

Miguel Ángel Sánchez Alemán.*

Histoplasmosis, the traveler mycosis

Histoplasmosis, la micosis del viajero

Fecha de aceptación: abril 2009

Resumen

La histoplasmosis es ocasionada por el hongo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, este microorganismo se ha aislado en lugares cerrados como cuevas y grutas, se desarrolla mejor en suelos enriquecidos por guano de aves y murciélagos, es por ello que se considera a la histoplasmosis como una enfermedad ocupacional, siendo los espeleólogos, colectores de guano y turistas de aventura los más afectados. La histoplasmosis puede clasificarse como pulmonar, residual y diseminada; la enfermedad comienza al inhalar aerosoles que contienen al hongo, originando una neumonía atípica. La mayor parte de las personas infectadas son asintomáticas; sin embargo, cuando existe alguna inmunosupresión (Sida, enfermedades crónicas) se puede presentar una reactivación que origina la enfermedad diseminada. Durante los últimos años se han presentado brotes de histoplasmosis entre turistas que visitan cuevas en países latinoamericanos, incluido México, por lo que es necesario incrementar la investigación sobre esta micosis sistémica en nuestro país.

Palabras clave: *Histoplasma capsulatum, histoplasmosis, turistas.*

Abstract

Histoplasmosis is caused by the fungus *Histoplasma capsulatum*, this microorganism has been isolated from soil enriched with bird or bat guano, generally from caves. This mycosis is occupational diseases, spelunkers, guano workers and adventure tourists are in risk to acquire the infection. Histoplasmosis could be classified in pulmonary, residual and disseminated disease; spores are inhaled causing strange pneumonia. Generally the infection is asymptomatic, however immunosupred patients (AIDS, chronic diseases) reactivation could be origin disseminated diseases. In recent years, outbreaks of histoplasmosis has been described in travelers to visit caves from Latin-American countries, Mexico is a country with histoplasmosis, is necessary research more about this systemic mycoses in our country.

Keywords: *Histoplasma capsulatum, Histoplasmosis, Travelers*

Micología

La histoplasmosis fue descrita a principios del siglo pasado, durante la construcción del canal de Panamá, por el médico Samuel Darling;¹ décadas después, se descubrió que el agente causal era el *Histoplasma capsulatum*. Existen dos variedades patógenas de este hongo para el humano, *H. capsulatum* var *capsulatum* e *H. capsulatum* var *duboisii*, esta última sólo se presenta en África.² En el presente trabajo nos referiremos como *H. capsulatum* a *H. capsulatum* var *capsulatum*. El microorganismo es un hongo dimórfico termo-nutricional, crece de manera filamentosa en la natura-

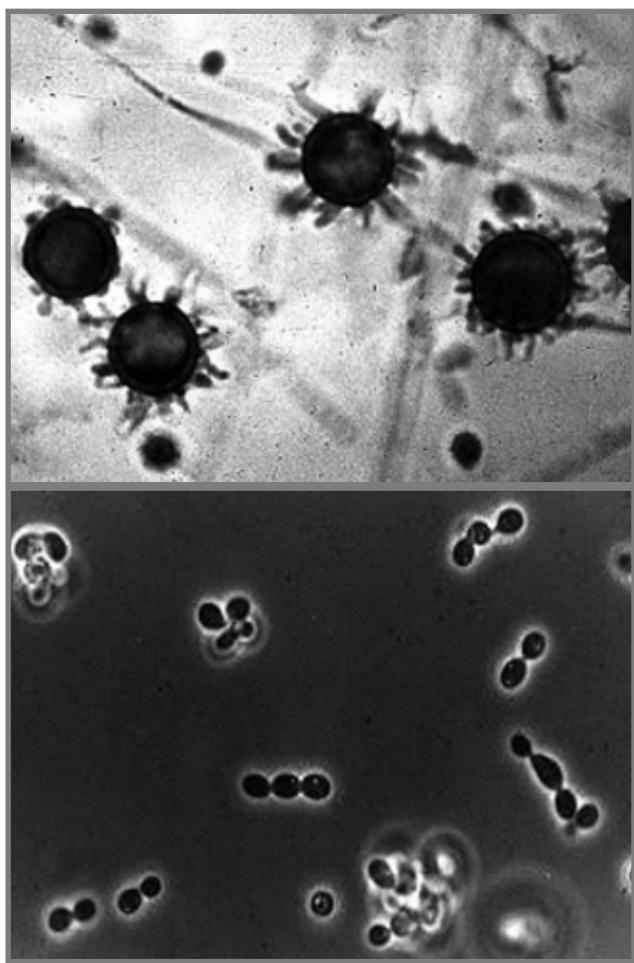
leza, pero cuando infecta a un hospedero se convierte en su fase levaduriforme intracelular. En el laboratorio, en medios como sabouraud y micosel a 25°C presenta su fase micelial y a 37°C, en medios ricos como gelosa sangre y BHI, desarrolla su forma levaduriforme. A partir de la fase micelial, por medio de la observación microscópica, se observan hifas septadas con dos tipos de conidias: microconidias esféricas que pueden estar unidas a conidióforos y macroconidias con paredes gruesas que tienen las típicas proyecciones digitiformes, que asemejan "corcholatas"^{2,3} (fotos 1 y 2).

*Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas, Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos, México.

El dimorfismo de *H. capsulatum* es su principal factor de virulencia, para lo cual se expresan diversos genes durante la transformación de la fase micelial a la levaduriforme, por ejemplo el gen *yps-3* que se expresa en el tercer día durante la transformación. Proteínas como las de choque térmico, *hsp70* y *hsp82*, están relacionadas con cambios en la concentración de ácidos grasos saturados e insaturados de la membrana celular; proteínas como la *hsp60* colaboran para la evasión del sistema inmune. Cuando el hongo es fagocitado por macrófagos y se fusiona el fagolisosoma, entra en acción el antígeno M que degrada el H_2O_2 , además se incrementa el pH mediante una bomba de protones del hongo.⁴

Foto 1

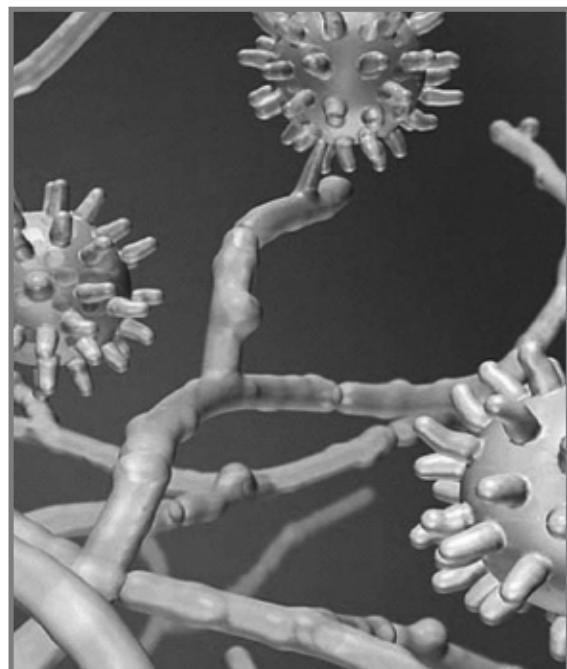
Fase filamentosa (arriba) de *H. capsulatum*, se observan macroconidias digitiformes. Fase levaduriforme (abajo)



H. capsulatum requiere de condiciones óptimas de humedad, temperatura y oscuridad, el hongo se encuentra en suelo que ha sido contaminado por guano de murciélagos y aves como estorninos, zanates y gallinaceas, estas excretas tienen los nutrientes indispensables para el desarrollo del microorganismo. Las condiciones para encontrar al hongo

son más frecuentes en espacios cerrados como grutas, cuevas, túneles, iglesias y construcciones abandonadas, pero también es posible aislar al microorganismo en lugares abiertos como parques públicos donde son frecuentes las excretas de murciélagos y aves.^{5,6}

Foto 2
Carticatura tridimensional de *H. capsulatum* en su fase micelial.



