

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"HISTOPLASMOSIS"

Informe Preliminar

Estudio de nódulos de pulmón y bazo para averiguar la frecuencia de histoplasmosis en material post mortem

T E S I S

Presentada a la Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala.

P O R

GERMAN MARTINEZ ESKENASY

En el acto de su investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, noviembre de 1967

PLAN DE TRABAJO

- I. INTRODUCCION
- II. OBJETIVOS
- III. MATERIAL Y METODOS
- IV. INTRODUCCION HISTORICA
- V. CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS
- VI. EPIDEMIOLOGIA
- VII. PATOGENESIS
- VIII. CUADROS CLINICOS
- IX. HALLAZGOS RADIOLOGICOS
- X. DIAGNOSTICO
- XI. TRATAMIENTO
- XII. HISTORIAS CLINICAS
- XIII. RESULTADOS
- XIV. DISCUSION
- XV. SUMARIO
- XVI. CONCLUSIONES
- XVII. BIBLIOGRAFIA

Este trabajo de tesis se realizó en el Departamento de Patología del Hospital Roosevelt con la asesoría del Doctor Jorge E. Rosal, Director Interino del Departamento de Patología, por parte de la Facultad de Ciencias Médicas, y del Doctor Fernando Rodríguez Méndez, Jefe de Sección del Departamento de Patología, En coordinación con el Departamento de Radiología del Hospital Roosevelt con la aprobación del Doctor Adan García, Jefe del Departamento de Radiología y bajo la asesoría del Doctor Victor Manuel Molina N. Además se contó con la colaboración del Licenciado Rubén Mayorga, Jefe del Departamento de Microbiología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Y la señora Ruth de Amaya, Bibliotecaria de la Facultad de Ciencias Médicas.

Aún cuando creas que algo aparece claro,
ponlo en duda y no reposes.
Duda de todo lo que parece ser bonito y verdadero
Pregúntate siempre: Para qué?
No creas que una cosa sola es buena;
lo recto no es recto y tampoco lo curado es curado
Si alguien dice que un valor es absoluto,
pregúntale en voz baja: "Por qué?"
La verdad de hoy puede mentir ya mañana
Sigue el río desde donde comenzó el torrente
No te basten las piezas aisladas
Pregúntate siempre: "Desde Cuándo?"
Busca las causas, une y disuelve,
atrévete a mirar tras las palabras.
Si alguien dice: "Esto es bueno (o malo)",
pregúntale en voz baja: "Para quién?"

INTRODUCCIÓN:

Los recientes avances en el campo de la epidemiología, el desarrollo de nuevas técnicas histopatológicas y la aparición de efectivos agentes fungicidas, son factores que han contribuido para ampliar el conocimiento de las micosis profundas.

Infecciones adquiridas por contagios con hongos que se encuentran en los suelos, vegetación o excretas de aves y animales, no sólo en las áreas rurales sino también en terrenos urbanos; determinan un complejo problema desde el punto de vista epidemiológico el cual se intensifica por la movilidad de la población hacia las áreas endémicas, lo que hace difícil prevenir la infección en dichos territorios.

Los hongos que producen micosis profundas, están ampliamente diseminados en la naturaleza y poseen características peculiares; con pocas excepciones, no son contagiosos de los animales al hombre y no se ha demostrado contagio interhumano; las epidemias se originan de fuentes primarias de infección que producen focos de diseminación sumamente variados. Las infecciones se adquieren especialmente por inhalación, en raras ocasiones por vía digestiva o por implantación traumática. La lesión inicial se localiza frecuentemente en los pulmones, de donde se propaga por vía sanguínea y eventualmente por extensión directa.

Al examen macroscópico de los tejidos infectados se encuentran procesos granulomatosos inespecíficos, siendo necesario efectuar exámenes microscópicos con técnicas especiales para poder visualizar los agentes etiológicos. La respuesta inmunológica y la resistencia a la infección es general-

mente efectiva por lo que las formas diseminadas son escasas.

En nuestro país, hasta 1949, el médico general estaba poco relacionado con la Histoplasmosis, considerada como una enfermedad rara y generalmente de evolución fatal. Conforme evolucionaron los medios de diagnóstico y se efectuaron encuestas epidemiológicas, se pudo apreciar que existía un alto porcentaje de histoplasmino reactivos; sin embargo se han diagnosticado pocos casos clínicos de Histoplasmosis. Esta discrepancia entre la alta frecuencia de sensibilidad cutánea y el escaso número de casos clínicos activos, es común en las áreas endémicas. Sin embargo, no se había efectuado ningún esfuerzo para investigar la correlación anatomo-patológica con los cambios radiológicos apreciados en las encuestas. Es por ello, que con el deseo de contribuir al conocimiento de los caracteres clínico-patológicos y epidemiológicos de esta enfermedad, para poder determinar su frecuencia e importancia como problema nacional se decidió llevar a cabo este estudio. No es arriesgado especular que las infecciones micóticas son un capítulo significativo dentro de la patología guatemalteca.

I. OBJETIVOS

Los propositos de estas investigaciones son:

- 1.- Determinar por medio de exámenes radiológicos la presencia de nódulos calcificados en pulmón y bazo, en material de 60 necropsias del Hospital Roosevelt de Guatemala.
- 2.- Determinar (utilizando la tinción de Gomory), el número de nódulos que contengan organismos que histológicamente correspondan a *Histoplasma capsulatum*.
- 3.- Establecer relación entre los hallazgos clínicos y patológicos.
- 4.- Llevar a cabo una revisión de la bibliografía sobre Histoplasmosis.
- 5.- Hacer un estudio de los factores epidemiológicos nacionales.
- 6.- Mencionar los métodos utilizados para el diagnóstico etiológico.

II. MATERIAL Y METODOS

Material: Pulmones y bazo de 60 pacientes que fallecieron en los Departamentos de Medicina y Cirugía de niños y adultos del Hospital Roosevelt, sin ninguna preferencia específica en cuanto a sexo.

Edad: Los casos están comprendidos de las edades de 6 meses a 90 años.

Tiempo de investigación: El estudio se inició en el mes de mayo de 1967, siendo terminado en septiembre de 1967.

Métodos:

- a. Se obtuvieron los pulmones y el bazo de 60 pacientes a quienes se les efectuó la necropsia. Se utilizó el número de necropsia correspondiente para identificar los especímenes macroscópicos, histológicos y exámenes radiológicos.
- b. Se pesaron dichos órganos
- c. Se hizo la descripción macroscópica.
- d. Inmediatamente se trasladaron al Departamento de Radiología, en donde después de insuflarlos con aire, por medio de cánula colocada en la tráquea, se hizo radiografía simple juntamente con el bazo.
- e. Se hicieron secciones rutinarias de los diversos lóbulos pulmonares y bazo, que se tiñeron con hematoxilina-eosina.
- f. Los nódulos localizados por el examen radiológico, se disecaron y fueron colocados en solución decalcificadora (citrato de sodio, ácido fórmico y agua destilada), tiñéndose posteriormente con la tinción de Gomory.

HISTORIA

En 1905, Samuel Taylor Darling tomó posesión de su cargo como Patólogo en el Hospital Ankon en la Zona del Canal de Panamá. Darling había recibido inicialmente entrenamiento como farmacéutico; posteriormente estudió medicina en el Colegio de Médicos y Cirujanos en Baltimore. Durante su entrenamiento médico Darling se interesó en el trabajo publicado por Leishman y Donovan acerca del kala-azar, publicado en 1903. Tenía interés en investigar esta enfermedad en el clima tropical de la Zona del Canal.

Poco después de su llegada a Panamá, Darling hizo una autopsia en un negro de 27 años de edad, originario de Martinica, quién murió después de una enfermedad caracterizada por: debilidad progresiva, fiebre, pérdida de peso y síntomas gastrointestinales de tres meses de duración. Al examen físico encontró severa caquexia y hepatoesplenomegalia. Los exámenes de laboratorio demostraron anemia severa y leucopenia. En la autopsia encontró un cuadro similar al de la tuberculosis miliar: con granulomas en pulmones, hígado, bazo y ganglios linfáticos. Microscópicamente, Darling fue incapaz de encontrar bacilos ácido alcohol resistentes, aunque determinó la presencia de organismos levaduriformes en las células retículo-endoteliales y mononucleares de muchos órganos. Los intentos de cultivar este peculiar microorganismo fallaron. En 1906, informó el caso bajo el título de "infección general por protozoos produciendo pseudotubérculos en el pulmón y necrosis focal en hígado, bazo y nódulos linfáticos" (40).

Este artículo contiene bellas microfotografías: células mononucleares agrandadas, conteniendo en su citoplasma el parásito que había observado. Debido a que consideró que la enfermedad era similar al kala-azar, produ-

cida por un plasmodium con cubiertas rígida o "cápsula" parasitando los histiocitos, lo denominó *Histoplasma capsulatum*. (posteriormente se demostró que "la cápsula era un artefacto producido por la retracción del citoplasma del histiocito parasitado). Esta fue la primera descripción de la Histoplasmosis humana que inició el conocimiento de una infección considerada entonces, fatal y poco común.

El primer caso fue observado en 1905, al año siguiente Darling pudo agregar dos casos más (38); uno de ellos en un nativo de Martinica y el otro en un trabajador chino que se había establecido en Panamá, 15 años antes de su enfermedad.

El mérito del trabajo de Darling, es aún mayor si se considera que se llevó a cabo en condiciones de lo más primitivo bajo el sol abrasador de los trópicos, en medio de las junglas de Panamá, en los días en que el microscopio aún no revelaba sus secretos fácilmente (39).

Por otro lado, a pesar de que el informe de Darling es reconocido como el primero, se debe mencionar el de Strong quien en 1906 informó sobre microorganismos que él observó durante su estancia en las Islas Filipinas como *H. farsiminosum* (190)

En 1912 el brasileño da Rocha Lima, estableció en Hamburgo, que era una enfermedad producida por hongos, comparándolo con el causante de la linfangitis epizoótica. También debe mencionarse que da Rocha Lima creyó que las formas "flageladas" descritas por Darling eran probablemente artefactos (41) "comparando el microorganismos de Darling con *Leishmania* y con hongos se aprecia más similitud con las levaduras que con los protozoos (41).

En 1926, Riley y Watson (158) informaron sobre el primer caso de Histoplasmosis en los Estados Unidos.

En 1933, Harsmann y Schenken (89) informaron sobre el aislamiento de un hongo que clasificaron dentro del género *Sepedoniun*, pero que indudablemente corresponde al primer cultivo de *Histoplasma capsulatum*.

La siguiente contribución vino de la Universidad de Vanderbilt. El 11 de noviembre de 1932, ingresó al Servicio de Pediatría de ese hospital un niño de 6 meses de edad. Los padres del niño refirieron un resfriado de 3 semanas de duración, somnolencia y distensión abdominal. Al examen físico se apreciaba fiebre, rubor y hepatoesplenomegalia. Exámenes de laboratorio demostraron anemia con 6.4% de hemoglobina y un conteo de células blancas 17,700 células por centímetro. Tompkins descubrió a nivel de sangre y médula ósea, que las células mononucleares contenían un parásito ovoide. Recordando el histoplasma de Darling, se consultó a Henry Meleney, Ernest Goodpasture; ambos indicaron que era similar al microorganismo descrito por Darling 23 años antes. (175)

Se llevó a cabo una serie de estudios post-mortem en dicho niño por William A. DeMonbreun (43). Estas observaciones son clásicas por su minuciosidad. Se estableció que el parásito ovoide era un hongo, no un protozoo, que crecía en forma de levadura en medios conteniendo proteína, mantenidos a 37°C. Se demostró que desarrollaba micelios con esporas tuberculadas cuando crecían a temperatura ambiente, característica de cultivo usada actualmente para identificar el hongo.

Se llenaron todos los postulados de Koch, inoculado el hongo a monos,

ratones y conejos; posteriormente se aisló el micro-organismo de los tejidos infectados.

El informe de Dood y Tompkins (49), así como los estudios de De Monbreun fueron publicados en el American Journal of Tropical Medicine en 1934, y es la primera descripción antemortem de Histoplasmosis. Se sugirió que podrían encontrarse formas saprofitas, pero el modo de adquirir la enfermedad y su sitio primario de residencia permanecía desconocido.

Durante los siguientes cinco años, De Monbreun siguió interesado en la enfermedad. En 1939 informó sobre casos en perros (44).

En 1940, una serie de hechos cambiaron la situación. El inicio de la segunda guerra mundial, obligó a muchos adultos jóvenes a ser estudiados radiológicamente. Este programa masivo permitió observar que muchos jóvenes del Valle de Mississippi, tenían calcificaciones pulmonares con pruebas de tuberculina negativa. Por otro lado, Christie quien había estudiado la evolución de las enfermedades producidas por hongos (Coccidioidomicosis), fue nombrado profesor de Pediatría en el Hospital Vanderbilt. La alta frecuencia de calcificaciones pulmonares, acompañada de prueba de tuberculina negativa, preocupaba a Christie, y la posibilidad de que fuese la Histoplasmosis el agente etiológico lo trató de demostrar con pruebas cutáneas en niños.

Para 1944, se había hecho evidente que existía una fuerte correlación epidemiológica entre la presencia de calcificaciones pulmonares y la prueba de histoplasmina positiva en individuos con tuberculina negativa. Se decidió con el servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, hacer sensibilidad de histoplasmina en una amplia encuesta de tuberculina, lo que dió como resulta-

do establecer una distribución geográfica, por la presencia de calcificaciones pulmonares en individuos tuberculino negativos y con sensibilidad positiva para histoplasmina (31,141).

La alta frecuencia de calcificaciones pulmonares con tuberculinas negativas había hecho dudar de la eficacia de la prueba de la tuberculina. Estas observaciones ayudaron a rehabilitar el valor de la tuberculina como instrumento de diagnóstico clínico. Por otro lado, la evidencia de que infecciones no tuberculosas pueden producir calcificaciones hace que los radiólogos sean más cautos en diagnosticar tuberculosis basándose simplemente en reacciones granulomatosas calcificadas. Una importante interrogación quedaba sin responder: Cuál era la naturaleza de esa lesión benigna que progresaba a calcificaciones pulmonares? La investigación de Christie, Straub (31, 32, 188) resolvió la incógnita años después. En autopsias efectuadas a individuos que habían fallecido por otras causas, se encontraron pneumonías intersticiales asintomáticas con lesiones granulomatosas en la superficie pleural, con necrosis y calcificación; en varios casos fue posible demostrar que las lesiones contenían *Histoplasma capsulatum*. (189)

Estos descubrimientos permitieron una rápida evolución de los conocimientos de los diferentes estados clínicos producidos por *Histoplasma capsulatum*.

En 1948 se describió la forma crónica de Histoplasmosis, caracterizada por destrucción pulmonar progresiva y formación de cavernas, (3 a 10% de los enfermos recluidos en sanatorios para tuberculosos en el Valle de Mississippi (24)

Durante la década del 50, se reconoció la forma aguda pulmonar, caracterizada por infiltrado difuso nodular o bronconeumónico, cultivos de esputo positivos, pruebas de histoplasmina positivas (65, 118).

Al mismo tiempo se efectuó un estudio geográfico encontrándose áreas endémicas y reservorios, asociándose con las aves y sus excretas (82, 61, 60).

En 1954 se aisló el *H. capsulatum* del aire (101), demostrándose la realidad de la infección por vía aérea, permitiendo mejor comprensión de las vías por las que puede adquirirse la infección.

En Guatemala, los estudios sobre histoplasmosis se iniciaron en 1949 con la tesis de graduación de Fonseca (63), quién fué el primero en hacer intradermoreacciones con antígenos de *Histoplasma capsulatum*, en una encuesta efectuada en un grupo de 23 pacientes, encontrando 16 pacientes con reacción positiva.

Posteriormente en el mismo año, Castañeda S. (29) llevó a cabo una encuesta epidemiológica en 1085 niños, encontrando una frecuencia de 4.14% de positividad para la histoplasmina. Además observó que de los 45 niños histoplasmino positivos, 62% de ellos presentaron calcificaciones pulmonares.

