NUEVO ACADEMICO

Dr. Antonio González Ochoa,
académico de número en la sección de medicina preventiva e higiene.

Datos biográficos del

Dr. Antonio González Ochoa.

Nació en Ciudad Guzmán, Jal., el 9 de julio de 1913, siendo sus padres el señor Dr. Angel González y la Sra. Elvira Ochoa de González.

Hizo sus estudios preparatorios en la Universidad de Guadalajara, Jal., y los profesionales en la Facultad de aquella ciudad y en la Escuela Nacional de Medicina de México, habiéndose recibido de Médico-Cirujano en este último establecimiento el 6 de abril de 1937.

Su especial inclinación por la medicina tropical y la micología lo llevó a Europa a adquirir esos conocimientos en el Instituto de Enfermedades Tropicales de Hamburgo y en el Laboratorio de Parasitología de la Facultad de París, adquiriendo en este establecimiento, además, el título de médico colonial.

Por invitación que al efecto se le hizo, asistió al Centro de Micología del National Institute of Health de Washington y al Centro Micológico de Duke University, de North Carolina, (E. U. A.). Desempeña en la actualidad los cargos de: Jefe del Laboratorio de Micología del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales, Profesor de la Escuela de Graduados de la Universidad Autónoma de México y Profesor de Micología médica en la Escuela de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional.

En el Congreso Internacional de Medicina Tropical celebrado en Washington en 1948, fué nombrado presidente honorario de la sección de micología médica. Es miembro de la Sociedad Americana de Micología, de la Sociedad Mexicana de Dermatología y de la Sociedad Mexicana de Historia Natural.

Es coautor de la obra "Tropical Diseases" que se publicará a fines de 1949. Los diversos escritos que ha hecho al margen de los trabajos que viene realizando, especialmente con su carácter de investigador del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales de México, sobre micología, corren publicados en revistas nacionales y extranjeras.

La Academia Nacional de Medicina de México lo aceptó con el carácter de socio numerario, en la sección de Medicina Preventiva e Higiene, el 14 de abril de 1948.

CONCEPTOS ACTUALES SOBRE SENSIBILIZACION CUTANEA A LA HISTOPLASMINA *

Por el Dr. ANTONIO GONZALEZ OCHOA,
académico de número.

Quiero que mis primeras palabras ante esta docta corporación sean de profundo reconocimiento por el alto honor que se me ha dispensado al ser admitido como académico de número, distinción inmerecida que trataré de corresponder con la muy modesta labor científica que desempeño.

Durante la conscripción en los EE. UU. del Norte, Long y Stearns (1943) llamaron definitivamente la atención sobre la diferente incidencia de nódulos pulmonares calcificados de acuerdo con las diversas localidades geográficas, incidencia que variaba de 6% en Oregón a 28% en Kentucky, anotando que el área de mayor predominancia correspondía a la región central oriental, contrastando con una baja frecuencia en los estados del norte, sur y occidente de esa área.

Hasta esa época las calcificaciones pulmonares se interpretaban como la evidencia de una tuberculosis curada, por lo que sorprendía la falta de relación entre las diversas incidencias de nódulos pulmonares y la distribución de la tuberculosis, ya que en estados de baja tuberculización la frecuencia de calcificaciones era muy alta.

Aunque desde 1926, Opie et al. observaron que un número apreciable de niños con lesiones radiológicas pulmonares, interpretadas como tuberculosis, no reaccionaban a la prueba tuberculínica, y numerosos autores como Hetherington et al. (1929), Barnard et al. (1931), Crabtree et al. (1933), Lumsden y Dearing (1940), Gass y sus asociados (1941), Olsen et al. (1941), (1943), Long y Stearns (1943), Dillón et al.

---

* Trabajo de ingreso como académico de número en la sección de Medicina Preventiva e Higiene. Leído en la sesión del 29 de septiembre de 1948.

(1945) y otros más seguían insistiendo sobre el mismo hecho, no sólo comprobado en niños sino también en adultos, poco se avanzaba en la explicación del fenómeno, no obstante que todos estos estudios revelaban, con monótona regularidad, el que en ciertas áreas de los EE. UU. la prevalencia de calcificaciones pulmonares estaba muy lejos de explicarse sobre la base de la tuberculosis. Algunos tisiólogos sostuvieron la idea de que tales casos de origen tuberculoso habían perdido la sensibilidad cutánea a la tuberculina al curar, explicación difícil de aceptar ya que la mayor parte correspondían a niños, siendo por otra parte bien conocida la baja reversión a la negatividad de esa reacción cutánea.

Los datos anteriores condujeron a la búsqueda de las causas no tuberculosas de la producción de calcificaciones pulmonares, y así Olsen, Wright y Nolan (1941) y Dearing et al. (1941), inculparon a los ascárides, aunque sin poder probar el que fueran causa significante.

Aronson (1942) y posteriormente Smith (1943), presentaron la evidencia de que entre los indígenas del suroeste de los EE. UU., tuberculino-negativos y coccidiodiña-positivos, la coccidioidomicosis era responsable, en gran número de casos, de la presencia de nódulos pulmonares calcificados, evidencia sustentada por el dato previo del hallazgo del *Coccidioides immitis* en nódulos pulmonares. Pero la infección por *C. immitis* está restringida a la región suroeste del territorio norteamericano, y si en esa zona pudo explicarse gran parte de los nódulos pulmonares por la coccidioidomicosis, no fué posible aducir esa etiología para el área central-oriental donde no existe tal padecimiento.