Clínica

La histoplasmosis puede clasificarse como pulmonar primaria (asintomática, leve, moderada y grave), residual de la fase primaria (histoplasmosomas) y diseminada (aguda y crónica), la forma más común es la pulmonar. El padecimiento comienza con la inhalación de aerosoles que contienen, conidias y fragmentos de hifas, originándose una infección respiratoria con síntomas como fiebre intermitente, cefalea y dolores musculares que asemejan a una gripe. Los síntomas ocurren entre 1 y 3 semanas después de la exposición, la mayor parte de los individuos se recupera de manera espontánea durante la tercera semana, éste es el estadio leve de la enfermedad. En la fase moderada la sintomatología aumenta y se presenta una neumonía atípica con un cuadro respiratorio más marcado; la fase grave se asemeja a una tuberculosis, con tos severa, expectoraciones abundantes y fiebres altas. Aunque la mayor parte de las personas cursan la enfermedad de manera asintomática, debido a que la infección es controlada por el sistema inmunológico, se ha descrito que algunas levaduras intracelulares persisten en células permisivas, debido a que el control del sistema inmune es fungistático más que fungicida, por lo que se origina una infección latente, la cual puede reactivarse cuando el sistema inmune se ve disminuido (edad

avanzada, utilización de inmunosupresores, Sida, enfermedades crónicas como cáncer e inclusive alcoholismo crónico razón por la cual la histoplasmosis puede resultar en una reactivación endógena que inicia una enfermedad diseminada. La infección asintomática es común en residentes de áreas donde la micosis es endémica, pero en contraparte se sabe que a mayor tiempo e intensidad de exposición esta enfermedad pulmonar es más severa. En las regiones endémicas se ha detectado que los individuos pueden re-infectarse por otra cepa de *H. capsulatum*, presentándose períodos de incubación más cortos para la enfermedad.^{3,7}

Diagnóstico

La mayor parte de las infecciones por histoplasmosis no son clínicamente reconocidas, debido principalmente a que los médicos no tienen presente esta micosis, a pesar de que existen pruebas para detectar la infección. Para el diagnóstico de histoplasmosis se han utilizado diversos métodos:⁸

- a. **Cultivo:** Muestras de tejido o fluidos corporales se siembran en medio Sabouraud y se incuban a 25°C hasta por 6 semanas. Se observa el crecimiento de microconidias y de macroconidias espiculadas. La confirmación de *H. capsulatum* puede realizarse mediante el dimorfismo termo-nutricional o con el empleo de una sonda de ADN comercial (accu-probe; Gen probe).⁹
- b. **Histopatología:** Se emplea tinción de melamina de plata o ácido peryódico-Schiff, pueden observarse levaduras intracelulares que se confunden con otros hongos patógenos como *Candida glabrata*, *Penicillium marneffei*, *Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus neoformans* y *Blastomyces dermatitidis*.⁸
- c. **Pruebas serológicas:** Son positivas en 90% de los pacientes con histoplasmosis a partir de la cuarta semana después del contacto y la presencia de anticuerpos puede perdurar durante algunos años, por lo que no es posible diferenciar entre infecciones recientes y pasadas. Tienen un valor limitado para fases agudas de la infección y en pacientes inmunosuprimidos. Existen dos pruebas serológicas, la inmunodifusión que utiliza antígeno M y H, y la fijación de complemento, que puede emplear antígenos micelial o levaduriforme.^{8,10}
- d. **Detección de antígeno:** Se utiliza tanto en casos agudos como diseminados, se ha detectado antígeno en sangre, líquido alveolar, fluido cerebroespinal y orina, siendo esta última donde se presenta la mayor sensibilidad. Este método también se utiliza para conocer la eficiencia del tratamiento.⁸
- e. **Pruebas de hipersensibilidad tardía:**^{8,11} También llamadas intradermorreacciones, utilizan sobre todo de cultivo llamado histoplasmina y detectan inmunidad celular, la cual permanece de por vida en el individuo. Su uso es básicamente para estudios epidemiológicos pero tiene muy poco valor diagnóstico, sobre todo en regiones endémicas para el hongo, en el que de 50 a 80% de la población da positivo en esta prueba. Sin embargo, en áreas no endémicas, es una de las pruebas más empleadas

para determinar la histoplasmosis, sobre todo en viajeros.

f. **Pruebas moleculares:**^{8,12,13} Al igual que en otras infecciones, uno de los métodos más prometedores es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Este método se ha empleado no sólo para aislamientos clínicos, sino también para muestras de suelo. Existen sondas comerciales que se emplean en la actualidad para la identificación de cultivos positivos; tanto el uso de sondas como la PCR, deben validarse en estudios clínicos al compararse con respecto al cultivo y detección de antígenos.