En un lapso de 10 años no existió ninguna aportación de interés dentro de la literatura científica guatemalteca; hasta que en 1959 Padilla E. (140) llevó a cabo una encuesta que abarcó varios departamentos de la república, señalando que en Izabal, Zacapa, Jutiapa, Quezaltenango y Sacatepequez hubo un mayor número de pruebas positivas y sugiriendo la conveniencia de hacer encuestas simultáneas de histoplasmina y tuberculina. En 1960 Taylor y Dobrovoly (193) informaron sobre la distribución de la sensibilidad a la histoplas--

DISTRIBUCION DE LA SENSIBILIDAD DE LA
HISTOPLASMINA EN HONDURAS*

Lugar de Prueba	No.Pruebas Positivas		No.Pruebas Negativas		Total
	No.	%	No.	%	
P.C. (Cofradía, La Venta, P.C.)	1368	64.9	740	35.1	2108
Yojona	258	25.7	745	74.3	1003
Santa Ana	194	24.3	605	75.7	799
Santa Lucía	178	21.0	671	79.0	849
Santa Cruz de Yojoa	97	44.1	123	55.9	220
Concepción de María	1021	51.1	978	48.9	1999
Choluteca	2373	24.2	7435	75.8	9808
Duyure	158	31.7	340	68.3	498
El Triunfo	550	53.4	479	46.6	1029
Marcovia	801	30.6	1819	69.4	2620
Orocuina	318	25.1	949	74.9	1267
San Isidro	231	24.1	726	75.9	957
San Marcos de Colón	1096	39.8	1659	60.2	2755
Yusguare	184	60.3	121	39.7	305
Nacaome	759	25.3	2339	74.7	2997
San Lorenzo	444	24.6	1364	75.4	1808
Siguetepeque	144	26.3	404	73.7	548
Zacapa	429	60.7	278	39.3	707
Totales	10603	36.5	21674	63.5	32277

Gráfica del Ministerio de Salud Pública de Honduras. 1964

mina en nuestro país. Ellos hicieron el estudio en febrero de 1959 en 1904 nativos, abarcando individuos de ambos sexos, con edades comprendidas entre 18 y 40 años. El porcentaje de sensibilidad a la histoplasmina encontrado, varió de 23 a 81%, considerándose una de las áreas de mayor positividad en Centroamérica. Las encuestas previas efectuadas en residentes de Honduras demostraron una positividad de 41.7% a 47.7% en pacientes del Hospital de Tela (gráfica de dirección general de Salud Pública de Honduras).

El primer caso de Histoplasmosis diseminada en niño fue un hallazgo histopatológico informado por Rodríguez M. en el Hospital Roosevelt. (196)

En Guatemala Mayorga (1966) cultivo el hongo en un adulto que residió muchos años en el departamento de Escuintla, que presentaba lesiones ulceradas en mucosa oral y pliegue ano rectal (86, 198).

El diagnóstico se efectuó por hallazgos del hongo en frotis del material de las lesiones teñidas por método de Giemsa.,

Este mismo material inoculado en medios de cultivo especiales hizo posible el aislamiento del *Histoplasma capsulatum*. (198) Foto No. 13 y 2

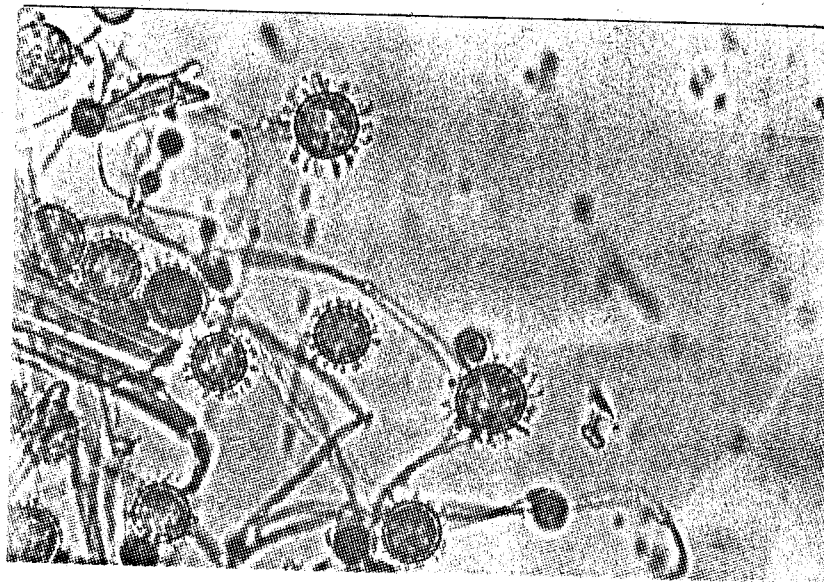
CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS

El agente causal de la Histoplasmosis fue primeramente observado y descrito por Samuel Taylor Darling (40), quién creyó que el organismo era protozoo de morfología similar a los cuerpos de Donovan del kala-azar, y le dió al organismo el nombre de "Histoplasma capsulata". Darling interpretó como una cápsula (39) el halo que rodea al cuerpo del organismo cuando es observado en secciones teñidas de tejidos.

Henrique da Rocha Lima (41) sospechó que el organismo era un hongo, pero no fue sino hasta que DeMonbreun (43), Hansmann y Schenken (89) lo cultivaron, cuando su naturaleza fúngica fue establecida. DeMonbreun demostró la característica difásica del hongo cultivándolo a dos diferentes temperaturas, en varios medios de cultivo. La fase levaduriforme, que es la fase observada en los tejidos, fue obtenida en un caldo incubado a 37°, mientras que la fase filamentosa creció en agar Sabouraud dextrosado incubado a la temperatura ambiente. Las características de cultivo, morfología y ciclo vital fueron descritos posteriormente por DeMonbreun (43), Conant (34), Negroni (134), Howell (96, 97, 98, 99), Nielsen (138), y otros (124, 130, 128, 126, 135, 166, 165, 176)

Como no se había establecido una etapa sexual, se clasificaba dentro de los hongos imperfectos; como miembro de la familia Moniliácea.

Foto No. 1



HISTOPLASMOSIS CAPSULATUM
Cultivo en Sabouraud dextrosado (2%) 400 x
Macroconidias tuberculadas

(cortesía R. Mayorga)

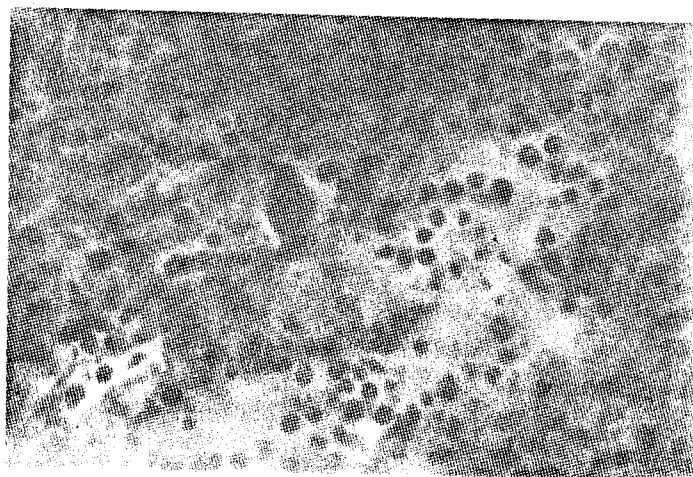


Foto No. 2
HISTOPLASMOSIS CAPSULATUM
Fase levaduriforme in-vitro en agar sangre-cisteína
(37 grados)

Recientemente Libero Ajello y Shu Lan Cheng informaron por primera vez de la reproducción sexual de *Histoplasma capsulatum* (1)

El estado ascógero del *Histoplasma capsulatum* sería denominado *Gymnoascus DeMonbreunii* en honor de W.A. de Monbreun quien aisló por primera vez *Histoplasma capsulatum* en 1934; y ha quedado clasificado entre los ascomicetos.

Morfología: En general, los micelios varían entre uno a cinco micras de diámetro, usualmente refráctiles, ramificados, multicelulares; cada célula tiene uno o más núcleos. (98, 134). Cuando el micelio envejece el protoplasma es desplazado hacia las paredes y se observan vacuolas y gotas aceitosas en la porción central. En esta época las paredes se engruesan y algunas células pueden desarrollar formas peculiares y tamaños diferentes, que en algunos casos llegan a un diámetro de 15 micras. Hifas en raqueta y ocasionalmente cuerpos nodulares o clamidosporas intercaladas, solas o en cadenas y midiendo entre 5 y 8 micras de diámetro, pueden encontrarse en la mayoría de los cultivos. Conforme las hifas se diseminan en forma radiada desde el centro de la colonia, pueden observarse anastomosis entre las hifas. Esta fusión de hifas no produce ninguna estructura especializada.

A los 7 ó 10 días de iniciado el crecimiento, pero dependiendo del medio y de las cepas, se inicia la esporulación. Estas esporas, reconocidas como "aelurosporas" son de dos tipos (98), macroconidia y microconidia. La macroconidia es típicamente grande, esféricamente tuberculada o piriforme, midiendo de 10 a 25 micras de diámetro. Se forman en las porciones aéreas del micelio, generalmente al final de pedículos cortos, pero pueden ser sésiles o

formarse al final de una hifa larga. Los tubérculos pueden medir de 5 a 8 micras de largo (34, 98). Es esta espora tuberculada la que sirve para identificar al hongo *Histoplasma capsulatum*.

Como fue descrito por Howell (98), las esporas aéreas inician su desarrollo como bulbos al final o en las ramas laterales. Estas ramas pueden ser simples con una espora sencilla final o dividirse en dos o varias ramas cortas que poseen una espora simple al final de cada rama; una o varias esporas, a veces se producen directamente de una gruesa rama. Conforme estas esporas aumentan de tamaño, se separan del resto de la hifa por una pared transversal de la base, se vuelven esféricas o piriformes y gradualmente se engruesan las paredes.

La preponderancia de las macroconidias (98), es más evidente en la red miceliar cercana o embebida en el agar. Ciertas formas esporuladas en esta región presentan un halo rodeado al cuerpo de la macroconidia y se han denominado "Nimboesporas" (138). Según la opinión de Blank (20) en la pared de la espora del *Histoplasma capsulatum* no existe evidencia de celulosa o de otra sustancia altamente polimerizada.

La estructura exacta y la naturaleza química no ha sido aún claramente definida; Negroni (134) piensa que las paredes de las esporas y del micelio están compuestas de calosa.

Se pueden formar grandes cuerpos hinchados al final del tubo germinal y estos a su vez pueden producir hifas. Algunas veces se observan hasta 3 tubos germinales originándose de una macroconidia y siempre se originan del mismo polo (98). Una vez formados los tubos marginales crecen rápidamente

forman paredes transversales, se vuelven vacuolados y desarrollan esporas.

Las microconidias, son en general, esporas de pared lisa, esféricas, piriformes o aún con forma de cigarro, midiendo de 2 a 6 micras de diámetro, sésiles, terminales o en densos acúmulos al extremo final de una hifa delgada. Algunas pueden tener pared celular doble y son capaces de producir una o más microconidias secundarias. En un examen más detenido se pueden apreciar en los cultivos, pequeños números de microconidias que duplican las características morfológicas de las macroconidias exceptuando el tamaño.

De acuerdo a Negroni (134) las microconidias tiene un núcleo solitario. Durante la formación de la microconidia un núcleo del elemento micelial del cual se originan esporas se escoge y penetra en la espora inicial y se divide quedando la mitad en la célula de la hifa y la otra mitad en la microconidia; el núcleo es pequeño y tiene un nucleolo pequeño que puede demostrarse con tinciones de hemtoxilina. Hay membrana nuclear pero no se ha observado cromosomas.

Se enfatiza que la esporulación del *Histoplasma capsulatum* está en relación con la cepa del organismo, el medio en el cual crece y las condiciones ambientales del cultivo. Algunas cepas esporulan profusamente formando grandes macroconidias que ocultan casi por completo el micelio. Otras forman gran número de microconidias y ninguna o escasas macronidias. En muchas cepas hay diferenciación de forma y tamaño entre micro y macroconidias. En otras sin embargo, no es posible hacer una distinción entre estas dos formas.

En general, sin embargo, es la pequeña espora la que predomina, de más o menos 5 micras de diámetro (92), esto es una base de la teoría de la

difusión aérea de la infección por *Histoplasma*, porque partículas mayores de 5 micras rara vez pueden alcanzar el alveolo. (23)

Desde un punto de vista diagnóstico, es una feliz coincidencia que virtualmente todas las cepas forman la característica macroconidia en el primer aislamiento del material clínico. Sin embargo, algunos de los factores responsables de la pérdida de esporulación en cultivos continuados son conocidos. La adición de sangre entera y temperatura arriba de 32°C inhibe la esporulación (99).

Negroni (134) ha demostrado que la esporulación puede ser grandemente afectada por carbohidratos o nitrógeno del medio de cultivo.

Subsecuente a la demostración de Emmons (58) de la presencia de macroconidias en el suelo, los trabajos de otros investigadores han demostrado frecuentemente su presencia en las heces de las gallinas (las gallinas son libres de la enfermedad). Los factores que estimulan el crecimiento y la esporulación en estos desperdicios de aves aún no son conocidos (212-213). La espora resiste la desecación y puede permanecer viable en desperdicios secos hasta por años. Resiste una temperatura de hasta 45°C durante 30 minutos.

Todas las cepas mueren a una temperatura de 50°C durante una hora o 60°C por 5 minutos. No hay correlación entre la patogenia y la resistencia al calor. Sin embargo, la viabilidad de las esporas está en relación con el medio usado para el conteo de colonias.

En general la fase micelial no se encuentra en los tejidos. Sin embargo, en una ocasión Haley (88) observó hifas y macroconidias tuberculadas, en secciones de una lesión necrótica del hígado. De un ratón que ha-

bía sido inoculado con la fase levaduriforme.

Binford (19) señala que los elementos miceliales se encuentran en los sitios viables: usualmente, los micelios y las formas hinchadas encontradas en tejido se localizan sobre viejas lesiones necróticas.

Cuando DeMonbreun aisló el *Histoplasma capsulatum*, observó que tanto los elementos de la fase micelial como levaduriforme se desarrollaban en medios de cultivo sembrados con el material clínico (43). Si la fase levaduriforme es transferida del caldo a tubos con agar sangre y mantenida a 37°C, crecerá y podrá mantenerse en ausencia de la fase micelial. Sin embargo, para convertir cultivos miceliales a fase levaduriforme era necesario inocular animales y nuevamente aislar la fase levaduriforme en medio de agar sangre a 37°C. Negroni (34) tratando de estimular la germinación de macroconidas, mezclaba las esporas en soluciones de hidróxido y borato de sodio. Él observó que cuando la suspensión era tratada con borato de sodio al 0.5% x 24 horas a 37°C; lavada para remover el exceso de borato y transferida a agar sangre. Se obtenía la fase levaduriforme después de doce días de incubación.

Conant (34) informó conversión de fase micelial a fase levaduriforme en vitro, por siembras de micelios en superficie de agar en plano inclinado en tubos de ensayo incubados a 37°C, con sellos de parafina. La conversión ocurría en 7 ó 10 días.

Los factores que intervienen en inducir la conversión de los micelios a fase levaduriforme en los tejidos vivos son desconocidos.

Puede observarse un halo que rodea las células, dando la apariencia de una sustancia capsular; pero tinciones con tinta china diluida, no revelan

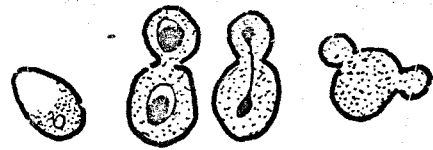
una verdadera cápsula (34). Usando el microscopio electrónico no fue posible demostrar la presencia de cápsulas in vitro o en los tejidos (107,156)

Las formas grandes del hongo de los cultivos viejos, también han sido apreciados extracelularmente en tejidos viejos necróticos, se tiñen pobremente con hematoxilina eosina, pero son bien visualizados con el ácido peryódico; aunque llegan al tamaño de 20 a 15 micras de diámetro, se pueden apreciar pocas estructuras internas.

Algunas discusiones se han originado de estas formas gigantes. Weed (206), Schwarz (173) han enfatizado sobre la similitud de estas formas de pared gruesa con las células levaduriformes de blastomyces. Sin embargo, recientemente han adquirido nuevo significado por considerarse que son una fase tisular en el ciclo vital de las cepas del histoplasma africano y ha sido denominado *Histoplasma Duboisii* (51, 53, 105, 120, 200, 201, 202). Micológicamente las formas miceliales de este hongo son idénticas, pueden confundirse con cualquier cepa de *Histoplasma capsulatum*. Sin embargo, en los ganglios linfáticos de los pacientes de los cuales se han aislado los cultivos, las células levaduriformes son ovoides midiendo 10 a 13 micras de tamaño, tiene una doble pared de 1 a 2 micras de grueso y contienen gran cantidad de grasa en forma de numerosos glóbulos pequeños o un solo glóbulo redondo que pueden llenar casi completamente las células. Se observan también numerosas células en "8". (176)

De los medios de cultivo utilizados para cultivar el hongo, Litman señala las conveniencias del medio hígado-bazo-glucosa-sangre agar (117).

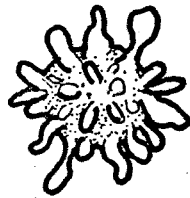
En nuestro medio, se utiliza, Agar de Mycosel (198). Medio se



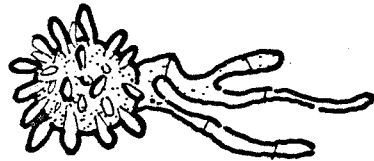
b) CELULAS LEVADURIFORMES EN GEMACIÓN EN AGAR SANGRE A 37° C.



c) CLAMÍDOSPORAS TUBERCULADAS. EN AGAR GLUCOSA SABOURAUD.