En una extensa exploración sobre tuberculosis, realizada por la National Tuberculosis Association en 10,000 enfermeras de diversos estados de la Unión Americana, se comprobó de nuevo la clara diferencia geográfica en la incidencia de calcificaciones pulmonares, así como el hecho de que en la región central-oriental la mayor parte de las enfermeras con nódulos pulmonares eran tuberculino-negativas. En el curso de esta exploración se hicieron esfuerzos para determinar la etiología de esas calcificaciones y, no pudiéndose considerar en juego la coccidioidomicosis, por ser estos mismos casos coccidioidino-negativos y residentes en zonas exentas del padecimiento, se investigó la posibilidad de que la infección por *Histoplasma capsulatum* fuera responsable de esas calcificaciones, según lo había sugerido Christie desde 1941, basado en la observación de un caso clínico de histoplasmosis con prueba positiva a la histoplasmina, caso observado en el Vanderbilt Hospital de Nashville, Tenn., y del hallazgo de la misma

positividad a la histoplasmina en niños asistentes a la consulta de ese hospital. Los datos preliminares apoyados en las reacciones cutáneas a la histoplasmina y tuberculina de 3,000 enfermeras que mostraron calcificaciones pulmonares, acusaron un 6% de positividad para la tuberculina, un 67.4% para la histoplasmina y un 91.5% para ambos antígenos, encontrando que sólo 1.2% no reaccionaron a ninguno de estos antígenos. Los anteriores resultados pusieron de manifiesto la relación directa entre la incidencia de nódulos pulmonares calcificados, en sujetos tuberculino-negativos, y la reactividad cutánea a la histoplasmina; por lo que Palmer (1945), en la publicación relativa, concluyó que gran proporción de las calcificaciones pulmonares de los sujetos tuberculino-negativos era debida no a la tuberculosis sino a una probable infección por *Histoplasma capsulatum* u otro hongo inmunológicamente relacionado con aquél.

Desde los puntos de vista sanitario, médico y del paciente mismo, es evidente que la significaión de esas lesiones residuales dependería de su etiología. Los exámenes clínicos y de laboratorio, juntamente con la negatividad a la tuberculina, descartan en esos casos la etiología tuberculosa; pero tampoco los exámenes micológicos pueden demostrar un hongo significante, ya que se trata de lesiones quiescentes en las que no es posible obtener un producto patológico. No siendo factible el aplicar métodos directos de laboratorio, tenía que recurrirse a los procedimientos inmunológicos, comprendiéndose por lo tanto la necesidad, en primer lugar, de puntualizar sobre la especificidad de la histoplasmina.

Después del caso de histoplasmosis con reacción positiva a la histoplasmina que acabamos de mencionar, Van Pernis (1941) y Parsons y Zarafonetis (1945) reportaron dos observaciones más de histoplasmosis con prueba positiva a la histoplasmina, así como la positividad de la misma reacción en cuyes y conejos infectados experimentalmente con *H. capsulatum*. Aunque las anteriores observaciones humanas son casi insignificantes para poder concluir algo sobre la especificidad de la histoplasmina y los datos de la experimentación en animales fuerbn modificados posteriormente por Emmons et al. (1945), la diferente distribución geográfica de los reactores a la histoplasmina es prueba indirecta de su especificidad, puesto que sería difícil encontrar tal variación de no ser específica dicha reacción; además, la constante correlación de nódulos pulmonares y reacción positiva a la histoplasmina puede ser tomada también como evidencia indirecta de su significación médica y de su especificidad, como lo expresa Palmer (1945), ya que en las 2,000 enfermeras que no presenta-

ron reacción ni a la histoplasmina ni a la tuberculina se encontró solamente 1.2% de calcificaciones pulmonares.

Emmons et al. (1945) introdujeron fundada duda sobre la especificidad de la histoplasmina al encontrar reacciones cruzadas en animales infectados experimentalmente con histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis y haplomicosis, haciendo extensiva la duda a los casos humanos. Los autores mencionados sometieron 69 pacientes con lesiones pulmonares atípicas a las pruebas de histoplasmina, coccidioidina y blastomicetina; en dichos pacientes ni el laboratorio ni la clínica, durante 3 años, pudieron demostrar etiología tuberculosa, micósica o de otro origen; este grupo se comparó con otro carente de patología pulmonar y en ambos se obtuvieron iguales cifras de positividad para los diversos antígenos.

Posteriormente, Howell (1947) demostró que el grado de reactividad cruzada entre cuyes infectados con histoplasmosis y blastomicosis es pequeño y que los antígenos son prácticamente específicos si se toma en cuenta su concentración y el grado de sensibildad del animal infectado. Salvin (1947), usando un antígeno preparado con la fase levaduriforme del *H. capsulatum*, encontró especificidad absoluta para la fijación del complemento practicada en cuyes con histoplasmosis experimental. Tenenberg y Howell (1948) encontraron anticuerpos fijadores del complemento en el suero de cuyes infectados con histoplasmosis, empleando como antígeno la misma histoplasmina, y puntualizaron además que las reacciones cruzadas con blastomicosis podían ser eliminadas por el método de las diluciones seriadas. Furcolow et al. (1948) practicaron la fijación del complemento en 9 enfermos con histoplasmosis, perfectamente demostrada, encontrándola positiva en 8, de los cuales 6 reaccionaron a la histoplasmina. Estos mismos casos, estudiados detenidamente por Bunnell y Furcolow (1948), mostraron que en los periodos en que la fiebre es muy alta o cuando la gravedad se acentúa es cuando se pierde la reactividad cutánea, como suele verse en tratándose de otras afecciones como la tuberculosis. Los anteriores datos, o sea de correlación entre la prueba cutánea y la fijación del complemento, experimental y clínicamente, así como la reactividad cutánea de estos nuevos casos de histoplasmosis, dan un apoyo más a la especificidad de la reacción cutánea a la histoplasmina, apoyo que adquirió mayor solidez con el hallazgo del *H. capsulatum* en un ganglio hiliar de un niño que presentaba nódulos pulmonares calcificados y que murió de otra afección (Emmons et al. 1945).