Epidemiología

La histoplasmosis afecta principalmente a Centroamérica, Sudamérica y Estados Unidos (foto 3), en este último país, 80% de la población que vive en las riveras de los ríos Ohio y Misisipi ha estado en contacto con *H. capsulatum*^{2,14} y hasta 25% de las personas seropositivas a VIH en estas áreas, desarrollan enfermedad diseminada.¹⁵ En Estados Unidos la histoplasmosis se considera una infección emergente en personas inmunodeficientes, ya que en estos pacientes las formas diseminadas y letales son comunes. Se le considera una enfermedad de tipo ocupacional, se encuentran en riesgo mineros, espeleólogos, guaneros, agricultores y trabajadores rurales de bajo nivel socioeconómico. Los ambientes muy cerrados como cuevas, grutas y construcciones abandonadas inducen morbilidad ocasional que puede generar casos severos, en cambio los espacios abiertos generan una alta morbilidad pero con una baja letalidad, estas últimas asociadas a pacientes inmunosuprimidos. La histoplasmosis es importante en los niños, debido a que en ellos es frecuente la forma diseminada de la enfermedad, por otra parte esta micosis se presenta más en hombres que en mujeres en una proporción de 4:1.^{2,3,8}

Foto 3
Distribución geográfica de *Histoplasma capsulatum*



Las condiciones climáticas de México hacen de nuestro país un medio de cultivo óptimo para las micosis sistémicas, en el norte la coccidioidomicosis; en el sur, la paracoccidioidomicosis; y prácticamente en todo el país, la histoplasmosis.¹⁶ Un pequeño estudio en una comunidad de la sierra norte de Puebla, que no es una zona reconocida por la endemidad de histoplasmosis, encontró que de 57 pacientes, 26.3% resultaron reactores positivos a histoplasmina.¹⁷ Un estudio más en Morelos encontró tres comunidades con prevalencias de histoplasmina de 14.8%, 18.7% y 43.4%, superior al límite de 10% para considerar zonas endémicas, otras dos comunidades presentaron frecuencias de 8.5 y 9.6%. En la investigación de Morelos se encontró una asociación entre el tipo de actividades y la frecuencia de reactores positivos, de 11.8%, 16% y 25.6% en grupos de personas que tienen contacto con aves, individuos que manejan poliniza y trabajadores de cuevas o minas, respectivamente.¹⁸

Un factor importante para la transmisión de la histoplasmosis es la presencia del "vector" que disemina al microorganismo. El número de especies de murciélagos en los cuales se ha encontrado al hongo va en aumento, especialmente en el continente americano,¹⁹ en un estudio se aisló *H. capsulatum* en 17 de 55 murciélagos de 6 especies provenientes de México.

La histoplasmosis en México se ha asociado con espacios cerrados en donde los murciélagos pernoctan, además se sabe que 60 de las 134 especies de nuestro país pernoctan en espacios cerrados,²⁰ por lo que es posible que sea alta la frecuencia de murciélagos infectados por *H. capsulatum*. Los estados de Guerrero y Morelos cuentan con un gran número de minas, cuevas y murciélagos con *H. capsulatum*, por lo que estas regiones se consideran endémicas para la histoplasmosis; a pesar de ello, es muy poco lo que se conoce sobre la epidemiología de esta infección en México.^{21,22}