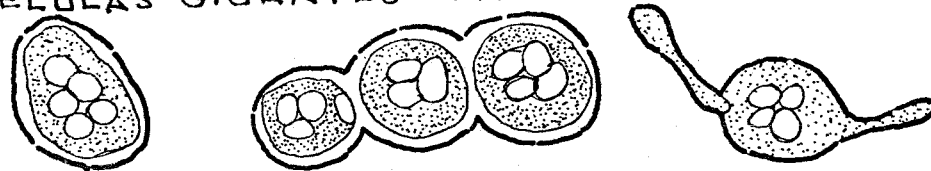
d) CLAMÍDOSPORA TUBERCULADA EN GEMACIÓN.



e) CONVERSIÓN DE HÍFAS A CELULAS LEVADURIFORMES.



f) CELULAS GIGANTES EN CULTIVOS VIEJOS.



lectivo para el aislamiento de hongos patógenos de piel, pelo, esputo y otros materiales contaminados con flora mixta. Agar Glucosado de Sabouraud: medio para propagación de formas miceliales y levadura. (124)

De los estudios de Pine, se puede concluir (147, 146, 145):

- a) El agar contiene ácidos grasos que inhiben el crecimiento de la fase levadura del *Histoplasma capsulatum*.
- b) El uso de medios de cultivos sólidos presenta problemas técnicos en relación con el mantenimiento y suplemento de grupos-SH, en período suficientemente largo para iniciar el crecimiento del organismo bajo condiciones aeróbicas.
- c) Se requieren factores de crecimiento desconocidos para promover el desarrollo de las células cuando se separan de la superficie del medio de cultivo.
- d) Se demostró que el efecto estimulante del desarrollo de los medios sanguíneos, es debido a la presencia de glóbulos rojos y a la fracción albúmina.
- e) Se determinó el requerimiento vitamínico para diversas cepas.

A continuación se muestra un diagrama de la morfología del *Histoplasma capsulatum* en sus diferentes fases.

EPIDEMIOLOGIA

El concepto de que la Histoplasmosis era una enfermedad rara y fatal ha sido descartado por los estudios epidemiológicos.

Se sabe que la infección se encuentra ampliamente diseminada a través del globo, que sólo una pequeña porción de personas que se infectan desarrollan enfermedad sintomática y rara vez es fatal; sin embargo, la epidemiología, prevalencia y patogénesis son de gran interés. En sus manifestaciones pulmonares la histoplasmosis es muy similar a la tuberculosis: infiltraciones activas y lesiones residuales de infecciones pulmonares subclínicas, calcificaciones y cicatrices, son indistinguibles en los exámenes radiológicos del cuadro clásico tuberculoso.

En 1945 cuando Christie, Peterson (30, 32) y Palmer (141), iniciaron los estudios epidemiológicos en Estados Unidos, se sabía poco acerca de la prevalencia de la infección. Estos estudios revelaron que en un gran número de personas que habitaban en ciertas regiones reaccionaban fuertemente a la histoplasmina, y que esta sensibilidad se correlacionaba a menudo con el hallazgo de calcificaciones pulmonares. (203)

Simultáneamente, otros autores, particularmente Furcolow (65, 66, 67, 68, 69, 70), Loosli (118) y Aronson (7), en los Estados Unidos; Scott y Luck en Centroamérica; Cancela Freijo, Carvalho, Gast-Galvis y Negroni en Sudamérica confirmaron ampliamente que la histoplasmosis se encuentra presente en el continente americano como infección subclínica endémica.

Es una enfermedad que tiene las características de alta infectibilidad y baja virulencia y patogenicidad, como lo establece la gran mayoría de reac-

ciones positivas a la histoplasmina, es decir individuos infectados y pocos de ellos con signos y síntomas de la enfermedad (formas subclínicas o asintomáticas).

La reinfección, por reactivación de los focos primarios latentes o nuevas inoculaciones o contagios en individuos sensibilizados y deficientemente inmunizados, da origen a las formas clínicas sistémicas, de patología muy similar a la tuberculosis pulmonar diseminada de la que es difícil de distinguir por ser de evolución y características epidemiológicas similares.

Es importante además el notar que los individuos infectados que se encuentran padeciendo la enfermedad no son infectantes potenciales y no transmiten la enfermedad a otras personas por lo que no tiene ninguna significación epidemiológica.

Los individuos infectados contaminan los suelos donde existe el hongo como saprófito en condiciones naturales siendo estos y las aguas estancadas fuentes primarias de infección y potencialmente significativas epidemiológicamente. Además del aire y el polvo contaminado, las esporas llegan a las vías respiratorias y digestivas dando origen a todas las formas posibles de infección humana.

Pero el proceso biológico no es tan simple, pues cuando existen condiciones adecuadas de temperatura y humedad, las fuentes primarias de infección son muy variadas. Como es de todos conocido el contagio simultáneo y origen de focos epidémicos en casas abandonadas, silos, túneles de minas, caballerizas, criptas, tumbas o esporas liberadas por derribo de árboles, rehabilitación de casas de madera, de minas abandonadas, en las cuales exis-

ta el hongo, con contagios repetidos y continuos, pueden franquear las barreras naturales, penetrando las vías aéreas o digestivas.

Para concluir se menciona que los animales salvajes y domésticos pueden adquirir la enfermedad y su participación en la difusión y contagio humano, aún queda por dilucidar (142, 141, 125, 139, 211, 90, 59, 62, 242, 60, 61, 179). (116, 126)

A continuación se citarán en forma breve, algunos aspectos ecológicos que son necesarios para la comprensión del tema.

Características epidemiológicas del hongo: La producción profusa de esporas es una de las características de todos los hongos. Una simple colonia de penicilium es capaz de producir varios millones de esporas. Además de su alto índice de desarrollo y crecimiento, los métodos para difundir las esporas son extremadamente variados y eficaces. En la mayoría de las variedades patógenas estudiadas, las esporas son sumamente livianas, por lo que fácilmente flotan en el aire, siendo transportadas por cualquier corriente aérea a grandes distancias.

Otra característica de las esporas es que por su resistencia no son dañadas por la desecación, siendo viables por largos períodos, quedando depositadas en el suelo o plantas hasta que las condiciones ecológicas de crecimiento les sean favorables. Las esporas son organismos reproductores sumamente resistentes, especialmente protegidos de los efectos dañinos del ambiente por sus gruesas cubiertas, particularmente resistentes al calor y otros factores físicos que rápidamente destruyen el hongo en etapas más evolucionadas. Además, los hongos tienen la capacidad de producir sustancias antibióticas que in-

hiben el crecimiento de otros hongos y bacterias. (Particularmente son conocidos la penicilina y la estreptomycin; la producción de estos antibióticos parece ser un mecanismo compensatorio de protección que les da una mejor oportunidad de sobrevivir).

También es característica de los hongos su dependencia de condiciones estrictas de humedad y temperatura ambiente para un desarrollo satisfactorio. Es por ello que el crecimiento localizado o limitación geográfica de las especies de los hongos es bien conocido y establecen las zonas de mayor endemicia. Por ejemplo, la localización muy definida del coccidioides immitis, se debe a condiciones de humedad, temperatura y lluvia (6, 7, 13, 18, 35, 71, 90, 93, 160, 194, 188, 152, 103, 155).

El *Histoplasma capsulatum* no se caracteriza especialmente por una profusa producción de esporas, si se toman en cuenta solamente las macroscoporas tuberculadas que son las características de la especie. Sin embargo, si se consideran todas las esporas producidas por el organismo (92) y además los fragmentos miceliales (111, 112), la reproducción es bien asegurada y pródiga. El hongo crece lentamente, aún en medios adecuados de laboratorio es sobrepasado su crecimiento por la mayoría de hongos y bacterias. No se ha demostrado que produzca algún antibiótico para compensar su lento crecimiento. Sus esporas son viables por largos períodos. No existe duda que se disemina por el aire (10, 23, 24, 30, 31, 32, 48, 63, 62, 64, 65, 67, 70, 94, 95, 100, 101, 104, 110, 118, 182). En la infección accidental de personal de laboratorio, la vía aérea es la ruta más probable de infección.

Otra característica del *Histoplasma capsulatum* es la viabilidad de las

esporas que han permanecido en el agua por largos períodos (159).

El tamaño de las macroconidias hacen difícil la penetración del árbol respiratorio por las mismas; se ha demostrado que las partículas de más de 5 micras de diámetro son filtradas del aire antes de llegar a los bronquios (23). Esto sugiere que las macrosporas no son el agente infeccioso en el hombre o en los animales. Las macrosporas son sólo una pequeña porción de las esporas del *Histoplasma capsulatum*, esporas que en su mayoría miden 5 micras o menos. Es bien evidente por lo tanto que el *Histoplasma capsulatum* sí produce elementos infecciosos de tamaño capaz de penetrar hasta los alveolos del pulmón humano.

Los trabajos de Larsch (111, 112) sugieren que la mayoría de las esporas son infecciosas si se colocan en el pulmón en condiciones adecuadas. En los ratones aún en pequeñas dosis, Ajello (3) demostró que bajo las condiciones de su experimento, 100% de las macroconidias tuberculadas eran infectantes para el ratón cuando se implantaban intraperitonealmente.

La mayoría de los hongos que producen enfermedades sistémicas atacan amplio número de especies animales. No se ha demostrado infección de plantas por el *Histoplasma capsulatum*; el hombre y una gran variedad de animales son afectados, como ganado, perros, caballos, ovejas, murciélagos (60, 61, 2, 44, 47, 59, 108, 109).

El *Histoplasma capsulatum* crece en dos fases, dependiendo de las condiciones de temperatura y humedad. La fase miceliar es extremadamente resistente a la desecación, al calor y a otros factores físicos, mientras que la fase levaduriforme es sumamente sensible a los cambios de ambiente, muriendo por desecación, congelación y otros medios físicos. El halo hú-

medo de la levadura así como su pequeño tamaño de 2 a 4 micras, probablemente son responsables de su resistencia bajo condiciones desfavorables.

El conocimiento del desarrollo del *Histoplasma capsulatum* en la naturaleza data de 1949, cuando fue aislado por primera vez por Emmons (58) en un gallinero. En 1951, se aisló el hongo en relación con una epidemia de histoplasmosis (82); en 1952 llamó la atención la frecuencia con que se encontraba en gallineros. Las más altas cifras de aislamiento se relacionan con áreas en las que la sensibilidad a la histoplasmina es mayor y donde han ocurrido epidemias o casos clínicos. Pocos aislamientos se han logrado de áreas expuestas al sol, alejados de corrientes de agua, ríos, lagos y zonas boscosas vecinas.

Como se ha mencionado antes, una de las características de los hongos es su marcada localización geográfica, ésta ha sido bien estudiada con las pruebas de sensibilidad de histoplasmina (10, 13, 18, 24, 28, 29, 32, 50, 55, 56, 63, 65, 68, 70, 75, 85, 105, 118, 122, 131, 140, 141, 151, 181, 192, 193, 210); encontrándose alta frecuencia en estados centrales al oeste de montañas Apalaches en Estados Unidos. Otro foco de alta endemicidad se localiza a lo largo de las playas del Golfo de México incluyendo los Estados Unidos, México (75) Centroamérica y en ciertas regiones del Brazil.

En el continente africano se hicieron más de 10000 pruebas de histoplasmina, abarcando Burma, Egipto, India, Indonesia, Iran, Libia, Pakistán, Sudan, Viet Nam (56). Los resultados se analizaron cuantitativamente de acuerdo a su distribución y al tamaño de las reacciones (induración) en cada población (56). Los autores consideraron que este sistema es mucho más informativo, que el simple cálculo del "porcentaje positivo".

Otro estudio epidemiológico en Tanganica (56) llevado a cabo por Johnstone, informa que desde 1945 se ha aislado en los nativos del Sudán Francés, un hongo de mayores dimensiones que el *Histoplasma capsulatum* y que en 1952 fué diferenciado de su familiar americano; aceptándose actualmente que es una variedad específica de *Histoplasma* de Uganda, Nigeria, Ghana, Senegal, Sudán, Niger y el Congo (201). El autor hace resaltar que en las autopsias del *Histoplasma capsulatum* ha sido encontrado diseminado en la médula ósea, pero que clínicamente las lesiones óseas no son comunes. Cockshott, (1961) al contrario, considera que el *Histoplasma duboisii* produce más frecuentemente lesiones óseas que el *Histoplasma capsulatum*.

En Malaya (151) en una encuesta de 227 pacientes, de 5 a 60 años de edad, se reveló la presencia de pruebas cutáneas positivas para la histoplasmina en un 10.5% y pruebas de fijación del complemento positivas en un 19.8%. La exposición a la infección del hongo se encontró igualmente distribuida dentro de los diferentes grupos raciales, así como en grupos etarios.

En la India (85) 665 personas se dividieron en cuatro grupos: el primero formado por médicos y estudiantes; el segundo grupo constituido por 100 pacientes ambulatorios no hospitalizados que padecían de enfermedades broncopulmonares; el tercer grupo formado por 100 pacientes hospitalizados con diagnóstico de tuberculosis y el cuarto grupo lo formaban 355 mineros. Se encontraron cuatro reactores positivos, uno de ellos del segundo grupo y tres pertenecientes al cuarto grupo.

En Israel se hizo un estudio para determinar simultáneamente la sensibilidad a la histoplasmina y a la coccidioidina (13). La encuesta comprendió 900 miembros de las fuerzas armadas de Israel. Tres individuos presenta-

ron reacción a la histoplasmina de más de 5 milímetros de diámetro, siendo las pruebas cutáneas negativas en el resto. Los autores creen que en Israel la histoplasmosis y la coccidioidomicosis no son endémicas.

En el Japón se hicieron estudios para determinar la sensibilidad de la histoplasmina en diversos distritos comprendiendo cerca de 40000 personas hasta 1948. Se encontraron unas pocas personas con reacción positiva a la histoplasmina. En 1956, Yamato informó el descubrimiento de un caso dudoso de Histoplasmosis en el Japón. Hasta 1953 se examinaron 15310 individuos en el distrito central del Japón, encontrándose 1.9% de reactores positivos para la histoplasmina. Entre los individuos cuyas ocupaciones tenían relación con arenas y tierras se obtuvo una positividad de 1.4%, en tanto en los que no tenían esa relación sólo se encontró 0.4% de positividad. En la evaluación de los exámenes radiológicos de tórax en las 48 personas que dieron resultados positivos no se encontró evidencia de que los cambios se debiesen a Histoplasmosis, indicando los autores que esta investigación puede sugerir que en las partes centrales del Japón hay posiblemente algún hongo en las arenas y en las tierras que causa reacción positiva cruzada con la histoplasmina.

Hay varias teorías para explicar la limitación geográfica:

A. Teoría de los suelos: El propugnador de la misma es Zeidberg (211) quien ha postulado que la distribución de los suelos podzólicos, amarillo rojizo corresponde con la distribución de *Histoplasma capsulatum*.

Existe considerable correlación entre la sensibilidad cutánea a la histoplasmina y este particular grupo de suelo, pero existen regiones en las que no es posible correlacionar la sensibilidad cutánea a la histoplasmina y este tipo de suelo. Además en algunos territorios las características químicas y físicas del suelo se deben a contaminación con heces de gallinas (212).

B. Teoría de los vectores animales: Emmons originalmente propuso una teoría similar a la de la Coccidioidomicosis: el organismo es endémico dentro de cierto grupo de animales, cuya distribución geográfica limita su distribución (61) y mantiene la endemidad, contribuyendo la contaminación de los suelos y los reservorios.

C. Teoría aviaria: Establece la posibilidad de que las aves salvajes sean factor importante en la distribución geográfica de la enfermedad. En muchas epidemias existe asociación entre los sitios en que se ha aislado el hongo y las heces de gallinas y murciélagos (40, 60, 61, 59, 4, 62, 102, 108, 109, 125, 118). Muchas aves emigran del Valle del Mississippi a las riveras del Amazonas en el Brazil, sitios reconocidos como focos endémicos, pero los esfuerzos para hallar infección en las aves por cultivos o exámenes serológicos han sido negativos (123). Por lo que no parece que las aves de corral estén infectadas o sean portadoras; pero es posible que por las condiciones ambientales de los gallineros, favorezcan el crecimiento de los hongos.

Vía de entrada: La ruta de infección en la histoplasmosis puede ser respiratoria, digestiva o ambas. La ruta oral ha sido sugerida por el hallazgo del hongo en el agua (128, 159) y la evidencia de lesiones intestinales especialmente en niños (30, 95, 137). Por la frecuencia y variedad de las lesiones pulmonares es evidente una penetración directa por la vía aérea, Straub y Schwarz (189) encontraron en 75% de las autopsias de individuos que habían fallecido por otras causas, nódulos calcificados con *Histoplasma capsulatum* en su interior, frecuencia acorde con las pruebas cutáneas de la re-

gión y sostiene que cada persona con pruebas cutáneas positivas poseen lesión pulmonar demostrable en la mayoría de los casos. (189).