La histoplasmosis, enfermedad, afección causada por el *H. capsulatum*, era considerada hasta hace muy poco como invariablemente fatal y raramente diagnosticada antes de la autopsia. Se la consideraba además como una verdadera rareza, pues desde que Darling describió el padecimiento en Panamá en 1906 sólo habían sido reportados en la literatura 74 casos hasta 1945 (Parsons y Zarafonetis 1945), y hasta enero de este año apenas llegaban a 100 (Bunnell y Furcolow 1948). Un centenar de casos descritos en 42 años desde luego que justificaba el concepto de afección rara, interesante desde un punto de vista académico por ser una micosis del retículo-endotelio, pero que no valía la pena de enumerarla en la lista de afecciones de la medicina práctica.

Desde que la atención de los epidemiólogos se enfocó al estudio de las calcificaciones pulmonares no tuberculosas y se encontró la correlación entre nódulo pulmonar no tuberculoso y reacción cutánea positiva a la histoplasmina, situación de marcada frecuencia al grado de que en algunas áreas, tales como la ciudad de Kansas, la prevalencia de calcificaciones pulmonares asociadas con positividad a la histoplasmina es 3 veces mayor que las asociadas con tuberculina, algunos autores como Palmer (1945) emitieron la hipótesis de que se tratara de infecciones leves o subclínicas por *H. capsulatum*, infecciones semejantes a las producidas por *Mycobacterium tuberculosis* o por *Coccidioides immitis*, en las que el ataque primario, con leve sintomatología o muchas veces inaparente, dejaba una sensibilización cutánea a la tuberculina y a la coccidioidina respectivamente, siendo, por otra parte, incomparablemente menores los casos de tuberculosis enfermedad y coccidioidomicosis enfermedad; no siendo por lo tanto difícil de explicar, sobre la base de lo que acontece en esas infecciones, una situación similar. Sin embargo, quedaba mucha reserva en el ánimo de los epidemiólogos y sobre todo de los clínicos, quienes suponían que la infección más bien se debería a un organismo poco virulento inmunológicamente relacionado con *H. capsulatum*, ya que era difícil conciliar estos dos hechos: frecuencia de nódulos pulmonares en sujetos histoplasmina-positivos con rareza de histoplasmosis enfermedad; y benignidad de esa supuesta primo-infección por *histoplasma* con histoplasmosis-enfermedad, afección siempre fatal.

La reciente comunicación de Bunnell y Furcolow, en marzo de este año, sobre 10 casos de histoplasmosis-enfermedad, perfectamente comprobada, encontrados en sólo un año y en un área tan reducida como la ciudad de Kansas, tres de los cuales curaron espontáneamente, parece

conciliar la situación y establecer el puente de unión entre los raros casos fatales y los tan comunes subclínicos, y, por lo tanto, evidencian la noción de que un mismo agente sea el responsable de todo ese rango de respuestas patológicas.

Los 10 casos reportados por Bunnell y Furcolow (1948), en sólo un año y en sola una ciudad, cambian el concepto de que la histoplasmosis sea una enfermedad rara y necesariamente fatal, haciendo de esta entidad nosológica una de las que el médico postulante debe tener en consideración.

Todo lo que hasta aquí ha venido exponiéndose, estudios sin duda muy interesantes, corresponde a lo observado en los EE. UU.; pero evidentemente que lo que más interesa es conocer la situación nuestra respecto a este problema. Desde 1944, principiamos en la Sección de Micología del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales, a practicar reacciones cutáneas con histoplasmina, o sea filtrados de cultivos de *Histoplasma capsulatum*, en aquellos casos clínicos en los que al lado de diversas hipótesis diagnósticas cabía pensar en la posibilidad de histoplasmosis; con gran sorpresa vimos que en muchos casos, a pesar de llegarse a un diagnóstico preciso correspondiendo a diversas entidades etiológicas, la reacción cutánea era positiva. Sin haber tenido la curiosidad científica necesaria para explicar de alguna manera el fenómeno, sólo se nos ocurrió pensar en la inespecificidad de dicha reacción, por lo que no volvimos a emplear más ese antígeno.

De la existencia de la histoplasmosis en México ya teníamos conocimiento por el caso de Perrín y Martínez Báez, presentado ante esta Academia en 1937 y publicado en la Rev. del Inst. de Sal. y Enfds. Tropls. en 1943, por lo que al enterarnos de la abundante literatura norteamericana ya mencionada, que llamaba la atención sobre el problema expuesto, nos pareció necesario el averiguar cuál era nuestra situación al respecto; ya que tomando como base el que la enfermedad existe en México, así como la relativa frecuencia de reactores que habíamos observado, nos hacía suponer que tuviésemos el mismo problema norteamericano.

Para dicha exploración seleccionamos un poblado de Yucatán, que además de proveernos de un material humano tan peculiar por lo que se refiere a los puntos de vista biogeográfico, etnológico y de no trashumancia, era especialmente favorable, ya que de acuerdo con las condiciones climáticas, no podría existir la coccidioidomicosis, lo que eliminaría las posibilidades de obtener reacción cruzada con este padecimiento.

