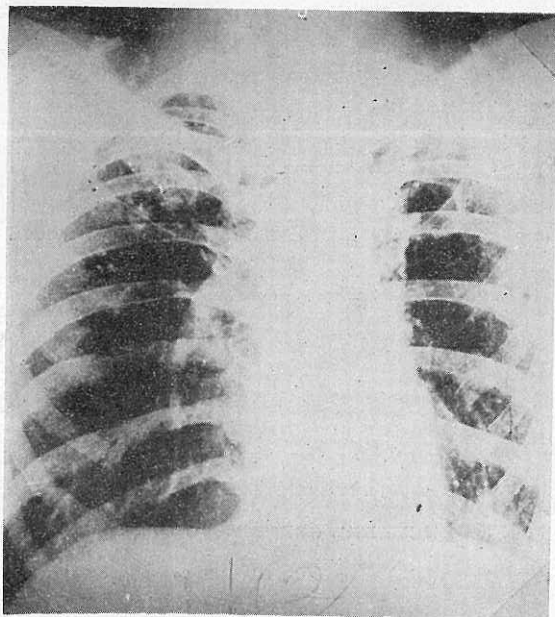


FIG. 8. Calcificaciones múltiples intra y extratorácicas.

to de vista sintomatológico y signológico el cuadro clínico fue idéntico al de una tuberculosis de reinfección. La tos, la hemoptisis, la disnea y la fiebre contaron entre sus síntomas habituales; sin embargo, la fiebre en general formó parte del pasado y no se hizo pa-

Fue frecuente la presencia de calcificaciones gruesas, únicas o múltiples y no fue rara la presencia de ganglios calcificados, de las cadenas cervicales, al grado de que en un caso la biopsia del mismo condujo al diagnóstico (Fig. 8). Esta tendencia a la calcificación la en-

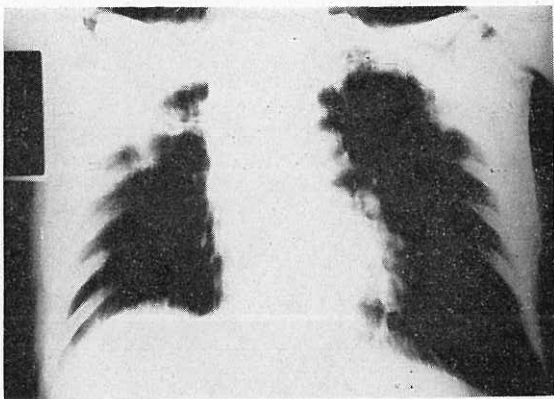


FIG. 9. Tomografía que revela calcificaciones pericavitarias en forma de collar.

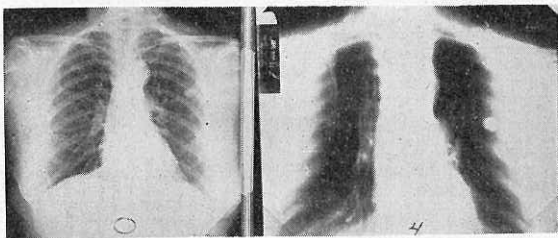


FIG. 10. Nódulo solitario correspondiendo a un histoplasma.

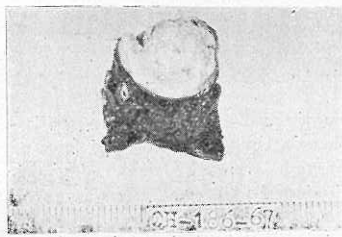


FIG. 11. Histoplasma correspondiente a la radiografía anterior.

contramos en algunos casos en las mismas lesiones excavadas, donde no fue raro encontrar al estudio tomográfico, calcificaciones en su contorno, como en collar de perlas (Fig. 9). Otro caso fue un nódulo solitario descubierto al catastro torácico (Figs. 10 y 11).

COMENTARIOS

La histoplasmosis pulmonar de reinfección constituye un padecimiento

completamente semejante a la tuberculosis en su evolución, sintomatología y signología y aún radiológicamente se semejan. Existen posiblemente pequeños matices radiológicos propios de este padecimiento: la tendencia notable a la calcificación múltiple de las lesiones pulmonares, inclusive visibles en el contorno de las imágenes cavitarias, así como la existencia de ganglios extratorácicos calcificados visibles a rayos X y que pueden ser el motivo de una biopsia para demostrar el parásito. Pero indudablemente que el hecho más importante que induce al diagnóstico y sobre el cual es necesario insistir, es la negatividad reiterada del esputo al bacilo de Koch en pacientes cuyo cuadro clínico y radiológico corresponde al de una tuberculosis. El empleo de los modernos antifímicos ha dejando la impresión de que hace virar rápidamente la baciloscopia de positiva a negativa; esto es real cuando se trata de lesiones recientes, discretas, exudativas y coincide el viraje con la mejoría clínica y con la regresión radiológica; en cambio, en procesos amplios, cavitados, a veces en forma múltiple, la persistencia de una baciloscopia reiteradamente negativa debe ser vista con recelo, ya que debe aceptarse que cada una de dichas excavaciones es potencialmente productora de grandes cantidades de bacilos de Koch y que si bien puede haber algunas baciloscopías negativas, lo lógico es que de vez en cuando aparezca alguna o algunas positivas. Es decir, debemos aceptar el viraje de las baciloscopías a través de un correcto juicio clínico.

