

ARTICULOS ORIGINALES

PECULIARIDADES DE LA HISTOPLASMOSIS PULMONAR PRIMARIA GRAVE EN EL PAIS *

DR. ANTONIO GONZÁLEZ OCHOA

EN DOS NOTAS sobre histoplasmosis primaria epidémica, presentadas a nuestra Academia, una por el Dr. Donato Alarcón¹ y otra por el que escribe,² el primero refiriéndose fundamentalmente al aspecto clínico y nosotros al epidemiológico, ambos hacíamos hincapié en la frecuencia y gravedad de las epidemias mexicanas, así como en la constante significación del guano de murciélago en las grutas donde se habían originado las epidemias analizadas. En la nota que ahora presentamos nos referiremos, en especial, a datos numéricos sobre la letalidad de esta infección, a ciertos aspectos en relación con la serología que se han explorado recientemente y a la experiencia obtenida con el tratamiento por la amphotericina B.

De acuerdo con la mayoría de los autores, las ideas clásicas acerca de la clínica de la histoplasmosis han sido modificadas a últimas fechas. Considerado como un padecimiento proteiforme se le reconocen en la actualidad, de acuerdo con Furcolow, 1956,³ dos estadios o fases: el de *infección primaria* y el de *enfermedad evolutiva* o de *diseminación*; el primero con un tipo asintomático y otro sintomático; el segundo, o de enfermedad evolutiva, maligno, o secundario, también con dos tipos clínicos: el agudo y el crónico. Estos tipos y sobre todo algunas de sus formas clínicas, guardan suficiente constancia como para suponer la existencia de la micosis.

Como en esta comunicación nos ocuparemos de histoplasmosis primaria pulmonar aguda, a continuación se expone el cuadro correspondiente a las formas clínicas de la fase de infección primaria.

* Leído en la sesión del 29 de junio de 1960.

H I S T O P L A S M O S I S	PRIMARIA. (no progresiva)	Tipo asintomático. Tipo sintomático.
	SECUNDARIA O DE DISEMINACIÓN. (progresiva)	Tipo agudo.

HISTOPLASMOSIS PRIMARIA

TIPO ASINTOMÁTICO	La mayoría de casos %?
<i>Leve</i>	Simula gripa.
<i>Moderada</i>	Simula neumonía atípica. Sin signos físicos. Radiografía variable.
TIPO SINTOMÁTICO	Epidémica. Fiebre. Intensa disnea. Pocos signos físicos. <i>Radiografía característica.</i>
<i>Grave</i>	

Como se ve en el cuadro, la mayoría de los casos, sin que se conozca su por ciento, adquieren la infección en forma subclínica por lo que se les incluye dentro del *tipo asintomático*. Los casos con manifestaciones, o sean los incluidos en el *tipo sintomático*, presentan como formas clínicas: la leve, que simula un ataque gripal; la moderada, que toma el aspecto de una neumonía atípica, en la que los signos físicos escapan, y solamente por la imagen radiográfica es sospechada, si bien esa imagen es variable, y la forma clínica *grave*, caracterizada por la seriedad de la infección, se singulariza como un padecimiento febril agudo, con una imagen radiológica sumamente peculiar, semejante a la de la infección hematógena por *Mycobacterium tuberculosis*, y cuando se presenta en grupos de individuos expuestos a la misma fuente de infección el diagnóstico se simplifica (figs. 1 y 2).

ANTECEDENTES NORTEAMERICANOS

Los antecedentes históricos del conocimiento de la histoplasmosis primaria pulmonar aguda o grave en los EE. UU., por demás interesantes, son de sobra conocidos. Esta forma clínica observada en 1944 en 27 soldados que penetraron a un refugio antiaéreo del Camp Gruber, Okla. y que fue calificada originalmente por la Comisión de Enfermedades Respiratorias de la Armada como una "forma insólita de neumonía en Camp Gruber", finalmente se la identificó