Los resultados preliminares de la exploración consistente en radiografía de tórax, y reactividad cutánea a la histoplasmina y tuberculina, que continúan llevándose a cabo entre los ejidatarios henequeneros de Yucatán, vinieron a demostrar que entre nosotros es de capital importancia el problema de la histoplasmosis. Esos resultados preliminares, publicados en Rev. Inst. Sal. y Enfds. Tropls., del mes de marzo de este año, por el que habla, Esquivel Medina y Cáceres, pusieron de manifiesto en los 150 primeros casos que la coccidioidomicosis no existe en Yucatán, como se había supuesto, ya que ninguno de los sujetos reaccionó a la coccidioidina; que la incidencia de reactores a la histoplasmina fué de 55.5%, lo que significa una alta incidencia, pues los porcentajes obtenidos en diversas regiones de los EE. UU. varían del 0.8% los más bajos a 68.3% los mayores, y contrastando con esta elevada incidencia de reactores a la histoplasmina se observó una baja tuberculización, o sea de 23.3% que reaccionaron a tuberculina e histoplasmina y sólo 8.6% únicamente a tuberculina. Entre los positivos a la histoplasmina y negativos a la tuberculina se encontraron 3 casos de calcificaciones pulmonares y 1 con un infiltrado que ocupaba la mitad inferior del hemitórax derecho, en cuyo interior se advertían dos rarefacciones correspondiendo a cavernas, una de 5 cm. y la otra de 3; en este caso la búsqueda insistente y repetida de *Mycobacterium tuberculosis* resultó negativa. Otro hecho curioso de mencionar fué la tendencia familiar que se advertía entre los reactores a la histoplasmina, siendo raro el que existieran individuos histoplasmina-negativos en familias donde había un caso positivo, y por el contrario había familias donde todos los miembros de diferentes edades no reaccionaron a esa prueba cutánea, y familias en que todos eran histoplasmina-positivos. Por lo que se refiere a las peculiaridades epidemiológicas pocos datos pudieron obtenerse; las edades de los sujetos explorados variaron entre los 5 y los 69 años y apenas si puede desprenderse de esto alguna consideración tomando en cuenta que antes de los 9 años no se encontró ningún caso positivo y la mayor incidencia correspondió entre los 20 y 29 años, lo que hace pensar que pudiera tratarse de una enfermedad rural, es decir, que se adquiriera cuando el individuo sale al campo, pues ya se mencionó que la exploración se hizo en ejidatarios; esta deducción que parecería ser, hecha muy a la ligera tendría el apoyo de que Emmons et al. (1947) aislaron el *H. capsulatum* en 10 ratas de 1,620 atrapadas en el campo del Estado de Virginia. Otras características epidemiológicas son aún menos deducibles, tanto por el corto número de

las observaciones como por la igualdad de condiciones sociales, económicas, geográficas, raciales y de factores ambientales como tipo de habitación, alimentación, convivencia con animales domésticos, etc.

Estas observaciones no son las únicas que sustentan la obligación que tenemos de estudiar el problema de la reactividad cutánea a la histoplasmosis, ya que Glusker, Fuentes Villalobos y Márquez Escobedo (publicación próxima a aparecer), estudiaron la reactividad cutánea a la histoplasmina, tuberculina, coccidioidina, haplosporangina y brucelargina en 1672 conscriptos procedentes de diversos Estados de la República. Sus resultados acusan diversa incidencia en relación con las diferentes zonas geográficas, obteniendo un porcentaje de 3.4 reactores a la histoplasmina en población pura de la ciudad de México, de 9.8% en la de Guanajuato, de 24% en la de Yucatán y de 29.5% en la de Veracruz; de los Estados de Morelos y Oaxaca sólo exploraron 11 y 13 casos respectivamente, número demasiado pequeño para sacar alguna conclusión. El hecho de que la ciudad de México sólo acuse 3.4%, contrastando con 24 y 29.4% en los procedentes de Yucatán y Veracruz, respectivamente, parece abonar algo a la hipótesis de que la histoplasmosis sea una enfermedad rural.

Tovar y colaboradores (comunicación personal sobre datos que aparecerán en Rev. Hosp. General), exploraron la reactividad cutánea a la histoplasmina en 1,500 enfermos de diversas afecciones y de diversa procedencia encamados en el Hospital General de México y en 250 chamulas de dos poblados del Estado de Chiapas. Entre los enfermos del Hospital General encontraron una incidencia de 18.6% para la histoplasmina y entre este grupo histoplasmina-positivo la reacción tuberculínica fué de 4.6%. En el poblado de San Andrés Chamula la reactividad a la histoplasmina fué de 46.4% y de 36.2% en Amatenango del Valle.

Hubiera sido de desear que tanto las exploraciones de Glusker y colaboradores, como las de Tovar y colaboradores, se hubiesen acompañado de radiografía de tórax con objeto de obtener mayor información acerca de la cuestión.

Las investigaciones sobre el problema continúan y pronto se obtendrá mayor información, puesto que la exploración de la reactividad cutánea a histoplasmina, coccidioidina y tuberculina, acompañada de catálogo torácico, se está llevando a cabo por varios grupos de trabajadores en muchos miles de sujetos de diversas regiones del país, incluyendo variedad de condiciones epidemiológicas.