Brotes en viajeros

El sistema de vigilancia GeoSentinel, que comprende 25 clínicas para viajeros alrededor del mundo, detectó entre abril de 1998 y marzo de 2002 que la histoplasmosis ocupa más de 70% de las micosis sistémicas adquiridas por viajeros en todo el mundo²³ y junto con la coccidioidomicosis son las micosis más frecuentes adquiridas por turistas. La mayor parte de los reportes proviene de viajeros norteamericanos que adquirieron la infección en norte, centro o Sudamérica. Aunque la histoplasmosis ha sido considerada como una infección de espeleólogos, entre los cuales 60 a 64% son histoplasmina positivos,²⁴ en fechas recientes se han presentado brotes de histoplasmosis en viajeros (turismo de aventura y ecoturismo) que visitan América Latina (cuadro 1).²⁵⁻³⁶

Algunos brotes son importantes por las características singulares que presentaron. En marzo de 2001, más de 250 estudiantes norteamericanos presentaron sintomatología de histoplasmosis, de ellos 150 fueron histoplasmina positivos y 25 requirieron hospitalización, todos tenían en común un viaje reciente a Acapulco, a un hotel que estaba en remodelación.³² Este estudio cobra importancia debido a que la fuente de infección no fueron las típicas áreas donde se acumula el guano de murciélagos y aves, fue la tierra de macetas, por lo que parece que en regiones endémicas los sitios con guano no son necesarios para adquirir la infección por viajeros u otras personas.³² En ese mismo año, autoridades de Nuevo León mencionan un brote de histoplasmosis en turistas regiomontanos que acudieron a vacacionar durante abril a Acapulco, se consiguieron muestras de 59 personas, de las cuales 34 fueron positivas, con lo que se comprueba que el turismo nacional también está en riesgo de adquirir este tipo de micosis.³⁷

Cuadro 1
Brotes de histoplasmosis en viajeros a Latinoamérica

Destino	Fuente	Origen	% Hist (n)*	Año	Ref
Martinica	Francia	Cueva	100 (13)	1995	25
Perú	Italia	Cueva	100 (4)	1995	26
Costa Rica	Costa Rica	Cueva	72 (75)	1998	27
Costa Rica	EUA, Canadá	Cueva	64(14)	1998	27
Ecuador	EUA	Cueva	23.5(17)**	1999	28
Dominicana	España	Cueva	100(6)	2000	29
Belice	Canadá	Cueva	87.5 (16)	2000	30
México	Japón	Cueva	2	2001	31
México	EUA	Hotel	54 (273)	2001	32
Nicaragua	EUA	Cueva	100 (14)	2001	33
Guatemala	España	Escuela	100(9)	2001	34
Salvador/Guatemala	Noruega	Cueva	57.1(14)	2004	35
México	Austria	Cueva	3	2007	36

*Proporción de individuos positivos a histoplasmina (total de individuos).

** Proporción de casos diagnosticados por clínica.

Un brote reciente de histoplasmosis severa se reportó en personas que visitaron cuevas en Nicaragua, la infección se encontró en los 14 viajeros que ingresaron a la cueva y la enfermedad presentó síntomas en 86% de los individuos, los 12 turistas enfermos presentaron anomalidades pulmonares radiográficas. La histoplasmosis generalmente se considera una infección moderada y autolimitada en individuos sanos, sin embargo el brote en Nicaragua presentó 100% de infección y 86% de sintomatología, de los cuales 50% requirieron hospitalización y 83% interrumpió sus actividades (escuela, trabajo); 80% de los viajeros recibió terapia antimarialaria preventiva, pero nunca se les explicó sobre los riesgos y medidas preventivas contra la infección por histoplasmosis.³³ Se han documentado brotes epidémicos de histoplasmosis en viajeros que asisten a cuevas en donde no se encuentran murciélagos, como en los dos brotes de Costa Rica, lo cual pone de manifiesto una vez más que la histoplasmosis no se restringe a los típicos lugares donde es evidente la presencia de guano de murciélagos. Hasta antes de los brotes en Costa Rica, la cueva que originó la infección era visitada por 600 turistas al mes, pero no se habían reportados brotes epidémicos hasta 1998, por lo que se cree que *H. capsulatum* se introdujo posterior a esa fecha.