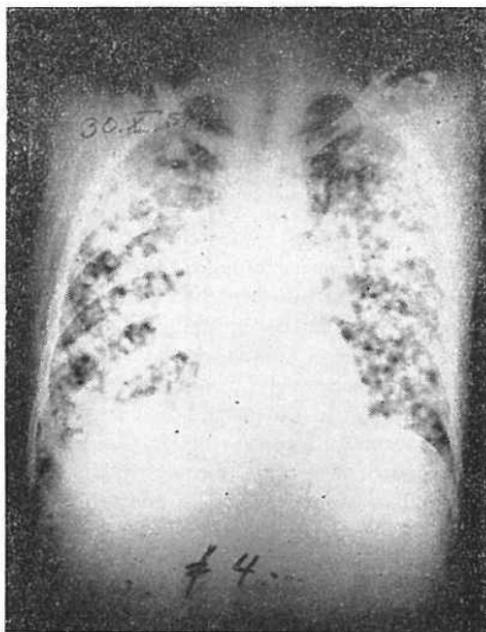


FIG. 1. Histoplasmosis pulmonar primaria grave. Tres meses de evolución. Caso mortal.

por Larsh y Furcolow,⁴ en 1950, como debida a una infección por *Histoplasma capsulatum*. Este hallazgo fue seguido de numerosos reportes sobre epidemias recientes, e inclusive de la reconstrucción etiológica de epidemias acaecidas desde 1948.

El análisis de las epidemias registradas en los EE. UU. publicadas en las Memorias de la Conferencia sobre Histoplasmosis que tuvo lugar en Excelsior Springs, Mo., publicadas en 1956, señala que las epidemias ocurridas de 1938 a 1952,^{5, 6, 7} se presentaron en los Estados correspondientes a la zona norte-centro

oriental de la Unión Americana, y los hechos más característicos fueron los siguientes: el número de personas atacadas en 13 de esas 14 epidemias fue de 117; la fuente de infección correspondió a silos, recintos abandonados con escasa ventilación y aun a patios, con la peculiaridad que, en las dos terceras partes de esos sitios, se encontraba abundante excremento de pichón y de gallina; el período de incubación varió de 4 a 21 días, si bien se señalaron incubaciones hasta de tres meses; el índice de infección correspondiente a siete de esas epidemias alcanza cifras de más del 90% de los sujetos íntimamente asociados con la fuente de contagio; la gravedad de la enfermedad parece estar en relación a la intensidad de la inoculación, con el tiempo de exposición y el confinamiento de los espacios infectados; en las 14 epidemias aludidas no se señalaron casos mortales, y solamente fue posible cultivar *H. capsulatum* en un enfermo, pero el hongo se aisló de la tierra de cada una de las fuentes de infección de esas epidemias.

PECULIARIDADES MEXICANAS

La "enfermedad de las cuevas" y la "fiebre de las minas abandonadas" son nombres con que, desde épocas remotas, se venía denominando a lo que ahora sabemos corresponde a la histoplasmosis primaria pulmonar grave o epidémica. El conocimiento popular de la malignidad de este padecimiento ha valido para denominar a diversas cuevas, donde actualmente se han observado casos de histoplasmosis primaria grave, con nombres tétricos como los de "La Cueva del Diablo", "La Cueva Envenenada", etc. La descripción del padecimiento hecha por las autoridades civiles al Dr. Aguirre Pequeño¹ en relación con la "Cueva Envenenada", al decir: "que los trabajadores que entraban para explotar guano, enfermaban algunas veces en grupos, con fiebre, expectoración sanguínea, dificultad para respirar y que finalmente se ponían *amoratados* y morían como envenenados después de unas cuantas semanas". Este último hecho, fiel descripción del padecimiento y sobre el que volveremos después, pone de manifiesto uno de los aspectos peculiares de histoplasmosis en México, o sea la gravedad de la infección. Recientemente, el mismo Aguirre Pequeño² encontró una mención del padecimiento en el Libro de Actas de Salubridad Pública del Estado de Nuevo León, asentada en 1895.