Lo llamativo de los conocimientos expresados ha traído un exagerado entusiasmo para muchos médicos de nuestro medio a quienes interesa el problema; pero en general estos hechos no han sido correctamente aquilatados, existiendo entre algunos médicos el criterio de que una respuesta positiva a la histoplasmina equivaldría a etiquetar al reactor como paciente actual de la micosis si no es posible demostrar otra etiología. Quisiera dar todo el énfasis posible al concepto real de una prueba cutánea positiva a la histoplasmina puntualizando su significación y limitando sus alcances: actualmente, el consensus de la opinión al respecto sustentado por el paralelismo entre el test cutáneo positivo y los hallazgos radiológicos, en individuos tuberculino-negativos, acepta que existe una forma benigna de histoplasmosis, cuyo estadío final está representado por las calcificaciones; que la reacción positiva indica una infección previa por *H. capsulatum*, pero nunca es suficiente para hacer el diagnóstico de histoplasmosis-enfermedad, como no lo es una reacción tuberculínica para hacer diagnóstico de tuberculosis-enfermedad.

El valor epidemiológico de estos conceptos es enorme en el campo de la neumología, preferentemente desde el punto de vista sanitario, y aún desde el clínico, pues ha venido a decidir definitivamente que no es posible hacer un diagnóstico de tuberculosis sobre la base del solo estudio radiológico, ya que al lado de las lesiones residuales, nódulo pulmonar calcificado o linfadenopatía hiliar y aún de infiltrados que se observan como reliquias de la histoplasmosis-infección (Furcolow et al., 1947), existe todo un rango de imágenes radiológicas pulmonares como infiltraciones, cavitaciones, aspectos de granulia, etc., que han sido señaladas en caso de histoplasmosis enfermedad (Bunnell et al., 1948).

Si una prueba cutánea sólo nos indica histoplasmosis-infección, pero no es suficiente para hacer el diagnóstico de histoplasmosis-enfermedad, tampoco la fijación del complemento positiva a la histoplasmina indica actividad del proceso. La enfermedad se diagnostica, en la actualidad, sólo por el hallazgo del hongo.

No queriendo distraer más la atención de ustedes con lo referente a historia, patogenia, sintomatología y demás aspectos de la histoplasmosis, para terminar, únicamente quiero hacer una llamada de atención sobre el interés que dicha micosis tiene para los especialistas de pulmón, vías digestivas, de enfermedades infecciosas, de piel y de garganta, interés que se desprende de los cuadros clínicos que adopta y del actual concepto de la micosis, que de ser considerada como un mero hallazgo de necropsia

c de un mero diletantismo clínico, ha pasado a ser una afección de importancia en la medicina práctica. Para el especialista de pulmón existen los diversos infiltrados, cavitaciones, etc., que produce; para el de vías digestivas los cuadros clínicos de colitis; para el infectólogo no debe pasar inadvertido que la histoplasmosis se presenta en ocasiones como un proceso febril con leucopenia, linfadenopatía, y algunas veces espleno y hepatomegalia; el dermatólogo debe saber de las ulceraciones cutáneas que produce este hongo, y el especialista de garganta necesita estar al tanto de la particular afinidad del *H. capsulatum* por faringe y laringe.

REFERENCIAS

Aronson, J. D., R. M. Saylor and **E. L. Parr.** 1942."Relationship of Coccidioidomycocis to Calcified Pulmonary Nodules". Arch. Path., 34 : 31.

Barnard, M. W., J. B. Aberson and **M. L. Loew,** 1931. "Tuberculosis in Adolescents". Am. Rev. Tuberc., 23 : 593.

Bunnell, I. L. and **M. L. Furcolow,** 1948. "A Report on Ten Proved Cases of Histoplasmosis". Pub. Health Rep., 63 : 299.

Christie, A., 1941. Citado por Christie, A. and J. C. Peterson, 1945.

Christie A. and **J. C. Peterson,** 1945. "Pulmonary Calcification in Negative Reactors to Tuberculin". Am. J. Pub. Health, 35 : 1131.

Grabtree, J. A., W. D. Nickerson, D. William and **V. P. Hickerson,** 1933. "Tuberculosis Studies in Tennessee". Am. Rev. Tuberc., 28 : Supl. Nº 6.

Darling S. T., 1906. "A Protozoan General Infection Producing Pseudotubercules in the Lungs and Focal Necrosis in the Liver, Spleen and Lynphnodes". J. A. M. A., 46 : 1283.

Dearing W. P., B. J. Olsen, L. R. W. Self and **M. W. Baggett,** 1941. "A Comparison of Household attack rates in regions with high and low Tuberculosis Mortality". Nat. Tuberc. Assoc. Transactions, 37 : 316.

Dillon, A. G. R. S., W. W. Hubbard and **E. F. Harrison,** 1945. "Results of the High School Tuberculosis Program in Tennessee. J. Tennessee M. A., 38 : 97.

Emmons, C. W., B. J. Olson and **W. W. Eldridge,** 1945. "Studies of the Role of Fungi in Pulmonary Disease. I. Cross Reactions of Histoplasmin". Pub. Health Rep., 60 : 1383.

Emmons, C. W., J. A. Bell and **B. J. Olson,** 1947. "Naturally Occuring Histoplasmosis in **Mus musculus** and **Rathus norvergicus**". Pub. Health Rep. 62 : 1642.

Furcolow, M. L., I. L. Bunnell and **D. J. Tenenberg,** 1948. "A Complement fixation test for Histoplasmosis". Pub. Health Rep., 63 : 169.