Después de los brotes, empresas turísticas todavía ofrecían visitar la cueva como un atractivo turístico.²⁷

Los viajeros tienen una gran variedad de riesgos de adquirir alguna enfermedad infecciosa como diarreas, dengue, malaria y fiebres hemorrágicas. Las micosis emergen como infecciones que no se restringen sólo a las áreas endémicas, de manera reciente la histoplasmosis y la coccidioidomicosis se han incluido como enfermedades relacionadas a viajes en el *Health Information for International Travel Yellow Book*. El diagnóstico diferencial de viajeros con enfermedades respiratorias y cuadros agudos de fiebre, incluye legionelosis, leptospirosis, esquistosomiasis, histoplasmosis, coccidioidomicosis, influenza, parainfluenza, micoplasma, dengue y malaria.

Las autoridades de salud internacionales, en especial las de Estados Unidos, ofrecen a los viajeros una serie de recomendaciones cuando visitan ciertas áreas del mundo que son endémicas para algunas infecciones, gracias a esta vigilancia se han detectado diversos brotes de micosis como la histoplasmosis. Los países considerados endémicos, como México, deben realizar un esfuerzo para incrementar la vigilancia, diagnóstico e investigación para controlar *H. capsulatum*.

Referencias

- Darling ST. "A protozoan general infection producing pseudotubercles in the lungs and focal necroses in the liver, spleen and lymph nodes". *JAMA* 46:1283-1285
- Kauffman CA. "Histoplasmosis: a Clinical and laboratory update". *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:115-132
- Bonifaz A. *Micología Médica Básica*. 2^a ed., México: Méndez editores, 2000; 257-274
- Retallack DM, Woods JP. "Molecular epidemiology, pathogenesis, and genetics of the dimorphic fungus *Histoplasma capsulatum*". *Microb Infect* 1999; 8:17-825
- Cano M, Hajjeh RA. "The epidemiology of histoplasmosis: a review." *Semin Respir Infect* 2001; 16: 109-118.
- Lottenberg O, Waldman RH, Ajello L, et al. "Pulmonary histoplasmosis associated with exploration of a bat cave". *Am J Epidemiol* 1979;110:156-161
- Eissenberg LG, Goldman WE. "Histoplasma variation and adaptive strategies for parasitism: new perspectives on histoplasmosis". *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 411-21.
- Wheat LJ. "Current diagnosis of histoplasmosis". *Trends Microbiol* 2003; 11: 488-494.
- Stockman, L, KA Clark, JM Hunt, and GD Roberts. "Evaluation of commercially available acridinium ester-labeled chemiluminescent DNA probes for culture identification of *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, and *Histoplasma capsulatum*." *J. Clin. Microbiol.* 1993; 31: 845-850
- Williams B, Fojtasek M, Connolly-Stringfield P, et al. "Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection during an outbreak in Indianapolis, Ind." *Arch Pathol Lab Med* 1994;118: 1205-1208.
- Kaufman L, Terry RT, Schubert JH, et al. "Effects of a single histoplasmin skin test on the serological diagnosis of histoplasmosis". *J Bacteriol* 1967; 94: 798-803.
- Martagon-Villamil J, Shrestha N, Sholtis M, et al. "Identification of *Histoplasma capsulatum* from culture extracts by real-time PCR." *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1295-1298.
- Reid TM, Schafer MP. "Direct detection of *Histoplasma cap-*
sulatum in soil suspensions by two-stage PCR." *Mol Cell Probes* 1999;13: 269-273
- Edwards LB, Acquaviva SA, Livesay VT, et al. "An atlas of sensitivity to tuberculin, PPD-B and histoplasmin in the United States." *Annu Rev Respir Dis* 1969; 99:1-18
- Kurtin PJ, McKinsey DS, Gupta MR, et al. "Histoplasmosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: hematologic and bone marrow manifestations." *Am J Clin Pathol* 1990; 093: 367-372
- Méndez-Tovar LJ, "Las micosis sistémicas en México". *Gac Med Mex* 2008; 144: 128-130
- Méndez-Tovar LJ, Lemini-López A, Hernández-Hernández F, et al. "Frecuencia de micosis en tres comunidades de la sierra norte de Puebla". *Gac Med Mex* 2003; 139:118-122
- Taylor ML, Morales-Quiroz A, Chávez-Cortés CR, et al. "Actualidades inmunológicas y moleculares sobre la epidemiología de la histoplasmosis en Morelos, México". *Gac Med Mex* 2000; 136: 441-448.
- Taylor ML, Chávez-Tapia CB, Vargas-Yáñez R, et al. "Environmental conditions favoring bat infections with *Histoplasma capsulatum* in Mexican shelters". *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 914-919
- Arita HT. "Conservation biology of the cave bats of Mexico". *J Mammal* 1993; 74: 693-702.
- Taylor ML, Granados J, Torriello C. "Biological and sociocultural approaches of histoplasmosis in the State of Guerrero, Mexico". *Mycoses* 1996; 39: 375-379.
- Taylor ML, Torriello C, Pérez-Mejía A, et al. "Histoplasmosis in the state of Guerrero, México: a biological approach". *Rev Mex Microbiol* 1994; 10: 49-53.
- Freedman DO, Kozarsky PE, Weld LH, et al. "Geosentinel: the global emerging infections sentinel network of the International Society of Travel Medicine." *J Travel Med*, 1999; 6: 94-98.
- Ashford DA, Hajjeh RA, Kelley MF, et al. "Outbreak of histoplasmosis among cavers attending the National Speleological Society annual convention, Texas, 1994." *Am J Trop Med*