A pesar que las lesiones mucocutáneas no son del todo raras en la histoplasmosis, usualmente son secundarias o acompañan a la diseminación sanguínea. Que la mayoría de los pacientes se infectan por vía aérea se demuestra en el estudio de las epidemias, en las que la inhalación de las esporas puede relacionarse con el grado de exposición, severidad de la enfermedad e intensidad de las lesiones pulmonares.

Dentro del personal de laboratorio que trabaja con el hongo, se ha determinado que la infección es bastante común (69), pero usualmente de curso benigno. Debe mencionarse que el hongo se ha aislado del aire en regiones donde han ocurrido epidemias (101); además en los animales de experimentación se ha demostrado la posibilidad de la infección por las vías respiratorias (3).

Es interesante hacer la comparación de la patogenicidad de las infecciones por histoplasma y por tuberculosis en estudios radiológicos; el grado de calcificaciones pulmonares es mayor en la histoplasmosis que en otras infecciones conocidas. Esto se ha demostrado comparando los hallazgos de lesiones calcificadas evidenciables radiológicamente de individuos histoplasmina positivos con personas tuberculino o coccidioidina positivos. El 33% de los reactores histoplasmina positivos (41) presentaron calcificaciones en comparación con el 14% de los reactores coccidioidina positivos (7) y 10% de los reactores de los pacientes tuberculina positivos (32).

Otro problema es establecer si la infección inicial es simple o múltiple. En estudios radiológicos y encuestas escolares llevados a cabo en Estados Unidos, se aprecia que muchos de los cuadros son solitarios con la resultante de un nódulo en el pulmón o un complejo de Ghon (30, 141). Por otro lado, el encontrar más de una lesión no es raro y parece que las lesiones múltiples son mucho más comunes que con tuberculosis o coccidioidomicosis.

Las reinfecciones sin lugar a dudas parecen ser la explicación de las lesiones cavitarias crónicas con localización apical encontradas en personas de edad, que previamente se habían diagnosticado como tuberculosas.

Por los frecuentes hallazgos de calcificaciones en el bazo de personas aparentemente sanas con histoplasmina positiva, Schawarz cree que después de la invasión pulmonar la enfermedad tiene a diseminarse. (177)

El histoplasma capsulatum se ha encontrado en los tejidos de murciélagos (2, 28, 59, 108, 109); en Panamá se recobró de tejidos y heces de 62 de los 623 murciélagos investigados en la Zona del Canal, hallándose principalmente en la mucosa intestinal (109). En 1966, en Texas se encontró el hongo en 16.5% de los murciélagos examinados (59). En Canadá se considera que el 10% de los perros de más de 5 años de edad presentan histoplasmosis pulmonar calcificada (47) este hecho señala la posibilidad de que el perro juegue un importante papel en cuanto transmisión de la enfermedad. Es necesario un esfuerzo conjunto del personal, veterinario y médico, para efectuar un "mapeo" epidemiológico.

En Guatemala no se ha hecho ningún estudio sobre la existencia de Histoplasmosis en perros o murciélagos. Trejos y Godoy (195), informaron sobre el aislamiento de las primeras cepas de *Histoplasma capsulatum* en ganglios peritraqueobrónquicos de perros callejeros de la ciudad de El Salvador. Klite (108) hizo estudios sobre 72 murciélagos de las cercanías de la Libertad (El Salvador) y cultivos de pulmón, hígado, bazo, riñón y heces que permitieron recobrar *Histoplasma capsulatum*, de 10 *Artibeus jamaicensis* y en un *Phyllostomus discolor*. Estos hallazgos señalan la necesidad de organizar una investigación sobre dichos mamíferos en Guatemala.

En Guatemala se ha encontrado una alta sensibilidad a la histoplasmina y se han iniciado estudios para establecer distribución geográfica. Fonseca, P. (63) hizo la prueba cutánea a 23 pacientes y encontró 16 reactores positivos a la histoplasmina. Castañeda, S. (29) hizo un estudio para determinar la frecuencia de sensibilidad a la histoplasmina en la población infantil y señaló la frecuencia de calcificaciones intratorácicas de los niños histoplasmina positivos. (62%)

En 1969, Padilla E. (140) hizo un estudio en 14 Hospitales de la República, los cuales fueron: Escuintla, Amatitlán, Antigua, Tiquisate, Mazatenango, Zacapa, Quiriguá, Hospital General de Guatemala, Hospital Militar de Guatemala, Hospital San Vicente, Leprocomio, Hospital Roosevelt, Hospital de Quezaltenango, Huehuetenango y en la Base Militar de Zacapa.

Los resultados fueron agrupados por departamentos y no por Hospitales, porque la inmensa mayoría de los pacientes recluidos no eran re-

sidentes de ese Departamento, o si lo eran no llenaban el requisito de haber vivido en él, las dos terceras partes de su vida. De los 551 pacientes del sexo masculino a quienes se les hizo la prueba cutánea, 279 dieron resultados positivos (50.6%); de las mujeres 163 dieron resultados positivos a la intradermoreacción constituyendo el 27.3%. En el Hospital San Vicente, en el Departamento de Tuberculosis, se hicieron 214 intradermoreacciones, 107 en pacientes femeninos, con 8.4% de positividad, 12.1% de los varones resultaron positivos. El autor señala que la frecuencia de sensibilidad era más bajo en este grupo de pacientes tuberculosos que en la población general.

Además hizo resaltar que en los departamentos de Izabal, Zacapa, Jutiapa y Quezaltenango eran sitios con mayor número de reactores positivos.

En 1959, Taylor R. y Dovrolvolny C. (193) efectuaron un estudio de la sensibilidad de la histoplasmina que nos parece que es el estudio más minucioso efectuado en nuestro medio. El estudio abarcó cuatro hospitales de la ciudad capital; Hospital General, Hospital Militar, San Vicente, Hospital Roosevelt y siete en los departamentos: Escuintla, Antigua, Mazatenango, Zacapa, Quezaltenango, Huehuetenango, y dos hospitales privados (Quiriguá, Tiquisita). Además se hicieron pruebas de sensibilidad en soldados de la zona militar de Zacapa.

La encuesta comprendió 1094 individuos 512 masculinos, 582 femeninos comprendidos entre 16 y 60 años de edad (la mayoría entre 18-40), 273 pacientes con tuberculosis avanzada. Se obtuvo resultado positivo en 468 de los adultos. De estos; 315 del sexo masculino y 153 correspondían al sexo femenino. Haciendo un análisis estadístico de los datos obtenidos

DISTRIBUCION DE LA SENSIBILIDAD DE LA
HISTOPLASMINA EN GUATEMALA*

Lugar de Prueba	No.Pruebas Positivas Hombres	No.Pruebas Positivas Mujeres	Total
Izabal	42	22	64
Guatemala	38	19	57
Zacapa	23	27	50
Escuintla	25	23	48
Suchitepequez	29	15	44
Quezaltenango	26	14	40
Chimaltenango	16	6	22
San Vicente	13	9	22
Ctel. de Zacapa	22	0	22
Sacatepéquez	15	6	21
Santa Rosa	8	9	17
Huehuetenango	6	8	14
Jutiapa	11	3	14
El Progreso	10	2	12
Retalhuleu	7	5	12
San Marcos	7	3	10
Leprocomio	6	4	10
Chiquimula	5	0	5
Sololá	3	0	3
El Quiché	2	1	3
Alta Verapaz	3	0	3
Jalapa	1	1	2
Baja Verapaz	2	0	2
El Petén	0	1	1

* Padilla, E.: Histoplasmina, reporte sobre 1200 intradermorreacciones. Tesis. Guatemala, Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas, 1959. pp 13 - 29

DISTRIBUCION DE LA SENSIBILIDAD DE LA
HISTOPLASMINA EN GUATEMALA

Lugar de Prueba	Mujeres		Hombres		Combinado	
	No. Pruebas	% Positivo	No. Pruebas	% Positivo	No. Pruebas	% Positivo
Quiriguá	31	74	55	85	86	81
Escuintla	26	58	31	74	57	67
Tiquisate	15	54	32	71	47	66
Amatitlán	30	53	31	74	61	64
Zacapa*	48	58	68	57	116	58
Mazatenango	33	52	36	61	69	56
Antigua	25	48	50	60	75	56
Quezaltenango	39	51	71	56	110	54
Guatemala**	48	31	99	58	147	49
Huehuetenango	14	14	39	26	53	23
Totales	309	49	512	62	821	57

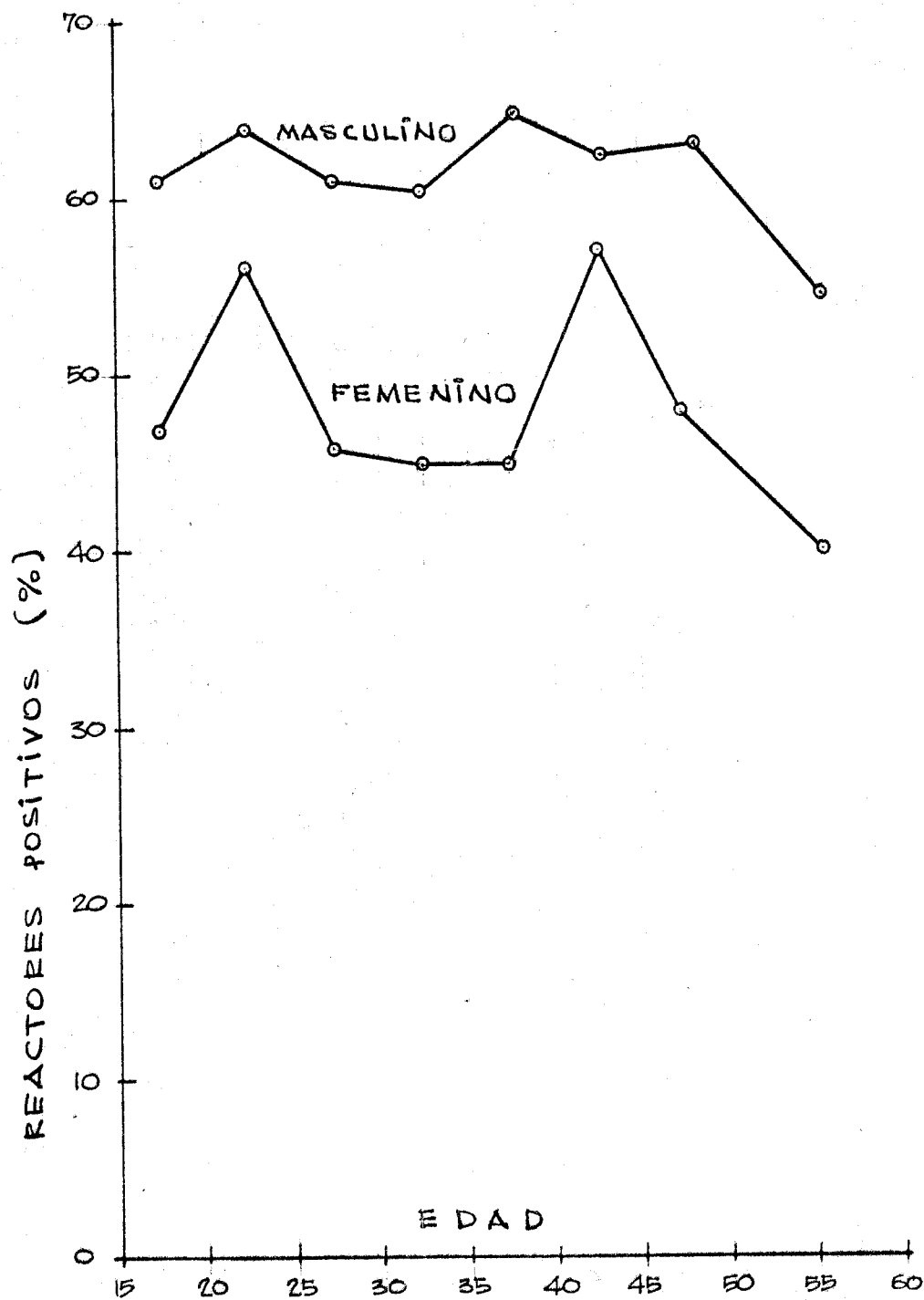
* Hospital de Zacapa, Zona militar

** Hospital General, Hospital Roosevelt, Hospital Militar

* Tomado de Taylor y Dovrovolny (193)

se encuentra una positividad de 57.%. La frecuencia osciló entre 23 y 81% según la zona geográfica.

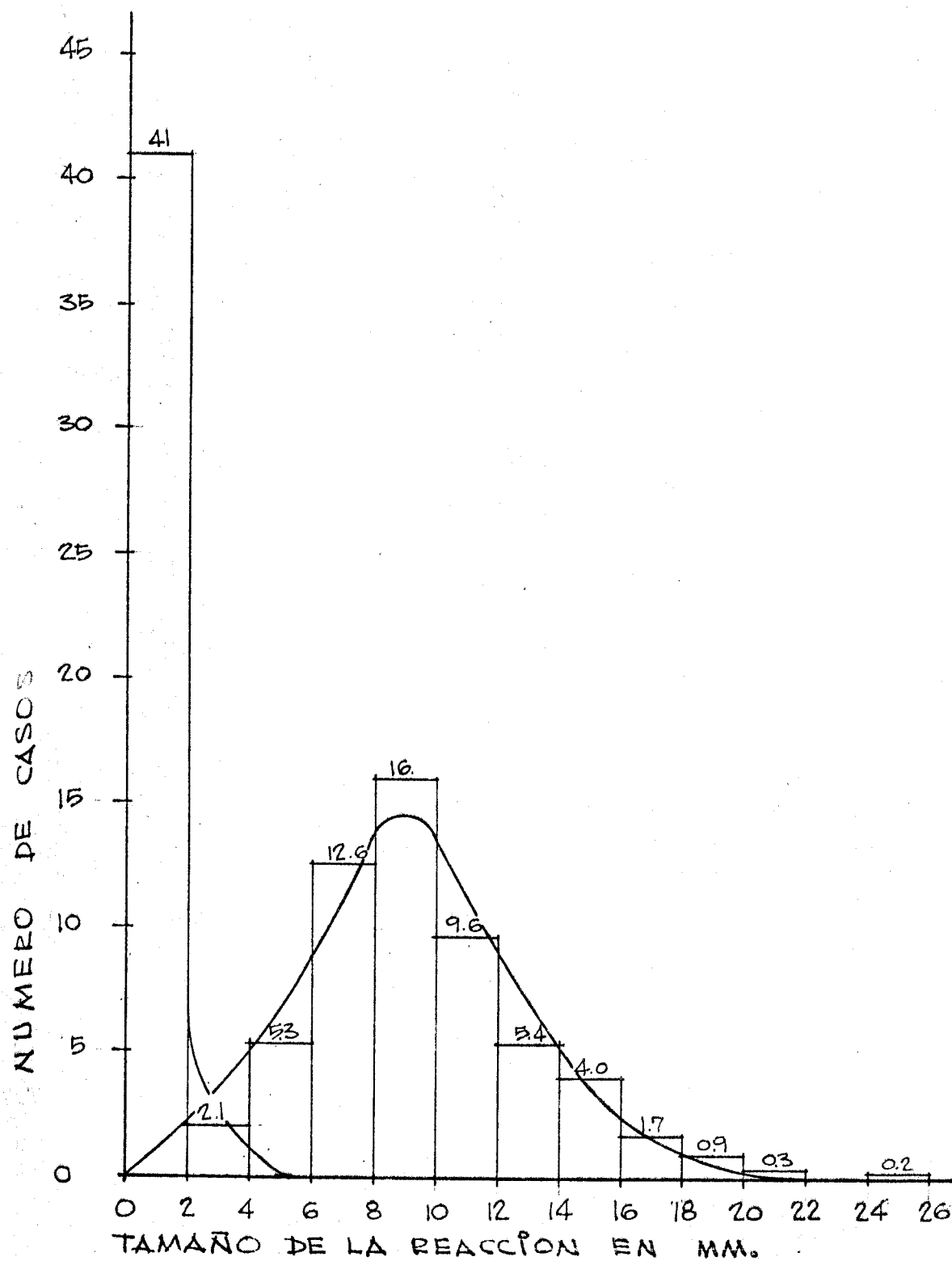
La distribución de la sensibilidad de acuerdo a la edad se reproduce en la figura



SENSIBILIDAD A LA HISTOPLASMINA.

* TOMADO DE TAYLOR Y DOVROVOLNY (193)

El tamaño de la reacción cutánea y su distribución se reproducen en la figura , en la cual el eje horizontal indica el tamaño y el eje vertical señala la frecuencia (193).