Furcolow, M. L., H. L. Manta and **I. Lewis,** 1947. "The roentgenographic Appearence of Persistent Pulmonary Infiltrates Associated with Histoplasmin Sensitivity". Pub. Health Rep. 62 : 1711.

Gass, R. S., W. J. Murphy, E. F. Harrison, R. Puffer and **C. W. Williams,** 1941. "Tuberculosis Infection in Relation to Tuberculosis Sensitivity in School Children". A. J. P. H., 39 : 915.

Glusker, D., P. Fuentes Villalobos y **M. B. Márquez Escobedo.** Publicación próxima a aparecer.

González Ochoa, A., E. Esquivel Medina y **M. Cáceres,** 1948. "Investigación de la Reactividad Cutánea a la Histoplasmina, Tuberculina y Coccidioidina relacionada con Catastro Torácico en Yucatán". Rev. Inst. Sal. Enrds. Tropls., 9 : 55.

Hetherington, H. W., F. M., McPhedran, H. R. M. Landis and **E. L. Opie,** 1929. "A Survey to Determine the Prevalence of Tuberculosis Infection in School Children". Am. Rev. Tubere. 20 : 421.

Howell, A., 1947. "Studies of Fungus Antigens. I Quantitative Studies of Gross-reactions between Histoplasmin and Blastomycin in Guinea Pigs". Pub. Health Rep., 62 : 631.

Long, E. R. and **W. E. Stearnes,** 1943. "Physical Examination and Inductions". Radiol. 41 : 144.

Lumsden, L. L., W. P. Dearing and **R. A. Brown,** 1940. "Questionable Value of Skin Testing as a Means of Establishing and Epidemiological Index of Tuberculosis Infection". A. J. P. H., 29 : 25.

Olsen, B. J., W. H. Wright and **M. O. Nolan,** 1941. "Epidemiological Studies of Calcified Pulmonary Lesions in an Ohio County". Pub. Health Rep., 56 : 2105.

Opie, E. L. and **F. M. McPhedran,** 1926. "The Contagion of Tuberculosis". AM. Rev. Tubere. 14 : 347.

Palmer, C. E., 1945. "Nontuberculous Pulmonary Calcification and Sensitivity to Histoplasmin". Pub. Health Rep. 62 : 513.

Palmer, C. E., 1946. "Geographic Differences in sensitivity to Histoplasmin among Student Nurses". Pub. Health Rep. 61 : 475.

Parsons, R. J. and **C. J. D. Zarafonetis,** 1945. "Histoplasmosis in Man". Arch. Int. Med., 75 : 1.

Perrin, T. G. y **M. Martínez Báez,** 1943. "Nota sobre el primer caso de histoplasmosis en México". Rev. Inst. Ends. Tropls., 4 : 79.

Salvin, S. B., 1947. "Complement Fixation Studies in Experimental Histoplasmosis". Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 66 : 342.

Smith, C. E., 1943. Coccidioidomycosis". M. Clin. North America. 27 : 790.

Tenenberg, D. J. and **A. Howell**, 1948. "A Complement Fixation test for Histoplasmosis. I. Technic and preliminary Results on Animal Sera". Pub. Health Rep., 63 : 153.

Tovar, B. et al., Comunicación próxima a aparecer en Rev. Hosp. General de México.

Van Penis, P., M. E. Benson and **P. H. Hollinger**, 1941. "Specific Cutaneous Reactions with Histoplasmosis". J. A. M. A., 177 : 436.

COMENTARIO AL TRABAJO DEL DR. A. GONZALEZ OCHOA *

Por el doctor SALVADOR ITURBIDE ALVIREZ,
Presidente de la Sección de Medicina Preventiva e Higiene

Es motivo de singular complacencia para la Sección de Medicina Preventiva e Higiene de la Academia Nacional de Medicina, recibir en su seno con la más cordial bienvenida al señor doctor Antonio González Ochoa, quien al ocupar un sillón por mucho tiempo vacante, viene a aportar con sus muy grandes conocimientos, un valiosísimo refuerzo a la sección que me honro en presidir.

Asimismo, es para mí motivo de especial satisfacción cumplir con el encargo reglamentario de nuestra Institución, de hacer, por más que muy modestamente, el comentario respectivo al trabajo inaugural del nuevo académico, que ha intitulado: "Conceptos actuales sobre sensibilización cutánea a la histoplasmina"; porque a más de lo novedoso e interesante del tema es tratado por su autor con gran acopio de datos, en forma de absoluta seriedad y justificada parsimonia. Nos presenta un horizonte digno de acuciosa exploración y un problema de trascendental importancia epidemiológica que gira alrededor de investigaciones directamente realizadas por él, contando con la colaboración de los doctores Esquivel Medina y Cáceres y de las encuestas de los doctores Glusker, Fuentes Villalobos y Márquez Escobedo, por una parte, y Tovar y colaboradores, por la otra; facultativos todos de indiscutible autoridad por su docta preparación y la notoria seriedad de sus trabajos.

En su comunicación académica, el señor doctor González Ochoa comienza con un análisis minucioso y completo de datos bibliográficos relativos a histoplasmosis y a su sensibilidad alérgica; verifica después juiciosa valoración de las experiencias e investigaciones de allende el Bravo, relativas al paralelismo encontrado por los profesionistas entre la incidencia

* Leído en la sesión del 29 de septiembre de 1948.

de calcificaciones pulmonares y la sensibilidad cutánea a la histoplasmina y la franca divergencia con la tuberculino-reacción, y nos cuenta, después, cómo despertara su interés la profusión de literatura relativa, de procedencia norteamericana, para hacerlo emprender una investigación similar entre nosotros, que pronto abandonó porque no sin sorpresa pudo observar que en aquellos casos de diagnóstico presuncional de histoplasmosis, en los que se llegaba a un diagnóstico preciso revelador de la más diversa etiología, la histoplasminorreacción se mostraba positiva.