En una publicación anterior sobre la histoplasmosis primaria pulmonar aguda,² nos referimos a ocho epidemias y un caso aislado; en la presente comunicación añadimos las observaciones de una epidemia más y un caso reciente registrados: para su análisis, agrupamos estas infecciones en diversas categorías: a) dos epidemias probables, apoyada su identificación en la aparición simultánea de la neumonitis en los sujetos expuestos a la misma fuente de infección y en la imagen radiológica característica; b) dos epidemias y un caso aislado en que, a los datos anteriores, se añadió la aparición de la reacción cutánea a la histoplasmina;

c) un tercer grupo de cinco epidemias y un caso aislado en que, además de los postulados anteriores, se obtuvo la evidencia del estudio serológico y aun del aislamiento de *H. capsulatum* en uno de los enfermos de una epidemia y en el caso aislado. La repartición geográfica de las nueve epidemias y de los dos casos aislados corresponde a diez Estados de la República, ubicados en diversas regiones y latitudes. El número de individuos expuestos a la fuente de infección fue de 121, de los que 74 desarrollaron la enfermedad, o sea que hubo una tasa de ataque de 61.21 por ciento; de los 74 enfermos se tuvo conocimiento

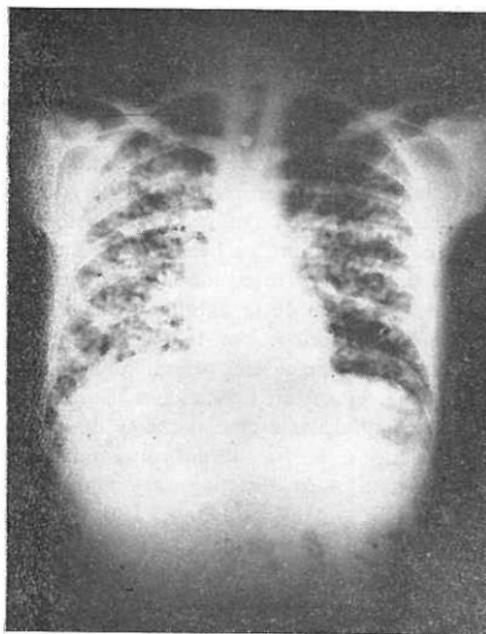


Fig. 2. Histoplasmosis pulmonar primaria grave. Un mes de evolución. Caso no mortal.

de 21 muertes, o sea que hubo una letalidad de 28.4 por ciento aunque no fue posible el control de todos los enfermos.

Los 74 enfermos adquirieron el padecimiento en lugares confinados, grutas o minas, en los que, con excepción de una cueva, había abundancia de guano de murciélago. El período de incubación varió de 4 a 30 días.

La sintomatología de esta fase de la histoplasmosis observada entre nosotros y que pasamos por alto por haberse tratado ya en un trabajo anterior, sólo difiere de la descrita en los casos norteamericanos y de otros países, como Venezuela, por la especial gravedad de los cuadros clínicos.

En resumen, los datos de las nueve epidemias y dos casos aislados de histoplasmosis primaria pulmonar grave ponen de manifiesto algunas peculiaridades de esta forma de infección en México. Estas son: la gravedad de la infección, que alcanza una letalidad de 28.4 por ciento; la constante asociación de las infecciones con guano de murciélago, y la amplia distribución geográfica de las fuentes de infección, que corresponden a 10 Estados ubicados en diversas regiones y latitudes del País.

Recientemente, las autoridades de la Secretaría de Salubridad y Asistencia aceptaron la sugestión presentada en esta Academia de Medicina, para tratar de prevenir las epidemias de histoplasmosis primaria grave, que a menudo se presentan en trabajadores que extraen el guano de cuevas infestadas con *H. capsulatum*. Esta sugestión la hicimos con motivo del comentario al trabajo presentado por el Dr. Aguirre Pequeño sobre "Aislamiento de *H. capsulatum* del guano de murciélago en cuevas del noroeste de México";⁹ dicha medida preventiva consistirá simplemente en que sólo sea permitida la contratación de trabajadores que ya hayan sufrido la infección por *H. capsulatum*, lo que es tan sencillo poner de manifiesto con una prueba cutánea a la histoplasmina. La utilidad de esta medida quedaría apoyada en dos hechos: a) el marcado contraste que existe entre los millares de personas infectadas y los pocos casos de muerte por histoplasmosis, lo que es indicativo de la habilidad del organismo humano para formar defensas contra esa infección. Por tanto, un sujeto en que ya existan esas defensas inmunológicas debido a una infección previa, acusada por la positividad a la histoplasmina, estará en condiciones de resistir a una reinfección inclusive masiva; y b) las numerosas observaciones de que, cuando un grupo de sujetos ha sido expuesto a la fuente de contaminación, aquellos en que existía una reacción positiva a la histoplasmina quedan a salvo del padecimiento.