* TOMADO DE TAYLOR Y DOVROVOLNY (193)

En cuanto a los datos obtenidos de los 273 pacientes tuberculosos (tabla de valores) se aprecia una sensibilidad de 19%, la cual corresponde a una de las frecuencias más bajas encontradas en este estudio. Los autores señalan que la alta incidencia de sensibilidad a la histoplasmina encontrada en Guatemala es la mayor de Centroamérica.

Al analizar la distribución de la sensibilidad, se aprecia que la frecuencia más alta se encontró dentro de los habitantes del terreno cercano al mar Caribe, (Quiriguá) territorio que es característicamente un cinturón de clima tropical lluvioso, cálido y de humedad uniforme. Por otro lado, la frecuencia más baja se observó en los sitios secos y altos como Huehuetenango (23%). (Mapa IV)

La proporción de individuos del sexo femenino en relación al masculino fué de 3 a 5 aproximadamente y no se encontró gran diferencia entre el grupo de individuos comprendidos entre los 15 a 19 años, comparado con los adultos de mayor edad, sugiriéndose que la mayoría de las infecciones se adquieren en una etapa temprano de la vida. El mayor porcentaje de reactivos masculinos es similar al observado en encuestas de otros países debiéndose probablemente a un factor ocupacional.

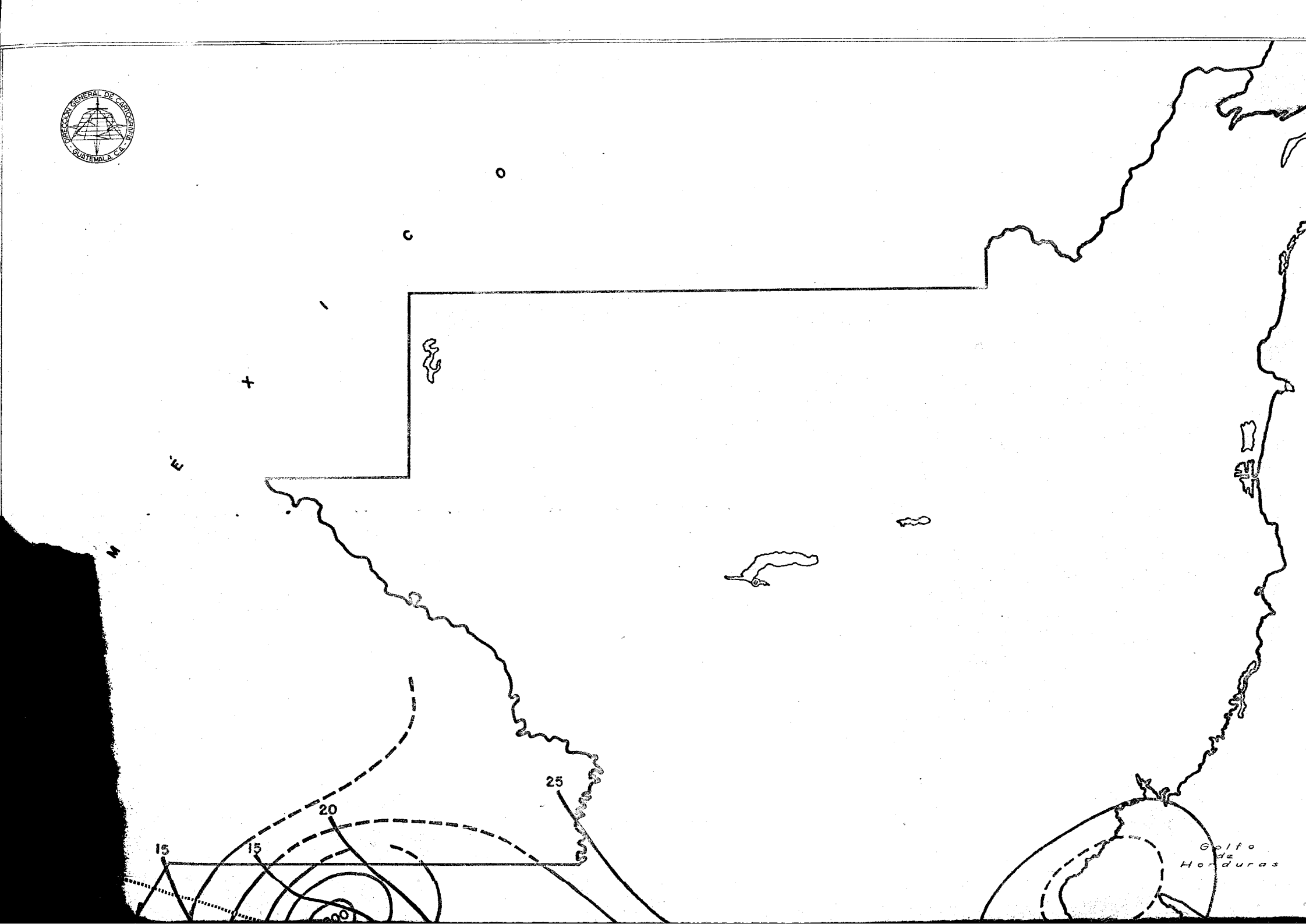
Guatemala, vocablo de origen indígena, con significado y derivación indeterminado; de probable origen azteca (Quauhtemallan), significando "Tierra de árboles". Otros autores lo relacionan con Uhatezmala que significa "montaña que arroja agua", por el volcán así llamado. Guatemala se encuentra localizada en el corazón de América entre los paralelos 13° 44' al 18° 30'

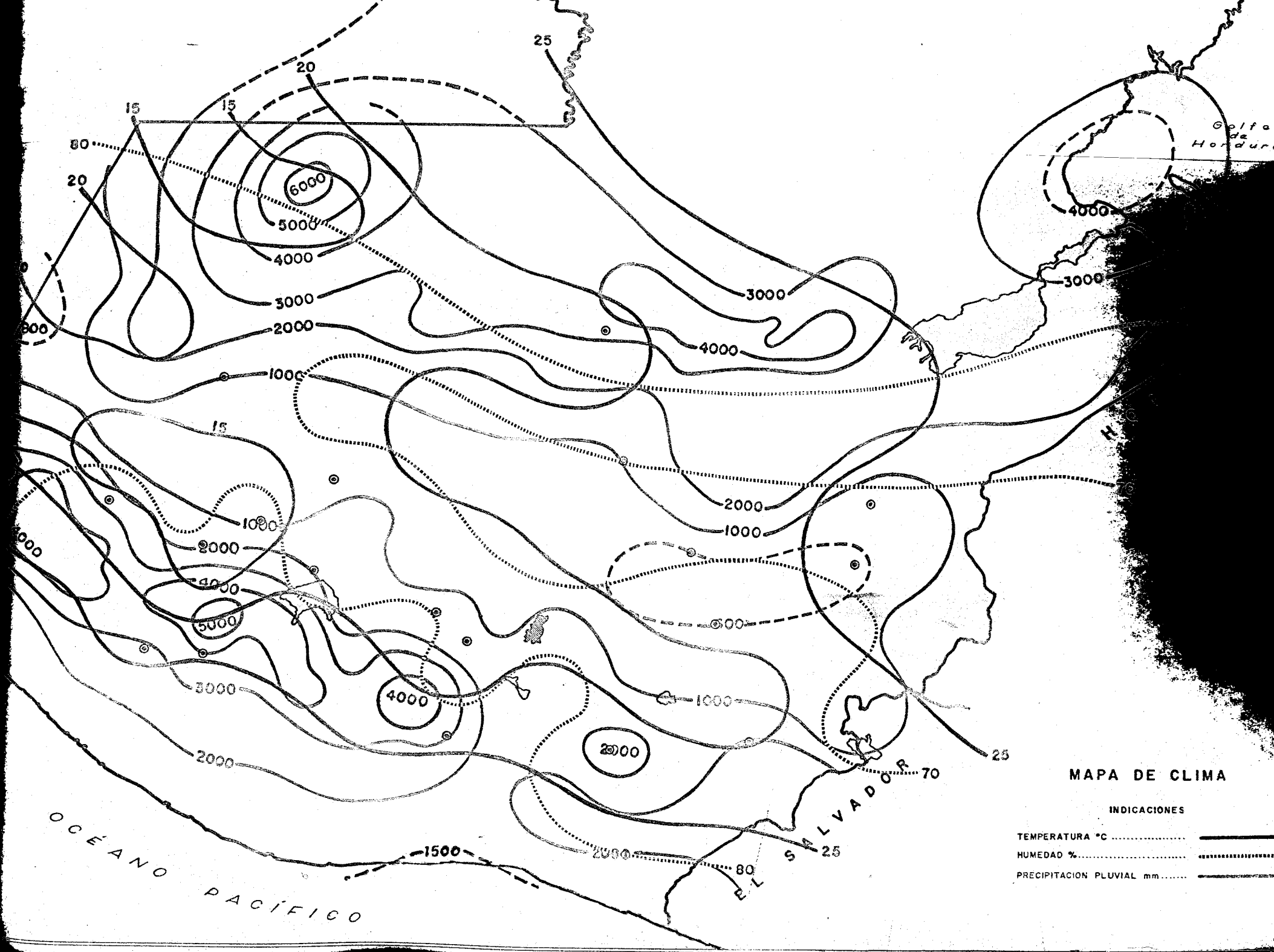
y meridianos $87^{\circ}30'$ a $92^{\circ}13'$, al oeste del meridiano de Greenwich. Está limitada al norte y al oeste por los Estados Unidos Mexicanos; al este por el océano Atlántico y las repúblicas de Honduras y El Salvador ; y al sur por el océano Pacífico. Habitada por más de 4 millones de habitantes, en un territorio rico en recursos naturales; fué la sede del Imperio Maya, una de las culturas precolombinas mas avanzadas. Posteriormente la cabecera y centro de la Capitanía General del Reyno de Guatemala y en los albores de la independencia la Capital de la Federación Centroamericana.

El territorio podemos devidirlo en 5 regiones:

- 1.- Las tierras bajas de la costa del Pacífico
- 2.- Las montañas y volcanes de la sierra Madre
- 3.- El macizo central
- 4.- Las montañas de la vertiente del Atlántico y la Cuenca del Motagua
- 5.- La planicie del Petén y la Cuenca del Usumacinta .

- 1.- Las planicies de la costa del Pacífico se extienden a lo largo de las playas, en el suroeste abarcando 80 kilómetros de amplitud hacia el interior .
- 2.- Al iniciarse la Cordillera montañosa se presenta un bosque subtropical humedo que limita las planicies costeras al norte prolongandose el terreno montañoso hacia México, conociéndose en dicho país como Sierra de Ixtatan, situada en medio de los rios del Pacífico y del Atlántico. Los conos volcanicos nacen directamente de la Sierra Madre. El más elevado es el Tajumulco (4,217 metros) siguiendole en importancia el Tacaná (4,090 metros), el Acatenango (3,975 metros), el de Fuego (3,763 metros), Santa María, Quezal-





MAPA DE CLIMA

INDICACIONES

TEMPERATURA °C
HUMEDAD %
PRECIPITACION PLUVIAL mm

tenango (3,772 metros), el de Agua (3,760 metros), Zunil (3,533 metros) y el Atitlán (3,335 metros). La región montañosa al noroeste del macizo central se continua hacia México y presenta terreno accidentado con valles y quebradas.

3.- El masizo central al norte de la Sierra Madre esta constituido por los altos valles y desciende de Quezaltenango al oeste a Guatemala al este.

4.- La vertiente montañosa llamada sierra de Chamá se dirige a Belice conectando con las montañas de Cocks Comb. Otra rama semejante, la Sierra de Santa Cruz continua hacia el Cabo Cocolí en medio de los rios Polochic y el Sarstun; y la sierra de las minas en la porción más oriental entre el rio Polochic y el Motagua. En la frontera con Honduras se extiende la Sierra del Merendon.

5.- Las planicies del Petén abarcan alrededor de la tercera parte del territorio nacional y pertenecen geográficamente a la Península de Yucatan con terreno ondulado o plano cubierto por arbustos y bosque tropical.

En resumen la cordillera de los Andes, al entrar en Guatemala se bifurca formando el Arco de la Sierra Madre paralelo a la costa del Pacifico y el de los Cuchumatanes que se prolonga a través de la Sierra de las Minas hasta las costas del Caribe. En su pequeño territorio, Guatemala presenta un relieve accidentado, con terrenos a nivel del mar en la llamada costa grande o vertiente del Pacifico por el sur y en el Petén al norte, así como alturas a mas de 4,000 metros sobre el nivel del mar.

Desde la época colonial, la mayoría de la población y explota-

ciones agrícolas y ganaderas se han localizado en el masizo central. Lo accidentado de su suelo y su situación privilegiada entre los dos océanos, hace de Guatemala un país riquísimo en el aspecto hidráulico principalmente en la vertiente del Pacífico, riqueza en su doble aspecto: cantidad de ríos y altura de precipitación pluvial. (Mapa I)

Distribución de los Bosques:

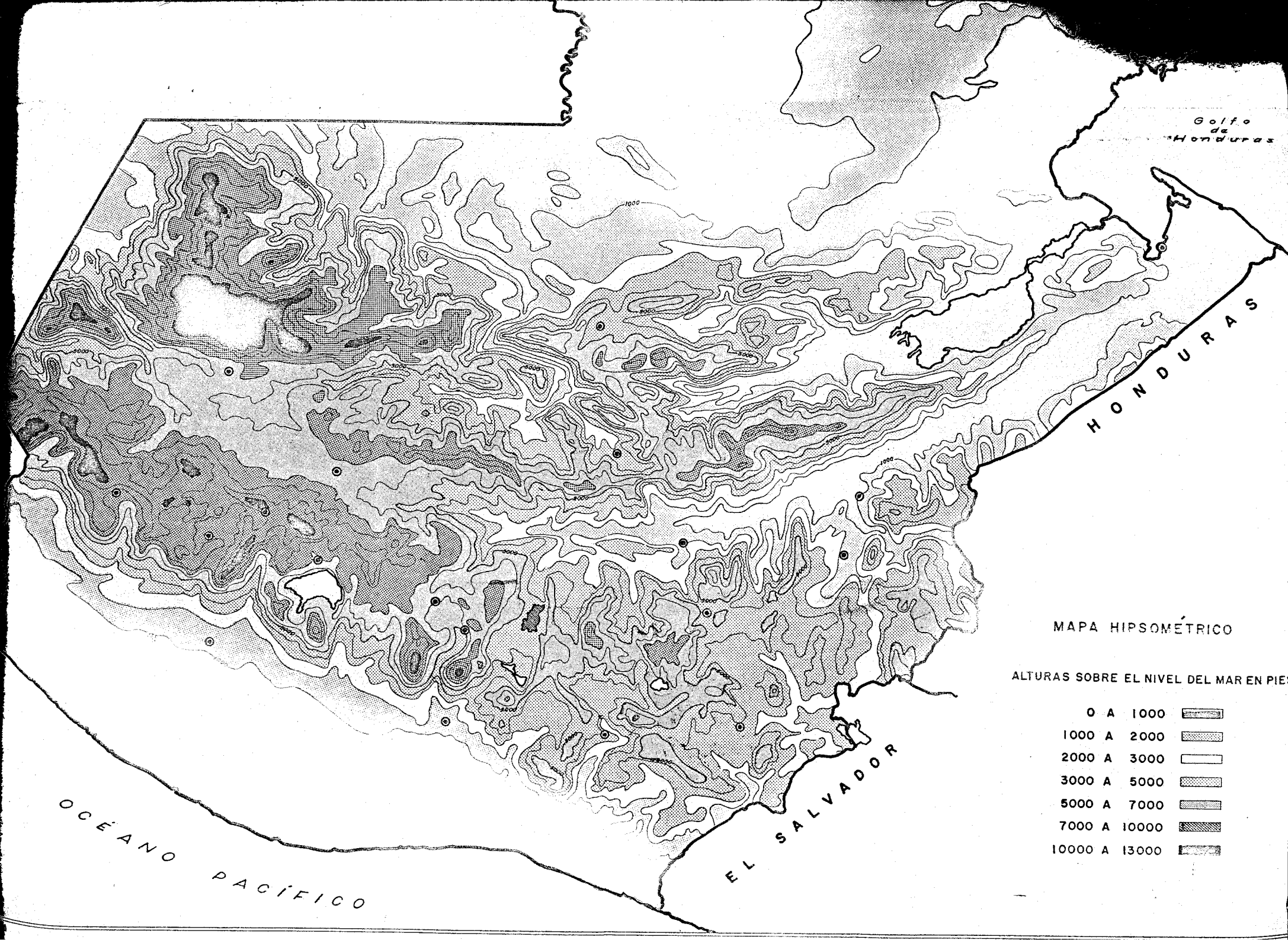
La costa del Pacífico ha sido clasificada como clima tropical seco en la región que colinda con el mar, y clima tropical húmedo en la región adyacente. Este terreno pese a su gran riqueza demostrada por los bosques en el existente ha sido poco aprovechado en explotaciones agrícolas debido fundamentalmente al peligro de las enfermedades tropicales especialmente del paludismo.