Sin embargo, nuevos relatos de investigaciones norteamericanas traídos por destacadas revistas, lo animaron a proseguir aquella investigación escogiendo para ello un poblado de Yucatán, de pecularidades biogeográficas y etnológicas. Como otros investigadores: Glusker-Márquez Escobado y Tovar y colaboradores realizaron estudios similares, modestamente el doctor González Ochoa señala la obligación que siente de estudiar el problema de la reactividad cutánea a la histoplasmosis. Nosotros pensamos con él, en el sentido de que el hallazgo de reactividad positiva a la histoplasmina, en México, abre un campo amplio a la investigación epidemiológica y a la perseveración en una encuesta sistematizada que se complemente con la de las imágenes pulmonares.

Durante los últimos cuarenta años, menos de cien casos probados de histoplasmosis han sido referidos en la literatura mundial. Tales casos, fatales en casi su totalidad, no permiten considerar a la enfermedad como un problema de significación sanitaria; pero los conceptos de Christie, Peterson y Palmer, quienes emiten la hipótesis de la existencia de formas humanas benignas de histoplasmosis, y la elevada prevalencia de las reacciones cutáneas positivas en tantos lugares observada, convierten a este tópico en problema de alta importancia sanitaria. Desde luego, cabe pensar que la elevada incidencia de la histoplasmina-reacción debe corresponder a una igualmente elevada incidencia de histoplasmosis-enfermedad, como ocurre a propósito de la tuberculosis; y si bien la hipótesis de Palmer y colaboradores antes citada lleva a la posibilidad de casos benignos, y aún pudiera pensarse en formas sub-clínicas, no es posible establecer la ausencia de formas severas y ruidosas que ya se hubieran señalado en número considerable.

Desde luego que la hipótesis de formas benignas de histoplasmosis riñe totalmente con los clásicos conceptos de Brumpt, Kolmer y de Mackie, Hunter y Worth, que nos han acostumbrado a estimar la histoplasmosis como una enfermedad de evolución crónica y de terminación fatal, por

infección del sistema retículo-endotelial por el histoplasma capsulatum. Además, desde su principio con astenia, fiebres irregulares, pérdida de peso, sudación profusa, esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatía, leucopenia y anemia, tiene un cuadro clínico positivamente ruidoso y que no se compagina con el concepto de benignidad; y no podría esperarse otra cosa tomando en cuenta que el histoplasma capsulatum parasita las células mononucleadas de la sangre, las células retículo-endoteliales de los órganos internos y de la médula ósea, y es capaz de producir nódulos blancos o grises o áreas de necrosis más o menos extensas rodeadas por tejido granulomatoso, y en varias ocasiones condensaciones focales o difusas en el pulmón y aún lesiones cavitarias, todas ellas dando la impresión de tuberculosis. Bien está que el diagnóstico depende del hallazgo del parásito en la sangre o en la médula ósea (punción esternal) y que para la identificación del mismo histoplasma se reclama el cultivo en los medios de Sabouraud agar glucosado, agar sangre o el semi-sólido con agar sangre e infusión de carne de ternera y la inoculación al cuy, al que produce una enfermedad crónica generalizada, habitualmente apirética y con lesiones similares a las humanas. Es decir, el diagnóstico no es cosa fácil; pero dados los recursos de que disponemos en la actualidad, pese a tal dificultad, los casos de histoplasmosis habrían sido comunicados con mayor frecuencia y en más alto número.

En México, sólo se ha hablado del caso de histoplasmosis en el enfermo de los doctores Reinking y Fuentes Aveleyra con la comprobación del parásito en vida (el segundo como tal registrado en la literatura médica mundial) por nuestros distinguidos consocios los señores doctores Perrin y Martínez Báez, de cuyo caso presentaron una memoria a esta Corporación y publicaron una reseña en el Boletín del Instituto de Enfermedades Tropicales. Dicho caso terminó fatalmente. En la publicación aludida, dicen sus autores en 1943, que aún cuando en los años posteriores a su comunicación académica no se han descrito nuevos casos en México, tienen el penoso convencimiento de que estudios posteriores han de demostrar que tan grave micosis no constituye una excepción en nuestro medio, y que la comprobación respectiva será tanto más lamentable cuanto que todos los casos de histoplasmosis publicados o inéditos de que se tiene noticia, han sido mortales.

Que el suscrito sepa, nada nuevo se ha referido en México acerca de este interesante tópico hasta los informes que contiene el valioso trabajo

del doctor González Ochoa y la publicación de las investigaciones del doctor Tovar y colaboradores en el Boletín del Hospital General.

Este caso de México, tres en la zona del Canal de Panamá y los de Honduras, Argentina, Brasil, Java e Inglaterra, referidos en la literatura médica, han sido los contadísimos señalados de histoplasmosis, excepción hecha de los ocurridos en Estados Unidos y de los cuales son los más significativos los del Condado de Loudoun, que dieron motivo a muy amplia investigación epidemiológica y a la búsqueda de animales infectados, completándose 886 casos de animales estudiados desde el punto de vista clínico y bacteriológico. Solamente se encontraron con histoplasmosis un perro que murió de la enfermedad, y una rata. También había servido de antecedente para la búsqueda de animales infectados la comprobación de tres casos de histoplasmosis canina en dicho Condado, uno de los cuales tenía conexión con un caso humano.