PROCEDIMIENTOS DE DIAGNÓSTICO

Queremos insistir de nuevo en que la reacción cutánea a la histoplasmina no presenta utilidad diagnóstica durante la fase febril o inmediata del proceso, aparece después de las cuatro semanas, pero se han señalado algunas epidemias en que fue necesario que transcurrieran dos meses y aún hasta seis para que apareciera la sensibilización cutánea.

La observación del *histoplasma* en las secreciones broncopulmonares o en la médula ósea se logra excepcionalmente, y su aislamiento por cultivo o por inoculación es difícil.

Las reacciones serológicas: precipitación y fijación del complemento, tienen un gran valor diagnóstico y pronóstico; su significación es diferente y, correctamente valoradas, constituyen un recurso valiosísimo en el manejo de este padecimiento. Las precipitinas aparecen de las dos a las cuatro semanas de la

iniciación de los síntomas y persisten por no más de cuatro a seis semanas, mientras que los anticuerpos fijadores del complemento, que en la fase aguda de la mayoría de las infecciones norteamericanas presentan títulos bajos, entre nosotros alcanzan títulos altos (1:64, 1:128) y, si se sostienen a un título alto (1:128) y más aún, si continúan en aumento (1:256), es un presagio de que el caso pasará a la fase progresiva o de diseminación, aún antes de que se adviertan la hepatomegalia, la esplenomegalia y la diarrea; por el contrario, cuando principian a descender, anuncian el restablecimiento del enfermo.

Por lo que toca a la biometría hemática y sedimentación globular, los datos son variables.

Finalmente, son conocidos los excelentes resultados de la amphotericina B en la histoplasmosis diseminada (Little y col., 1959,¹⁰ Utz y col., 1959¹¹); pero, dada la benignidad de los casos de histoplasmosis primaria norteamericanos, este antibiótico no había sido empleado en esa fase clínica.

Entre nosotros, Del Valle y col., 1960,¹² obtuvieron la curación en 4 casos de infección primaria pulmonar grave, en que los títulos de anticuerpos fijadores del complemento ascendían a 1:16, 1:32 y en el cuarto caso a 1:128; aunque en los tres primeros enfermos los títulos podrían predecir la curación espontánea, en el cuarto (1:128) esta cifra presagiaba una diseminación. Después de 5 semanas de tratamiento con amphotericina B los 4 enfermos se recuperaron. Por consiguiente, esta pequeña casuística autoriza a recurrir al antibiótico en casos similares.

REFERENCIAS

1. Alarcón, D. G.: *Histoplasmosis pulmonar epidémica*. Gaceta Méd. de México, 87: 745-750, 1957.
2. González-Ochoa, A.: *Histoplasmosis pulmonar aguda primaria*. Gaceta Méd. de México, 87: (10): 733-744, 1957.
3. Furcolow, M. L.: *Clinical diagnosis of histoplasmosis*. Proc. Conference on Histoplasmosis. Pub. Health Monograph, N° 39, pp. 3-7, 1956.
4. Larsh, H. W. y M. L. Furcolow: *Epidemics of histoplasmosis*. Ibid pp. 39-45, 1956.
5. Grayston, J. T., y M. L. Furcolow: *Epidemics of histoplasmosis*. Ibid pp. 39-45, 1956.
6. Loosli, C. G.: *Some epidemiological and clinical aspects of pulmonary histoplasmosis*. Ibid pp. 24-26, 1956.
7. Sabin, A. B.: *An epidemic of miliary granulomatous pneumonitis caused by Histoplasma*. Ibid pp. 20-23, 1956.
8. Aguirre Pequeño, E.: *Aislamiento de Histoplasma capsulatum del guano de murciélago en cuevas del noroeste de México*. Gaceta Méd. de México, 99 (4): 243-253, 1959.
9. González Ochoa, A.: *Aislamiento de Histoplasma capsulatum del guano de murciélago en cuevas del noroeste de México*. Comentario al trabajo del Dr. Aguirre Pequeño. Gaceta Méd. de México, 89: 254-257, 1957.
10. Little, J.; Bruce, J.; Andrews, H.; Crawford, K., y G. McKlinley: *Treatment of disseminated infantile histoplasmosis with amphotericin B*. Pediatrics, 24: 1, 1959.
11. Utz, J. P., y A. Tregar: *The current status of chemotherapy for systemic fungal disease*. Ann. Int. Med. 51: 1220, 1959.
12. Valle del, J.; Weber, R., y M. Fierro: Comunicación personal, 1960.