Al iniciarse la cordillera montañosa se presenta un bosque tropical húmedo colindando con un bosque húmedo de montaña baja que constituye el área dedicada al cultivo del café (relacionada en algunas regiones con la *Oncocercocis*).

En el masizo central predomina el bosque húmedo montaña baja y el seco montaña baja.

En la cuenca norte se presenta nuevamente el bosque subtropical húmedo y el tropical húmedo, que colinda por el norte con el tropical seco en la región fronteriza con México. (Mapa II)





Golfo de Honduras

HONDURAS

MAPA HIPSONÉTICO

ALTURAS SOBRE EL NIVEL DEL MAR EN PIES

0 A 1000	
1000 A 2000	
2000 A 3000	
3000 A 5000	
5000 A 7000	
7000 A 10000	
10000 A 13000	

OCEANO PACIFICO

EL SALVADOR

Clasificación de los Suelos:

Se divide al país en cuatro grandes grupos de acuerdo al declive, textura de la tierra penetración de las raíces y el drenaje.

Grupo I: incluye regiones con declive menor del 5% en donde el agua no permanece en la tierra más de 24 horas, con penetración de las raíces sin obstrucción hasta 50 cms. y con una consistencia que permite cultivarlos en la estación seca o lluviosa.

Grupo II: Corresponde a los terrenos con pendiente no mayor del 20%, al agua permanece en el terreno hasta 4 días y las raíces penetran hasta 30 cms.

Grupo III: Terrenos hasta de 45% de pendiente. La capacidad de retención de agua limita las cosechas, pues permanece más de una semana y la penetración de las raíces está limitada a una profundidad de quince centímetros.

Grupo IV: Representa terrenos con más de 45% de inclinación; tierra fangosa con suelo superficial escaso o ausente.

Clasificación Geológica:

Existe un arco de rocas metamórficas y sedimentarias paleozóicas cóncavo hacia el norte, forjado a fines del período paleozóico y que forma el marco rígido estructural en el centro del país. Hacia el norte de este arco se encuentra una secuencia de rocas sedimentarias mesozóicas y terciarias, que depositaron principalmente en cuencas marinas.

El grupo mesozóico está representado predominantemente por carbonatos cretácicos, con espesores de cuatro mil a cuatro mil seiscientos metros. En el sur, con predominio de sedimentos clásticos y al norte con

predominio de carbonatos, con un espesor de mil metros.

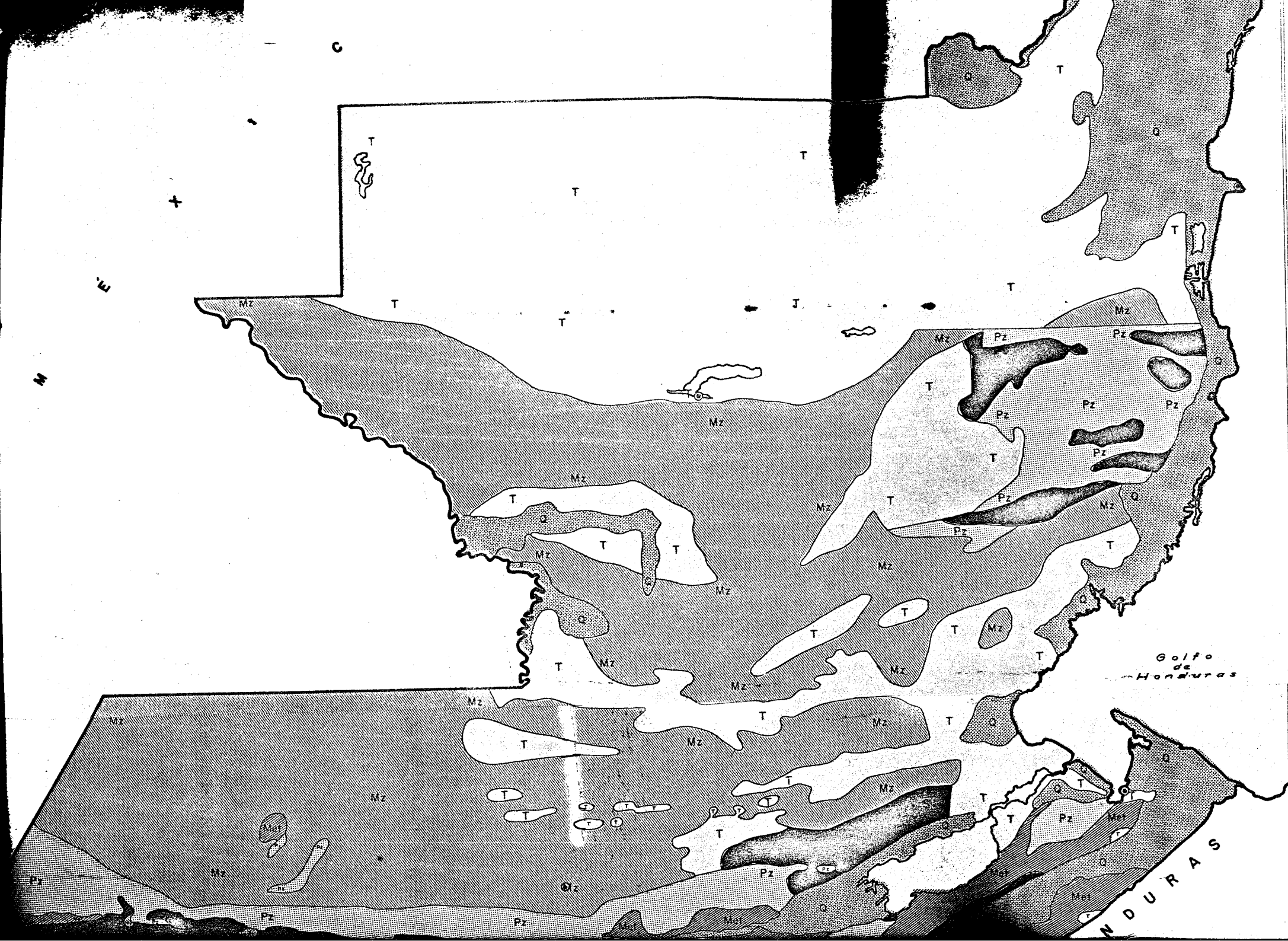
Hacia el sur del arco metamórfico, se extienden rocas volcánicas. Una franja septentrional está formada por volcánicas terciarias que cubren a rocas metamórficas plutónicas y sedimentarias en los altos de Guatemala.

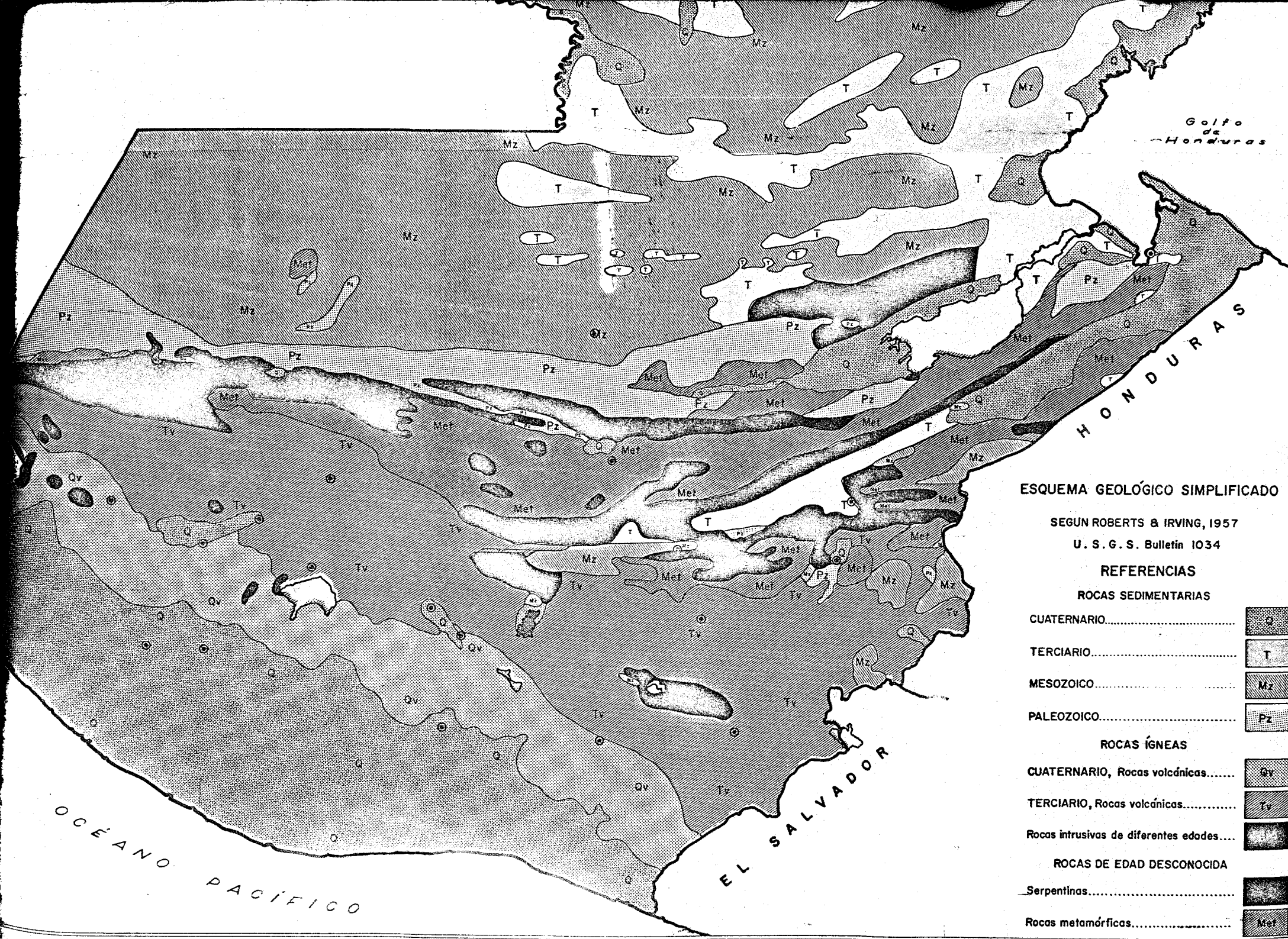
Lindando hacia el sur a las volcánicas anteriores, se presenta una franja de rocas volcánicas recientes que llega a su mejor expresión en la cadena de hermosos conos que separan los altiplanos de la planicie de la costa del Pacífico. Esta Costa grande, está formada por sedimentos recientes, provenientes de las rocas volcánicas. (Mapa III)

El *Histoplasma capsulatum* además de haberse encontrado en numerosos casos humanos, se ha aislado en animales y de numerosos fuentes inanimadas. Muchos investigadores señalan que el habitat natural del hongo es el suelo, en el cual vive libremente como saprófito; por lo que lógico sugerir que las variaciones de las características del suelo son factores determinantes de la distribución geográfica. (195, 210)

Los suelos son un material muy complejo producto de muchos factores: el clima, organismos vivientes, y la materia inerte. Cada factor en sí, es el resultado de la presencia de otros numerosos factores. El clima se determina de acuerdo a la temperatura, humedad, precipitación pluvial, dirección y velocidad de los vientos; y es influenciado fuertemente por las características topográficas del terreno.

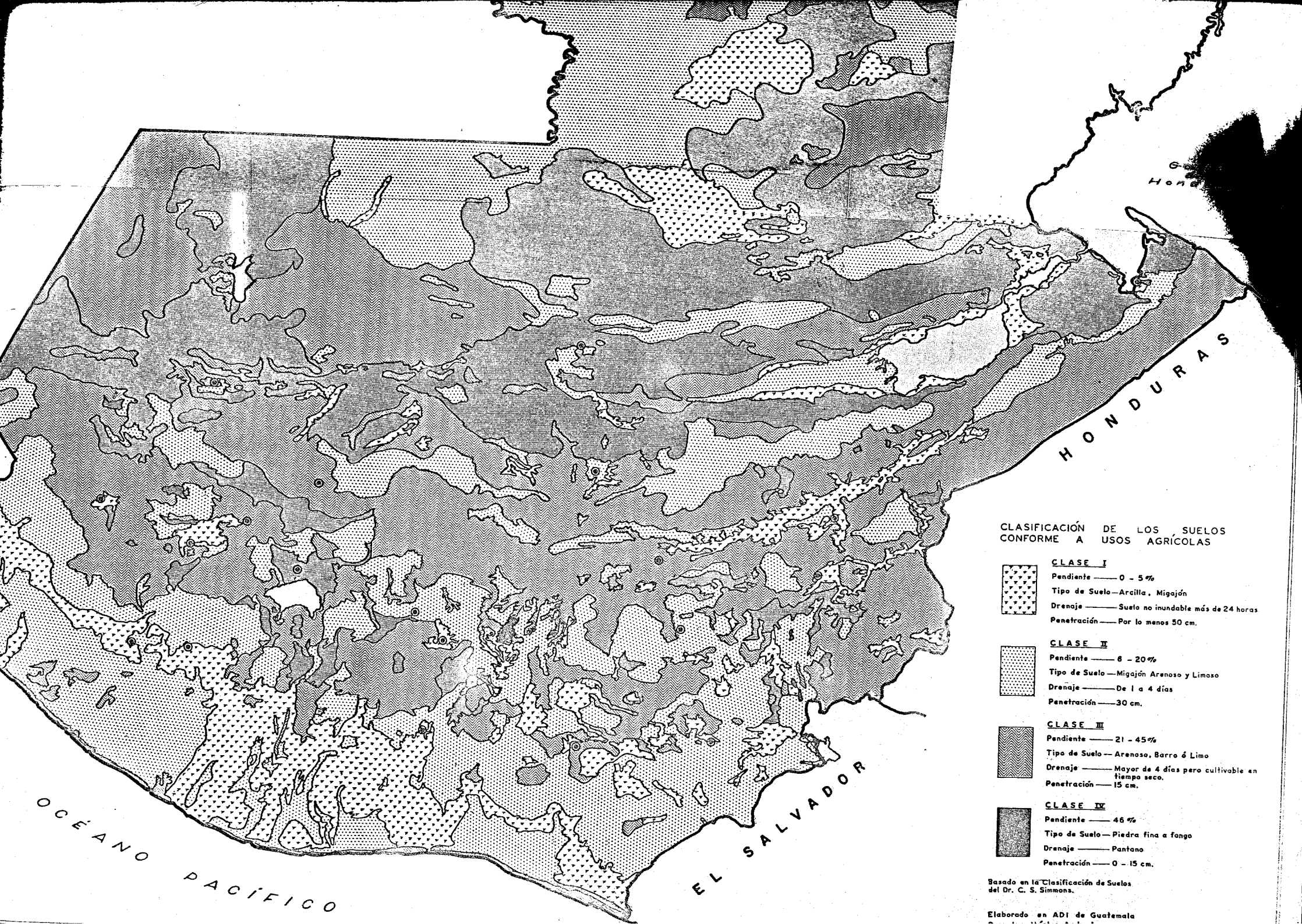
Los organismos vivos están representados por miríadas de anima-







Golfo
de
Honduras



les y vegetales, macroscópicos en constante competencia para sobrevivir. La materia inerte del suelo es frecuentemente la roca que ha sido desintegrada por las fuerzas pulverizadoras del viento, la lluvia y el clima desde períodos prehistóricos. El contorno del terreno determina la capacidad de retener humedad y la tendencia a la erosión. Para poder correlacionar en forma definitiva las características geográficas de nuestro país con la distribución geográfica del hongo es necesario hacer un estudio de muestras de tierra similar al de la tesis de Murillo (133).

Sin embargo las encuestas epidemiológicas de sensibilidad a la histoplasmosis efectuadas en Guatemala hasta la fecha, nos permiten especular sobre la distribución geográfica de la histoplasmosis; pues estas encuestas revelan la existencia de focos de alta reactividad a la histoplasmina que se consideran como prueba evidente de la existencia del *Histoplasma capsulatum* en determinadas regiones, puesto que la reacción positiva a la histoplasmina usualmente señala la infección específica.