Volviendo al trabajo del señor doctor González Ochoa, llama poderosamente la atención, desde luego, la alta incidencia de reactores histoplasmina-positivos en Yucatán, ya que entre los 150 aplicaciones se obtuvo un 55.5%, cifra comparable a algunas de las más elevadas obtenidas en Norteamérica, como las de Palmer en el grupo de enfermeras examinadas que corresponden a las poblaciones de Kansas en Missouri y Kansas, Kansas, respectivamente con 61.5 y 50.2%; entre cuyos grupos la tuberculinoreacción positiva alcanzó apenas un 8%. Llama asimismo la atención la tendencia familiar a la sensibilidad cutánea a la histoplasmina en las observaciones de los doctores González Ochoa, Esquivel Medina y Cáceres, en Yucatán, con rareza de no reactores en familias con casos de reaccción positiva y familias completas positivas o negativas a la prueba. Por último, es también digno de atención el hecho de que se encontraran por los investigadores mencionados varios casos de calcificaciones pulmonares entre los histoplasmina-positivos y tuberculino-negativos, así como el caso con rarefacciones a los Rayos X correspondientes a cavernas, y en el que reiteradamente hubo negatividad bacilífera.

Las cifras de reactividad positiva del 3.4, al 19.5%, inferiores a la de Yucatán, que obtuvieron los doctores Glusker y Márquez Escobedo entre los conscriptos que examinaron en México y procedentes de diversos lugares; la de 18.6% que sañala el doctor Tovar como obtenida en su encuesta en el Hospital General, y las de 36.2% y 46.4% que corresponden respectivamente a los poblados de Amatenango del Valle y San Andrés Chamula, quedan comprendidos dentro de las variaciones del 6%

en Oregón, el 28% en Kentucky que inserta el doctor González Ochoa y el 50.2% que da Palmer para la ciudad de Kansas en el Estado del mismo nombre. Los hallazgos de nuestros investigadores coinciden con los de la Unión Americana; y aquí como allá se marca la tendencia al predominio rural de la reactividad cutánea a la histoplasmina.

Los datos consignados hablan elocuentemente de la necesidad de realizar una encuesta sistematizada y metódica en nuestro país; y sería de aconsejarse para que la encuesta resultara más valiosa, la estandarización del alergéno, su uso a diversos títulos y su comparación con alergéno norteamericano. Además, también es de recomendarse la repetición de las pruebas a distintos lapsos y la investigación de la imágen torácica en los reactores.

La recomendación anterior relativa al alergéno, es consecuencia de lo referido por Olson, Bell y Emmons en sus estudios sobre histoplasmosis en una comunidad rural (Loudoun Country, 1947), relativo a que 58 personas inicialmente histoplasmina-positivas a quienes se aplicó de nuevo el "test", entre los 3 y los 8 meses, un 7% se volvieron negativas; en tanto que en condiciones similares 55% de las personas inicialmente histoplasmina-negativas, de las 40 observadas, se volvieron positivas. Es igualmente consecuencia de las ideas expresadas por Christie y Peterson como resultado de su experiencia en pruebas cutáneas con histoplasmina y que refieren las respuestas positivas a una infección previa por histoplasma capsulatum, o a una infección por otros hongos con antígeno común; siendo tal infección por hongos, no averiguada, más común de lo que pudiera esperarse, si se tiene en cuenta la gran variedad de afecciones micósicas entre las que sólo bastaría mencionar las dermatomicosis, todas las cuales pueden ser origen de aquella susceptibilidad cutánea. Los mismos autores agregan que los resultados de las pruebas cutáneas a la histoplasmina, inevitablemente llevan a discutir si el antígeno en uso es o no indicador de una infección por el organismo del cual se deriva dicho antígeno. Respecto a la prueba tuberçulínica, el tiempo, dicen los repetidos investigadores, se ha encargado de resolver la cuestión; pero con antígenos derivados de los hongos tal cosa no es verdad. Primero se han demostrado tanto en animales infectados como en el hombre, respuestas inmunológicas cruzadas a la coccidioidina y a un antígeno derivado del haplosporangium parvum, y los estudios de Smith sugieren una relación antigénica estrecha entre ambos productos y con otros hongos responsa-

bles de la sensibilización humana, en zonas en las que las calcificaciones pulmonares benignas y no tuberculosas son frecuentes.

En un balance final y en nuestro concepto, entre otras importantes interrogaciones se destacan las siguientes: ¿Es realmente específica la histoplasmina-reacción?; ¿existen, como se ha dicho, las formas benignas de histoplasmosis?; ¿cuál es la exacta relación entre la histoplasmosis y las calcificaciones pulmonares no tuberculosas? La prosecución de tan interesantes estudios y observaciones en ambos lados del Río Bravo, en no lejana fecha habrá de decidir esta cuestión, del más alto valor epidémiológico. Como seguramente el señor doctor González Ochoa y demás colegas que entre nosotros se han ocupado de estas investigaciones continuarán sus trabajos empeñosamente, la contribución mexicana será altamente significativa y de inestimable importancia.

Para terminar sólo me resta hacer presente al señor doctor González Ochoa mi felicitación calurosa y sincera, a la par que por lo novedoso y completo de su estudio, lo importante de sus investigaciones y su juiciosa apreciación, por el muy merecido honor que le ha otorgado la Ilustre Academia Nacional de Medicina de México al recibirlo como miembro numerario de la misma.