PECULIARIDADES DE LA HISTOPLASMOSIS PRIMARIA
GRAVE EN EL PAIS

COMENTARIO AL TRABAJO DEL DR. ANTONIO GONZALEZ OCHOA *

DR. ISMAEL COSÍO VILLEGAS

Las micosis generalizadas varían en frecuencia, tipo de la participación pulmonar y sintomatología. Ultimamente se ha concluido, a base de revisar los datos antiguos y de considerar los conocimientos modernos sobre el particular, que tienen cuadro pulmonar clínico y radiológico de importancia e interés las micosis siguientes: la histoplasmosis, la blastomicosis norteamericana, la coccidioidomicosis, la aspergilosis y la nocardiasis. Se ha concluido también, que la actinomicosis y la mucormicosis, que suelen afectar más bien otros órganos que el pulmón, también pueden atacar en ocasiones a éste, por lo que se les considera alguna importancia en la neumología. En cambio, otras micosis generalizadas parece que nunca comprometen al pulmón cuando menos a partir de la información que poseemos hasta los momentos actuales.

La histoplasmosis incluye todos los síntomas clínicos que resultan de la infección o de la reinfección por el *Histoplasma capsulatum*. La infección produce lesiones exudativas y granulomatosas que pueden terminar en caseificación fibrosis y calcificación de las lesiones en pulmones, hígado, bazo, suprarrenales, sistema nervioso central, válvulas cardíacas y otros tejidos, y pueden ulcerarse en la piel y en las mucosas.

Las formas clínicas principales son: la pulmonar, la extrapulmonar y la diseminada. El trabajo que comento está orientado, en forma intencional, a una de las formas pulmonares: la primaria grave, y está de acuerdo con la clasificación del autor, de la que deriva el tema de su importante comunicación.

En algunas partes de los Estados Unidos, sobre todo en el Valle del Mississipi, en el Río San Lorenzo, en partes de Virginia y Carolina del Norte; en algunos países de América Latina, en Africa y en el Sudeste de Asia, la frecuencia de la sensibilidad cutánea específica para la histoplamina y el número de casos

* Leído en la sesión del 29 de junio de 1960.

publicados permiten considerar que la histoplasmosis es endémica y que produce frecuentes brotes epidémicos. Por lo que hace a México, los datos de González Ochoa son muy elocuentes, y hay que aceptar sus conclusiones al respecto.

Los síntomas de la histoplasmosis pulmonar aguda simulan los de una neumonía atípica. Aparecen de 7 a 21 días después de la exposición y son: tos, disnea, adolorimientos torácicos, anorexia, fiebre, adelgazamiento y astenia. Los signos físicos son pobres.

En cuanto al aspecto radiológico es muy variable y discrepo con el autor en que es característico. En efecto, en algunas ocasiones la imagen es micronodular difusa, parecida a la de la tuberculosis miliar, y tiene un gran valor diagnóstico cuando el laboratorio desecha esta posibilidad y, sobre todo, cuando hay el antecedente a la exposición, o bien cuando se calcifica, dando la imagen de tuberculosis miliar calcificada de los autores antiguos, que hemos desechado actualmente y que sugiere fuertemente el diagnóstico de histoplasmosis. Pero hay otros casos con imágenes infiltrativas en cualquier parte del pulmón; otras pequeñas imágenes y múltiples de rarefacción; en otros hay adenopatías hiliares principalmente; existen unos con mediastinitis y puede haber compresión de la vena cava superior; puede haber imágenes neumónicas densas; puede haber imagen atelectásica del lóbulo medio por compresión extrínseca ganglionar, o sea el llamado síndrome del lóbulo medio de Graham, haciéndose el diagnóstico etiológico en la pieza reseca, etc.

En cuanto al diagnóstico, el Dr. González Ochoa hace consideraciones justas respecto al valor de la histoplasmina y de las pruebas serológicas. Pero, cabe añadir también el valor de la biopsia ganglionar o pulmonar; de los cultivos de la médula ósea en la histoplasmosis diseminada; del hallazgo del *Histoplasma capsulatum* en la tierra o en el guano del lugar de la exposición; del antecedente de la exposición, que me parece el dato más valioso de todos; y finalmente, muchas veces el diagnóstico gira alrededor del diagnóstico diferencial con la tuberculosis, comprendiendo todos sus aspectos.