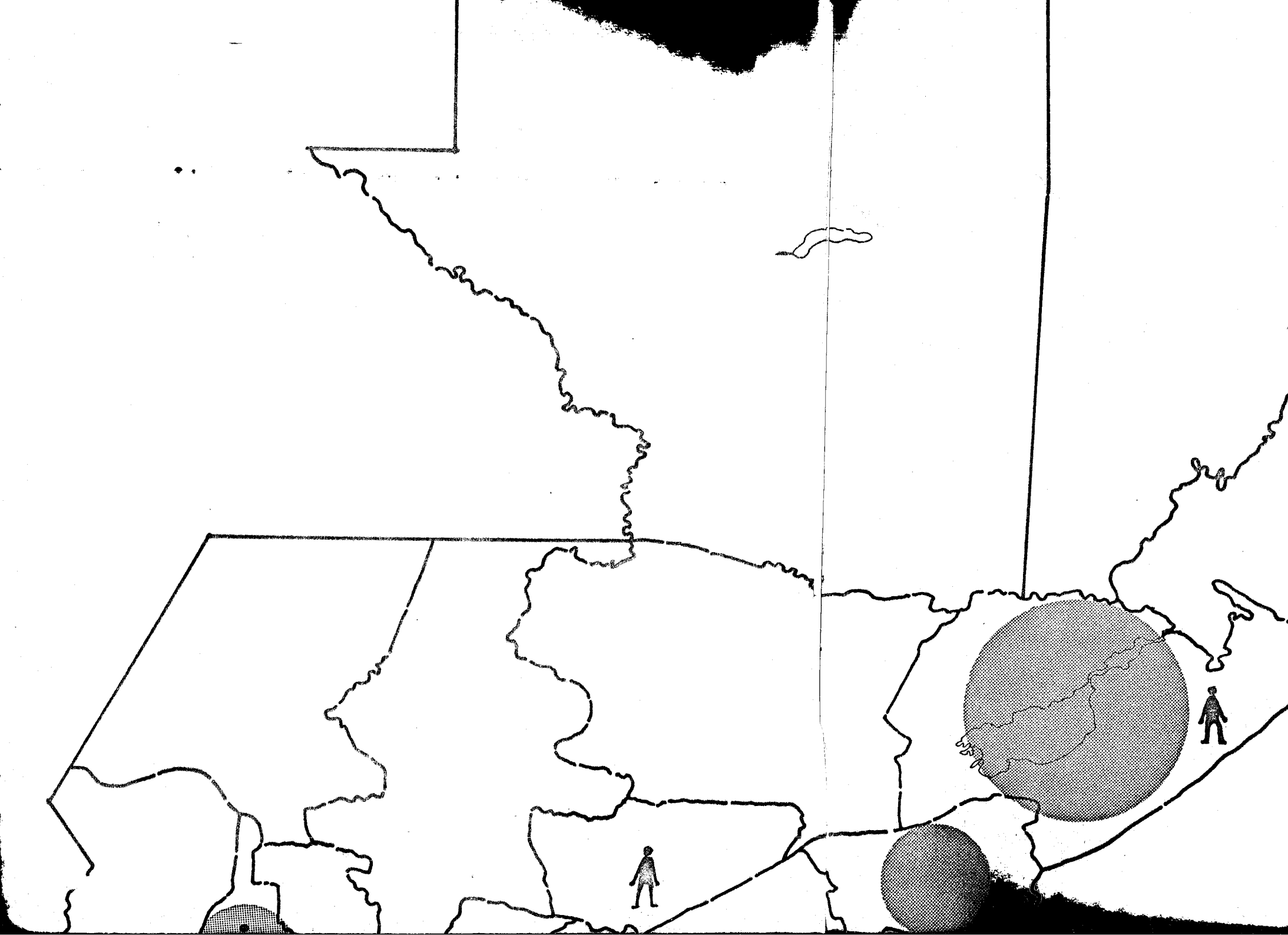
Basándose en las encuestas de Taylor, Dovrovolny y Padilla (140, 193) se demuestra que en los departamentos de Izabal, Jutiapa, Zacapa, Sacatepéquez y Quezaltenango se han encontrado regiones con alto grado de sensibilidad a la histoplasmina y que en dichos territorios existen regiones con las características climáticas, geológicas adecuadas para el desarrollo del hongo. Es obvia la necesidad de efectuar estudios más amplios y completos que permitan una delimitación precisa de las áreas endémi-

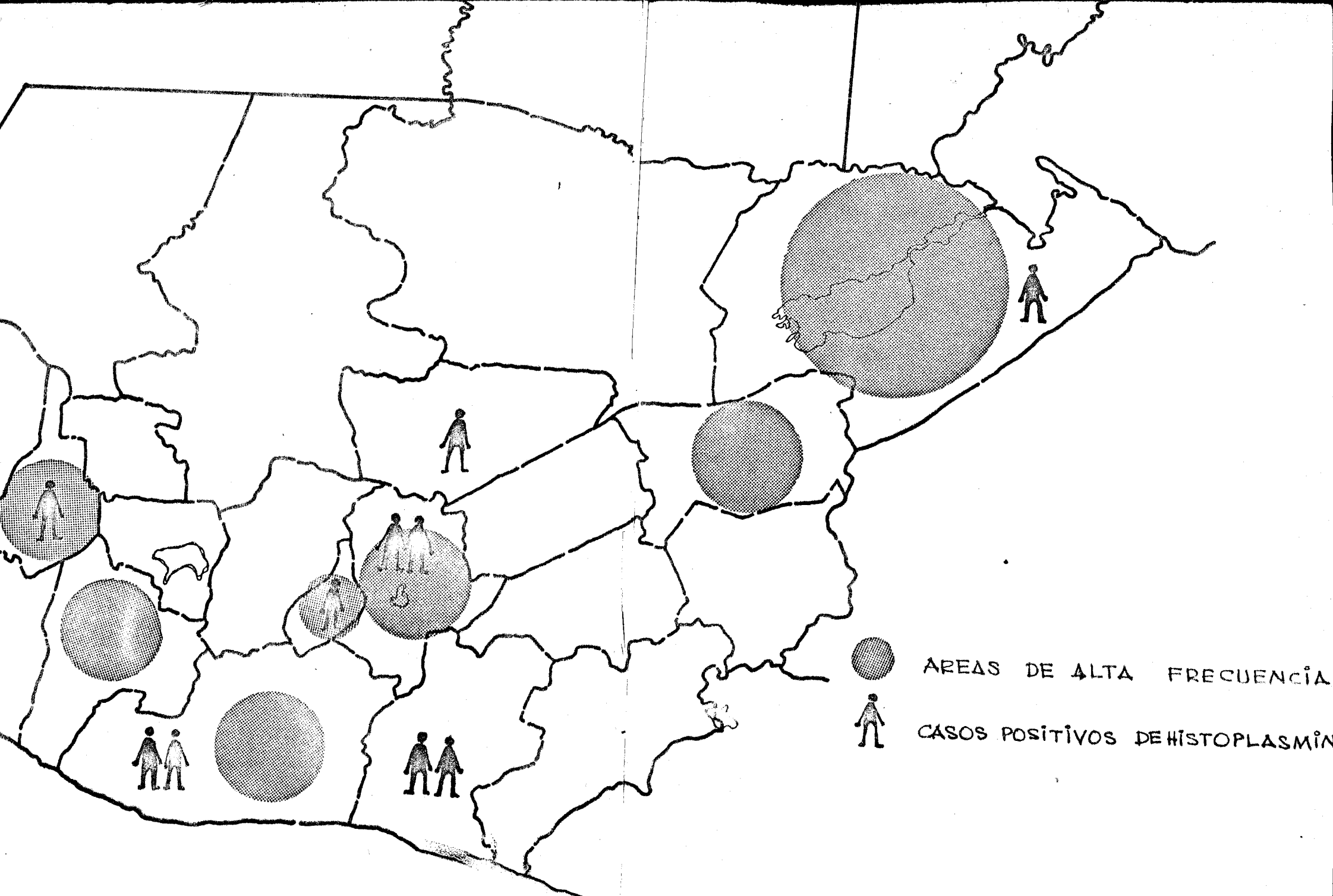
cas. Es necesario que las encuestas de sensibilidad cutánea se hagan de tal manera que no pasen inadvertidas las pequeñas áreas endémicas o que los reactores que haya adquirido su sensibilidad por viajes o residencia en otras regiones alteren la validez de los resultados.

No es arriesgado elucubrar sobre la importancia del desarrollo de la avicultura en Guatemala, factor aún no evaluado dentro del campo de la epidemiología nacional, conociéndose la relación del *Histoplasma capsulatum* y las gallinas. Los terrenos contaminados con las heces de estas aves brindan condiciones favorables para el desarrollo del hongo, permitiéndole competir con otros microorganismos del suelo que en otras condiciones lo sobrepasan y elimina. (199)

La prueba inequívoca de la existencia del *Histoplasma capsulatum* en los diferentes territorios de la república se logrará al aislarlo del suelo.

A continuación se muestra un mapa de Guatemala con la distribución geográfica de la sensibilidad a la Histoplasmina, de acuerdo con las encuestas de intradermoreacciones de Taylor y Dovrovolny (193) y Padilla (140). Además se señala el origen de los casos con nodulos calcificados de Histoplasmosis, encontrados en el presente estudio.





AREAS DE ALTA FRECUENCIA
CASOS POSITIVOS DE HISTOPLASMINA

GEOGRAFICA DE LA SENSIBILIDAD A LA HISTOPLASMINA

PATOGENESIS

El inicio y el curso de la histoplasmosis humana aún tiene muchos aspectos desconocidos. El tipo progresivo y fulminante con el hallazgo de parásitos en todas las vísceras y aún en el torrente sanguíneo, fue observado por primera vez y descrito por Darling y posteriormente por otros autores. Las formas crónicas y especialmente aquellas con lesiones caseosas encapsuladas o calcificadas, aún presentan problemas por resolverse.

El trabajo experimental de Procknow sobre el curso de las esporas del *Histoplasma capsulatum* en el ratón (190), es una buena indicación a favor de un curso similar en el hombre. Puesto que esta experiencia no puede repetirse en el hombre, debemos asumir que después de ser inhaladas las esporas llevan a cabo un ciclo similar al observado en los ratones. En un tiempo se pensó que el proceso primario se extendía a los linfáticos adyacentes, torrentes sanguíneos y después en los diversos órganos del cuerpo. La infección aguda progresiva se considera rara (164 30, 36, 62), comparada con los tipos progresivos lentos (12, 16, 30, 31 62, 67 64 72, 91, 93 94, 100, 114 115, 127 143, 153, 161, 178, 189, 198). Recientemente se ha observado que una lesión pulmonar simple, algunas veces con una o varias lesiones satélites puede ser la localización primaria más común. El curso parece guardar cierta similitud con el de la tuberculosis primaria en sus aspectos de calcificación y aparente curación. El parásito aunque no guarda ninguna similitud quirúrgica o morfológica con el bacilo tuberculoso, se desarrolla a una velocidad semejante y posiblemente se enfrenta con defensas corporales similares al avanzar en el cuerpo (189). Sin embargo, sería arriesgado asumir mucha similaridad, pues-

to que aún no hay material suficiente para llegar a conclusiones definitivas. Existen observaciones de Histoplasmosis que no siguen el curso de la tuberculosis. Una diferencia que se ha hecho evidente por los estudios radiológicos y patológicos, es la mayor tendencia de las lesiones de histoplasmosis a calcificarse (11, 12, 22, 29, 30, 32, 63, 65, 91, 94, 100, 110, 113, 141, 161, 177, 178, 182, 186, 188, 189, 191). A pesar de que ambas enfermedades presentan lesiones calcificadas la diferencia entre ambas es muy marcada. La razón de la mayor tendencia a la calcificación en la histoplasmosis es aún desconocida.

Los ganglios linfáticos peribronquiales y mediastinales son susceptibles de desarrollar masas de apariencia tumoral, simulando cáncer o produciendo lesiones sobre los bronquios y aún sobre los vasos. Puede observarse también un tipo de mediastinitis fibrosa que provoca ocasionalmente el síndrome de obstrucción de la vena cava superior, compresión del esófago y formación de fístulas (163).

La histoplasmosis produce frecuentemente lesiones múltiples en el bazo. Schwarz (177) considera que el hallazgo de más de 4 ó 5 lesiones calcificadas en el bazo es un fuerte argumento a favor de histoplasmosis. Sin embargo, a pesar de ser una buena regla; debe recordarse que estos estudios se han hecho después del avance de la terapia de la tuberculosis y en lugares en donde la incidencia de la misma ha sido reducida por métodos sanitarios. A pesar de que el bazo está afectado con más frecuencia en la histoplasmosis, la tuberculosis también puede ser causa de lesiones diseminadas. En la literatura antigua se informan lesiones múltiples calcificadas o caseosas en el bazo, de origen tuberculoso.

La diferencia de frecuencias puede deberse a que la mayoría de los pacientes tuberculosos mueren antes de que las lesiones del bazo se calcifiquen, mientras que el proceso de la histoplasmosis es relativamente mucho más benigno por lo que mayor número de lesiones pueden persistir y calcificarse.

Conforme la enfermedad continúa diseminándose en el organismo los parásitos tienden a afectar otros órganos; además de ganglios linfáticos y el bazo (177) es notable la lesión en las glándulas suprarrenales (161), médula ósea (144) é hígado (89, 161). En la tuberculosis diseminada están afectados los mismos órganos, pero parece ser mayor la tendencia de la histoplasmosis a afectar las suprarrenales. Como en la infección tuberculosa de las suprarrenales, no hay síntomas inmediatos sino se presentan años después.

En cuanto al problema de la reinfección, aún no existe una respuesta definitiva en cuanto a si la infección primaria calcificada cura por completo por muerte del parásito. Experimentalmente se ha tratado de obtener crecimiento del hongo cultivando material de las lesiones calcificadas con resultado completamente negativo. Hay algunas observaciones que indican la posibilidad de viabilidad en las lesiones antiguas. Una de ellas es la presencia de cuerpos levaduriformes con gemación (foto), lo que es evidencia de actividad reproductiva reciente y muchas lesiones antiguas presentan gemaciones y cuerpos elongados que pueden considerarse como micelios abortivos. En cuanto al período de tiempo que el parásito sobrevive en las lesiones calcificadas aún no hay respuesta definitiva.

Unas pocas palabras deben decirse acerca de la variación morfológica del parásito en los diversos órganos del cuerpo y en las diversas formas clínicas de la enfermedad. En las formas fulminante hay una progresión continua en las células retículoendoteliales de las formas levaduriformes redondas o con apariencia de pera con un tamaño de 3 a 5 micras. Conforme se desarrolla el centro caseoso hay una marcada destrucción de los parásitos. En ciertas condiciones el hongo puede llegar a medir hasta 15 ó 20 micras de diáme-

tro, con producción de formas abortivas o hifas genuinas. Puede ser que la formación de hifas sea el resultado de cierto tipo de lesión que se aparte del proceso típico (19).

En cuanto a la evolución de la enfermedad, se acepta que el parásito es fagocitado por los macrófagos y en las fases tempranas puede teñirse por las técnicas de ácido peryódico de Schiff o la de Gridley, pero los resultados no son tan satisfactorios como al utilizar la tención de Gomori que revela pequeños puntos negros dentro de los macrófagos, que da la impresión de que los parásitos han sido destruidos. Meses o años después persisten cuerpos levaduriformes en centro de las lesiones caseosas. Cuando las lesiones forman cavernas, los cultivos usualmente son positivos y el parásito se localiza especialmente en las áreas caseosas de la pared de la lesión. Los macrófagos periféricos usualmente no contienen parásitos en esta etapa. En las lesiones encapsuladas los hongos se encuentran en gran número, casi todos localizados en el centro caseoso. Aún en lesiones antiguas calcificadas pequeños acúmulos de parásitos pueden encontrarse en el centro de las lesiones (foto)

En la fase crónica de la enfermedad hay tendencia a la cicatrización en las paredes de las cavidades pero el proceso puede extenderse a los tejidos vecinos progresando lentamente. También se ha descrito cuadros de histoplasmosis que producen procesos de neumonitis crónica, con abundantes exudado fibrinosos organizado con granulomas y escasos macrófagos. Los hongos que se encuentran son escasos en este tipo de lesiones.

La evolución de las lesiones de reinfección es bastante parecida al

proceso infiltrativo tuberculoso. Presentan necrosis caseosa en la porción central y pueden drenar su contenido caseoso a un bronquio adyacente dejando una cavidad con pared bastante definida.

Aún no se puede responder con seguridad si en la histoplasmosis las calcificaciones en el parénquima y ganglios linfáticos representan la lesión primaria o es un complejo de reinfección como el de la tuberculosis.

Además de los pulmones existen otras puertas de entrada para la infección como son las amígdalas (139), el tracto gastrointestinal (95) o la piel (115). En conclusión, debe establecerse que lo que fué conocido como un proceso de curso fatal definido se ha tornado en una enfermedad con muchas facetas obscuras y desconocidas. Es probable que diferentes situaciones hagan variar el curso de la enfermedad, especialmente los factores inmunológicos individuales.

La patogénesis de la enfermedad, en la actualidad, sólo se comprende parcialmente. Lo desconocido, sólo podrá resolverse por un intenso programa de investigación.