La demostración del hongo por los métodos de laboratorio, es laboriosa y exige de técnicas especializadas y de personas adiestradas en la encuesta micológica. El estudio histopatológico del material de biopsia de las piezas reseadas con las tinciones habituales conduce frecuentemente a diagnósticos imprecisos de granulomatosis inespecífica, procesos inflamatorios crónicos y aún de caseosis compatibles con tuberculosis y en los que al no demostrarse el bacilo de Koch, queda en duda que esta sea la verdadera etiología. Sólo una encuesta intencional con personal adiestrado y con el deseo de precisar la etiología de estos procesos inflamatorios crónicos permitirá en lo sucesivo demostrar la etiología micótica de procesos pulmonares que hasta ahora por rutina, por insuficiencia de métodos de investigación han sido etiquetados como tuberculosis pulmonar.

SUMMARY

Seven cases of secondary histoplasmosis are described, with a special emphasis on the minor clinical and radiological characteristics which suggest this etiology. Patients with a tentative diagnosis of pulmonary tuberculosis, in whom repeated search for *M. tuberculosis* has been negative, should be specially suspected to have histoplasmosis. The great difficulties found in the investigation of *H. capsulatum* are pointed out, and the need for a well conducted survey is stressed.

REFERENCIAS

1. Darling, S.: *Histoplasmosis, febrile infection resembling kala-azar found among the natives of tropical America*. Arch. Int. Med. 2: 107, 1908.
2. Smith, C. E., Saito, M. T., Beard, R. R., Rosenberg, H. G. y Whiting, E. G.: *Histoplasmin sensitivity and coccidioidal infections. I Occurrence of cross-reaction*. Am. J. Pub. Health. 39: 722, 1949.
3. Palmer, C. E., y Peterson, O. S.: *Study of pulmonary findings and antigen sensitivity among students nurses*. Pub. Health Rep. 65: 1, 1950.
4. Perrin, T. G. y Martínez Báez, M.: *Nota sobre el primer caso de histoplasmosis en México*. Rev. del Inst. de Salud y Enf. Trop. 4, 1943.
5. González Ochoa, A.: *Histoplasmosis primaria pulmonar aguda en la República Mexicana. Estudio de 74 casos*. Rev. Inst. Enf. Trop. 19, 1959.
6. Furcolow, M. L. y Grayston, J. T.: *Occurrence of histoplasmosis in epidemics*. Am. Rev. Tbc. 68: 307, 1953.
7. González Ochoa, A. y Cervantes Ochoa, A.: *Histoplasmosis epidémica y su prevención*. Rev. Inst. Enf. Trop. 20, 1960.
8. González Ochoa, A.: *Epidemiología de la histoplasmosis primaria en México*. Rev. Inst. Enf. Trop. 23, 1963.
9. González Ochoa, A.: *Relaciones entre el hábitat del murciélago y el Histoplasma capsulatum*. Rev. Inst. Enf. Trop. 23, 1963.
10. Emmons, C. W.: *Isolation of histoplasma from soil in Washington, D. C.* Public Health Rep. 76: 591, 1961.
11. González Ochoa, A.: *Symposium sobre histoplasmosis pulmonar primaria. Generalidades. Aspectos del problema en México*. GAC. MÉD. MÉX. 94: 501, 1964.
12. González Ochoa, A.: *Realizaciones de la investigación científica en México para la salud pública. III. Histoplasmosis*. GAC. MÉD. MÉX. 94: 987, 1964.
13. Monroe, J. y Kurung, J. M.: *Histoplasmosis with review of the literature and report of a case, proved by culture, with involvement of the upper lobe of each lung simulating active bilateral apical, pulmonary tuberculosis*. Ann. Int. Med. 38: 206, 1953.
14. Furcolow, M. L., High, H. H. y Allen, M. F.: *Some epidemiologic aspects of sensitivity to histoplasmin and tuberculin*. Pub. Health Rep. 61: 1132, 1946.
15. Sweany, H. C., Ed.: *Histoplasmosis*. Springfield Charles C. Thomas, 1960.
16. Emmons, C. W.: *Histoplasmosis*. Pub. Health Rep. 72, 1957.
17. Furcolow, M. L., Federspiel, C. F. y Larsh, H. W.: *Histoplasmin, coccidioidin and tuberculin sensitivity among school children in two Texas Counties*. Pub. Health Rep. 70: 12, 1965.
18. Saslow, S., Campbell, C. C.: *A colodion agglutination test for histoplasmosis*. Pub. Health Rep. 64: 454, 1949.
19. Saslow, S., y Campbell, C. C.: *Serological studies in histoplasmosis*. Am. P. Health J. 40: 427, 1950.
20. Furcolow, M. L.: *Comparative serologic study*. En: *Proceedings of the Conference on Histoplasmosis, 1952*. Pub. Health Monograph. No. 39. Washington, Government Printing Office, 1956.
21. Martínez Báez, M.: *Symposium sobre histoplasmosis pulmonar primaria. VI. Las relaciones entre el parásito y huésped en la histoplasmosis*. GAC. MÉD. MÉX. 94: 551, 1964.