Inclusive, una vez que tuve mis primeros conocimientos sobre la histoplasmosis, hice diagnóstico retrospectivo de algunos de mis pacientes. Recuerdo especialmente uno de estos casos, de hace unos 25 años: un francés y un catalán fueron a explorar una mina abandonada en el estado de Sinaloa, donde permanecieron muchos días, comiendo mal, bebiendo agua impura y durmiendo a la intemperie, hasta que se sintieron ambos seriamente enfermos; el catalán se internó en el Sanatorio Español, siendo atendido por el Dr. Samuel Morones; el francés fue visto por un médico que diagnosticó fiebre tifoidea y llamó en consulta al Dr. Esteban Pons Cházaro, quien pensó en tuberculosis miliar porque el paciente estaba muy cianosado y tenía gran esplenomegalia, aconsejando radiografía pulmonar que mostró imagen bilateral miliar; entonces fui llamado y yo receté reposo, transfusiones sanguíneas pequeñas y antígeno metílico de Negre y Boquet; se avisó al Dr. Morones sobre la situación y encontró

datos parecidos y procedió en la misma forma. Ambos pacientes curaron completamente, sus pulmones presentaron fenómenos de *restitutio ad integrum*, y ahora afirmo categóricamente que se trató de histoplasmosis, por el antecedente de exposición, por la imagen pulmonar y por su curación, ya que con los recursos terapéuticos de aquella época la tuberculosis miliar era casi siempre fatal.

En cuanto al tratamiento quiero hacer algunos comentarios. La histoplasmosis primaria casi siempre es benigna y cura espontáneamente o con recursos sintomáticos, como lo demuestran tantos sujetos con reacción positiva a la histoplasmina y con secuelas radiológicas que no recuerdan haber tenido nada pulmonar. En ocasiones, el tratamiento es quirúrgico, como ya lo dije al hablar del síndrome del lóbulo medio de Graham; lo mismo que en imágenes nodulares únicas que casi siempre se operan pensando en otros diagnósticos, en los cuales el estudio de la pieza reseca muestra la verdad.

En los últimos años se han observado buenos resultados con el vainillato de etilo, con el fenocolato de beta-dietil-aminoetilo, solo o combinado con esteroides, y con la amphotericina B. El entusiasmo ha sido mayor con esta última, ya que ha despertado grandes esperanzas de éxito. De cualquiera manera, creo que está todavía en la fase de investigación clínica, sobre todo como tratamiento de todas las formas de histoplasmosis, pero pienso que hay que esperar un poco más tiempo para concluir definitivamente sobre su valor real.

Ahora bien, el trabajo del Dr. González Ochoa es la continuación de otras aportaciones anteriores. De aquí que lo enfoque en tres aspectos principales: *a)* datos numéricos sobre la letalidad de esta infección, que es impresionante; *b)* ciertos aspectos en relación con la serología que últimamente han sido explorados, que parece tener una gran importancia diagnóstica, y *c)* la experiencia obtenida con el tratamiento por la amphotericina B, por lo que he hecho un comentario cauto.

El trabajo, además, tiene una cosa muy importante: la sugerencia de la Academia Nacional de Medicina a la Secretaría de Salubridad y Asistencia sobre un punto muy práctico y perfectamente factible de profilaxis. A este respecto, debo decir que el actual Secretario de Salubridad y Asistencia estudia la forma de llevar a los hechos la sugerencia de esta Academia y, por otra parte, ha dado instrucciones que en toda investigación sobre reactores a la tuberculina, se hagan al mismo tiempo estudios sobre la coccidiodina y la histoplasmina.

Felicito sinceramente al Dr. González Ochoa por este trabajo tan austero, sencillo y valioso sobre un tema como la histoplasmosis, de actualidad tan palpante. Lo felicito por la calidad del trabajo y por reconocer en él a uno de los mejores micólogos del País, siempre dispuesto, como buen investigador, a ayudarnos en los problemas, a veces intrincados, en el diagnóstico de las enfermedades de nuestros pacientes.