- Hyg*, 1999; 60: 899-903.
25. Salomón J, Flament-Sailleur M, De Truchis P, et al. "An outbreak of acute pulmonary histoplasmosis in members of a trekking trip in Martinique, French West Indies." *J Travel Med* 2003;10: 87-93.
 26. Nasta P, Donisi A, Cattane A, et al. "Acute histoplasmosis in spelunkers returning from Mato Grosso, Peru." *J Travel Med*, 1999; 6:158-260.
 27. Lyon GM, Bravo AV, Espino A, et al. "Histoplasmosis associated with exploring a bat-inhabited cave in Costa Rica, 1998-1999." *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70: 438-442.
 28. Valdez H, Salatan RA. "Bat associated histoplasmosis in returning travelers: case presentation and description of a Cluster." *J Travel Med* 1999; 6: 258-260
 29. Gascón J, Torres JM, Luburich P, et al. "Imported Histoplasmosis in Spain." *J Travel Med* 2000; 7: 89-91
 30. Buxton JA, Dawar M, Wheat LJ, et al. "Outbreak of histoplasmosis in a school party that visited a cave in Belize: role of antigen testing in diagnosis". *J Travel Med* 2002; 9: 48-50.
 31. Hatakeyama S, Kashiyama T, Takechi A, et al. "Case-associated acute pulmonary histoplasmosis in two Japanese returning from Mexico." *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2001; 39: 293-297
 32. Morgan J, Cano MV, Feikin DR, et al. "A large outbreak of histoplasmosis among American travelers associated with a hotel in Acapulco, Mexico, spring 2001." *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69: 663-669.
 33. Winberg M, Weeks J, Lance-Parker S, et al. "Severe Histoplasmosis in Travelers to Nicaragua." *Emer Infect Dis* 2003; 9: 1322-1325.
 34. García-Vázquez E, Velasco M, Gascón J, et al. "Infección por *Histoplasma capsulatum* em um grupo de cooperantes em Guatemala." *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 274-276.
 35. Nygard K, Brantsaeter A, Feruglio S, et al. "Histoplasmosis among travellers to Central America." *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006; 126: 2838-2842
 36. Hoenigl M, Schwetzl I, Wurm R, et al. "Pulmonary histoplasmosis in three austrian travelers after a journey to Mexico." *Infection* 2008; 36: 282-4
 37. Díaz Cuello G, Álvarez Dávila S, García Adame M, et al. "Comportamiento clínico de un brote de histoplasmosis como infección respiratoria aguda en los municipios de Guadalupe y Apodaca 2001." *Resdyn* 2001; 4. En <http://www.cdc.gov/travel/diseases.htm>.