CUADROS CLINICOS

Usualmente el hongo penetra por las vías aéreas, se localiza en el pulmón, produciendo una lesión mínima y desarrollando positividad para las pruebas cutáneas a la histoplasmina, sin mayor repercusión en el organismo. En otras ocasiones la proliferación de los organismos es más extensa, llega a los ganglios hiliares y no infrecuentemente a la circulación, con lo que se produce una temprana diseminación del hongo. También la enfermedad puede progresar localmente, con el desarrollo de nódulos y aún cavidades; aunque no tan frecuentemente como en la Coccidioidomicosis. La enfermedad puede progresar de los pulmones a los ganglios regionales y llegar al torrente sanguíneo. En las formas diseminadas es posible encontrar el hongo en todos los tejidos del organismo.

Las formas diseminadas pueden ser: agudas, con un curso clínico de 4 a 6 semanas que frecuentemente terminan en la muerte; y crónicas, con una evolución mucho más lenta y progresiva.

La dificultad básica para el diagnóstico temprano de la enfermedad se explica por el hecho de que el espectro clínico abarca desde las formas asintomáticas hasta la enfermedad aguda fulminante o formas crónicas con formación de cavernas similares a las de otras enfermedades por hongos.

Puesto que la histoplasmosis no es una enfermedad nueva, es obvio que los síntomas clínicos remedan los de otras enfermedades.

La clasificación de la enfermedad puede basarse en los síntomas o hallazgos clínicos o bien en las lesiones anatomopatológicas. Los cuadros de la histoplasmosis pulmonar y las formas diseminadas se dividen en variedades agudas y crónicas. El organismo es inhalado y la infección primaria ocurre fre-

cuentemente en los pulmones, sin embargo el término "diseminado" se utiliza para denominar lesiones en las que existen focos extrapulmonares.

Histoplasmosis pulmonar asintomática:

Es el tipo más común. En la investigación de Furcolow (69), 60% de los enfermos no recibieron ninguna sintomatología durante la fase aguda de la enfermedad. Estudios de la sensibilidad cutánea en el Valle del Mississippi demostraron viraje positivo a la histoplasmina durante la niñez. Hasta un 80% de los niños menores de 5 años, demostraron positividad para las pruebas cutáneas, con síntomas pulmonares muy ligeros o imperceptibles (30).

Un alto porcentaje de esas infecciones demostraron posteriormente calcificaciones pulmonares periféricas indistinguibles de las calcificaciones de la tuberculosis primaria (22, 29). La calcificación de los nódulos hiliares es bastante características y generalmente acompaña a la lesión periférica (31, 32, 65, 141)

El proceso es benigno y autolimitado, algunos autores creen que esta variedad representa arriba del 90% de todos los casos, otros llegan a considerar a un 95 a 90% (161). Aproximadamente 33% de las personas con pruebas dérmicas positivas (141) (178) presentaron lesiones pulmonares calcificadas. Es evidente que el pronóstico de la infección asintomática es sumamente favorable, pues se estima que en los Estados Unidos existen cerca de 30 millones de personas infectadas (191).

Histoplasmosis pulmonar aguda: (18, 28, 30, 32, 110)

La forma aguda se reconoce con mayor frecuencia hoy en día. En la mayoría de los pacientes el proceso es benigno y autolimitado. Se han comu-

nicado pequeñas epidemias después de que las personas han frecuentado cuevas, gallineros y otros lugares considerados como reservorios del hongo (2, 24, 56, 61, 62, 102, 104, 118). En estos sitios las posibilidades de inhalar un gran número de esporas son bastante altas. El período de incubación es de 5 a 15 días. El inicio de la enfermedad se caracteriza por fiebre, escalofríos, tos productiva, dolor de pecho y disnea. Los hallazgos al examen físico son escasos; en los pulmones hay pocos signos auscultatorios y a menos que el clínico tenga un alto grado de sospecha, el diagnóstico puede pasarse por alto. Al examen radiológico se encuentran áreas de neumonitis, infiltrados difusos o bronconueumónicos. El histoplasma se puede cultivar en el esputo; también es obtenible por biopsias de ganglios, (54) o de médula ósea (10, 36, 95, 144). Esto pone de manifiesto que el histoplasma no está confinado a los pulmones. Las pruebas de histoplasmina se vuelven positivas en la fase aguda de la enfermedad. Los títulos de fijación del complemento llegan a su máximo a las 3 ó 4 semanas de iniciada la infección (167). La enfermedad dura de 2 semanas a 3 meses evolucionando hacia la curación en ausencia de terapia específica (71). Posteriormente se desarrollan las calcificaciones pulmonares.

En resumen puede decirse que los síntomas varían desde un cuadro similar al de la infección viral de las vías respiratorias altas con 2 a 4 días de evolución hasta una enfermedad severa no específica que recuerda la neumonía atípica. Es lógico sospechar relación entre el grado de enfermedad; infiltración neumónica, con el número de los organismos inhalados. Se describe un tipo severo de infección (en la forma epidémica) con múltiples infiltraciones diseminadas en los campos pulmonares y pacientes gravemente enfermos.

Las epidemias han informado gran variedad de formas clínicas (68, 204)

Se ha observado que la mayoría de las epidemias se relacionan con adultos jóvenes, en quienes se presentan las formas más severas.

Histoplasmosis: (106)

El hallazgo de lesiones solitarias en forma de moneda es una lesión pulmonar frecuentemente producida por este hongo. De las lesiones de este tipo, extirpadas con diagnóstico de probable cáncer pulmonar, el 80% reveló *Histoplasma capsulatum* con coloraciones adecuadas (106, 153, 64, 42).

Histoplasmosis pulmonar Crónica progresiva Cavitaria: (10, 16, 22, 30, 48, 67, 91, 94, 100, 110).

Los síntomas y signos son indistinguibles de los cuadros tuberculosos crónicos (161). Los pacientes dan una historia clínica de progreso incidiendo, con tos, expectoración con escaso esputo, sudores nocturnos, pérdida de peso, fatiga y disnea. Al examen radiológico se aprecia enfermedad granulomatosa cavitaria, frecuentemente en regiones hiliares, sobre todo en hombres que viven en las áreas rurales. Los exámenes de laboratorio, las pruebas serológicas y dérmicas frecuentemente son positivas. El esputo puede encontrarse cargado de microorganismos o bien la biopsia de ganglio puede demostrar la presencia de los mismos. De los informes obtenidos sabemos que el pronóstico de estos casos es obscuro. Furcolow y asociados (65, 66), publicaron un extenso estudio de hospitales y sanatorios, informando sobre 68 pacientes con enfermedad pulmonar crónica sin tratamiento antimicrobiano; de ellos 33% mejoraron, 33% evolucionaron en forma crónica y 33% fallecieron por enfermedad con lesión circulatoria y lesión destructiva pulmonar. Aunque gran número de autores están de acuerdo con el pronóstico sombrío de las formas crónicas, los estudios de Goodwin (77) sugirieron que no

es necesariamente fatal el desarrollo. En una evaluación de 132 enfermos con histoplasmosis pulmonar crónica comprobada con cultivos, estos investigadores encontraron una forma pulmonar diferentes radiológicamente y con pronóstico menos sombrío que la enfermedad cavitaria descrita por Furcolow. Los exámenes radiológicos de estos pacientes, con evolución corta y a menudo relativamente asintomática demostraron lesiones sólidas focales usualmente en regiones subclaviculares que pueden confundirse con neoplasias por su densidad. Se demostró que estas lesiones se cavitaban temprano y se reabsorbían, sanando con cicatrización y pérdida de volumen pulmonar. La rápida progresión radiológica difiere del cuadro usual de tuberculosis. De los 27 pacientes con este síndrome, 20 sanaron sin ningún tratamiento persistiendo en buenas condiciones después de más de 3 años. (77)

Al comparar la evolución de pacientes con Histoplasmosis severa tratada con anfotericina B y un grupo de pacientes sin ningún tratamiento (66), se reveló que las dosis adecuadas se mejora el pronóstico. Aún con dosis menores de 0.2 miligramos por kilo de peso disminuyen la progresión de la enfermedad y la mortalidad temporalmente. Con tratamiento adecuado los enfermos de histoplasmosis pulmonar crónica presentan una marcada mejoría y disminuye la tasa de mortalidad en comparación con los pacientes no tratados. La cirugía efectuada después de un adecuado tratamiento con anfotericina B, parece tener resultados más seguros que la cirugía sin medicación adecuada (66).

Histoplasmosis diseminada: Se ha observado en todas las edades, pero parece ser más común en los extremos de la vida, (10, 187), 30% de los casos observados ocurren en niños menores de 2 años de edad, (30). Los síntomas observados en los niños....

(49, 95, 137) son: fiebre, emaciación, anemia, leucopenia, con evidencia de amplia diseminación a diversas vísceras (183); incluyendo médula ósea (162), bazo, pulmones (57), intestino (137), hueso, fiñón, sistema nervioso central.

Alta incidencia de Histoplasmosis diseminada también se observa en los individuos mayores de 40 años que viven en áreas rurales. El cuadro clínico es de progresión lenta con fiebre, astenia, pérdida de peso, lesiones granulomatosas en las mucosas, boca, lengua, nariz, faringe estas lesiones ulceradas, son de particular ayuda para sugerir el diagnóstico, (115, 196); lesiones que pueden ser dolorosas y acompañarse de edema e induración. La diseminación a otras vísceras no es tan marcada como en los niños, con excepción de las suprarrenales, donde en un 20% de los casos clínicos observados ha producido la histoplasmosis un franco síndrome de Addison (161)

La mayoría de los pacientes con histoplasmosis pulmonar presentan pruebas de histoplasmina positiva; en los casos diseminados un 50% de los pacientes dan resultados negativos. El cultivo de la médula ósea sin embargo, es positivo un 75% de los casos diseminados (144, 162). La mayoría fallece en un lapso de 10 meses.

Ha de recordarse que el hongo puede ser aislado de la médula ósea y ocasionalmente en la orina en los casos de histoplasmosis pulmonar aguda. El hallazgo de calcificaciones múltiples en el bazo (167), sugiere que la histoplasmosis se disemina durante la fase aguda de la enfermedad pero el huésped logra limitar la lesión.

La vía de entrada en algunos casos puede ser el tracto gastrointestinal (30, 183), lo característico es que el organismo se disemine por el torrente sanguíneo a todo el cuerpo con manifestaciones pulmonares y leves o ausentes.

Las pruebas cutáneas como habíamos dicho anteriormente son a menudo negativas; las pruebas serológicas dan resultados positivos (55, 70); el cultivo de sangre o médula ósea (50, 95, 129, 137, 144) es necesario. En los niños, la enfermedad progresiva diseminada frecuentemente ataca el tracto gastrointestinal manifestándose por diarrea.

Otras manifestaciones clínicas de la histoplasmosis:

La lesión de ciertos órganos puede dominar el cuadro clínico produciendo síntomas atípicos (17, 163). La infección de las suprarrenales en la histoplasmosis diseminada crónica de los adultos puede llegar a producir un franco síndrome de Addison. El endocardio puede ser lesionado durante el curso de la histoplasmosis diseminada crónica (45); los síntomas clínicos son indistinguibles de los de la endocarditis bacteriana: fiebre, anemia, esplenomegalia, petequias, nódulos de Osler (127). Las vegetaciones valvulares tienden a ser exuberantes, predominando la lesión aórtica. Embolos formados por grandes masas de hongos y fibrina son más frecuentes que en las formas bacterianas de endocarditis (45). También se ha señalado que la histoplasmosis puede afectar el mediastino produciendo tumores granulomatosos (143) o colagenosis progresiva con obstrucción de los vasos de gran calibre (143, 163).

Lesiones de la mucosa en boca, nariz, lengua, faringe, laringe; se observan en las formas crónicas diseminadas; ocasionalmente son las únicas manifestaciones del proceso (139, 115, 148).

La infección del sistema nervioso central es más frecuente de lo reconocible clínicamente (72, 180), encontrándose en la autopsia lesiones granulomatosas a nivel de los vasos, focos necróticos, histoplasmosomas y meningitis (83).

Cuando los síntomas meníngeos dominan el cuadro clínico, con evolución lenta, pleocitosis, proteínas altas y azúcar disminuido en el líquido cefalorraquídeo, el cuadro clínico es similar al observado en la meningitis tuberculosa.

Cuando está afectado el tracto gastrointestinal (183) se observan lesiones en yeyuno, ciego y colon; clínicamente la enfermedad se manifiesta por diarrea, melena, anorexia, náusea y vómitos. Se han descrito lesiones del intestino delgado, intestino grueso, e hígado y úlceras alrededor del ano visibles a la proctoscopia. (183)

Los especímenes de médula ósea son las fuentes de mayor seguridad para la demostración del *Histoplasma capsulatum* en las formas diseminadas (36). El examen microscópico y cultivo de ganglios linfáticos, hígado, pulmón, lesiones mucocutáneas, las heces, el esputo y la sangre también son positivas en algunos casos.

En resumen; se reconocen tres tipos de histoplasmosis: pulmonar aguda, pulmonar crónica y diseminada. La forma aguda se manifiesta como infección respiratoria similar a la gripe, usualmente benigna y autolimitada. La pulmonar crónica y la diseminada, son las formas más serias de la enfermedad y a menudo ameritan tratamiento, con grado variable de respuesta. La forma diseminada en etapas agudas responde favorablemente al tratamiento. Sin el cual, estos casos tiene alto porcentaje de mortalidad. En la Histoplasmosis pulmonar crónica la formación de cavernas es común (22, 16, 48, 67, 100, 150, 153).
Enfermedades asociadas con Histoplasmosis:

Por estudios de los años recientes, se han hecho evidente que ciertas entidades y síndromes ocurren en asociación con la histoplasmosis. Las in-

fecciones específicas más frecuentemente asociadas son la tuberculosis y otras infecciones por hongos (criptococcosis). Es difícil establecer relaciones con la tuberculosis puesto que la infección concomitante es raramente conocida en la vida. Es posible que la tuberculosis pulmonar cavitaria sea la puerta de entrada para la infección producida por el hongo. Así también la histoplasmosis cavitaria puede contaminarse con la tuberculosis.

Es común la asociación de los linfomas malignos y la histoplasmosis (136, 5); probablemente por disturbios de los mecanismos defensivos.

La sarcoidosis es otra afección de tipo endotelial que algunos autores consideran enfermedad específica mientras que otros la catalogan como una respuesta alérgica a estimulantes antigénicos. En algunos casos las biopsias de ganglios linfáticos diagnosticadas como sarcoidosis, han demostrado histoplasma capsulatum (149, 154). Como se sugirió anteriormente algunos autores opinan que la sarcoidosis es una manifestación alérgica de histoplasmosis, tuberculosis y otros hongos.

La demostración de que no todas las calcificaciones intratorácicas son debidas a procesos tuberculosos y el hallazgo de otros cuadros radiológicos en las formas agudas, subagudas y crónicas de histoplasmosis han permitido un mejor conocimiento de la evolución de la enfermedad (7, 10, 12, 22, 29, 31, 32, 42, 65, 67, 69, 78, 94, 141).

Básicamente pueden reunirse las lesiones radiológicas en los siguientes grupos (193):

1. Calcificaciones intratorácicas (30, 31, 32, 65, 141, 178, 186, 203)
2. Sombras intratorácicas (10.11.12.18.22.40.62.77)
3. Enfermedad fibrocavitaria pulmonar (48.67, 113, 150,)
4. Focos extra pulmonares. (9, 17, 45, 57, 72, 83, 115, 127, 139, 148)

Calcificaciones intratorácicas: éstas han sido durante mucho tiempo la marca de la Tuberculosis pulmonar. Tan arraigado se encontraba este concepto, que las calcificaciones intratorácicas se consideraban como evidencia de Tuberculosis pulmonar. Aún en nuestros días, la consideración de otras enfermedades generalmente viene en segundo lugar. Sin embargo, en ciertas áreas de ciertos países, hay otras condiciones que exceden a la Tuberculosis como causa de calcificaciones intratorácicas. En estos lugares las pruebas cutáneas de sensibilidad sugieren la naturaleza de la calcificación y por lo menos excluyen algunas de las otras posibilidades, particularmente la Tuberculosis pulmonar. En algunas regiones de Estados Unidos (Ohio y Valle del Río Mississippi), la histoplasmosis es causa más frecuente de calcificaciones intratorácicas que la Tuberculosis (32).

Complejo primario calcificado: como en la Tuberculosis, la histoplasmosis cuando calcifica, comúnmente representa un complejo primario (187). Se encuentra un foco calcificado en el parénquima pulmonar, que frecuentemente ocupa una posición subpleural. La localización del foco primario no difiere de la Tuberculosis primaria y no tiene ningún significado en el diagnóstico diferencial. Estudios anatómicos de Straub y Schwarz (189) y estudios radiológicos de Serviansky y Schwarz (178), han sugerido que focos calcificados parenquimatosos de más de 5 milímetros de diámetro, se encuentran con una frecuencia apreciablemente mayor, en asociación con pruebas de histoplasmina positivas (en áreas donde la Histoplasmosis es endémica) que en individuos con pruebas de tuberculina positivas.

El aspecto radiológico de la calcificación ha tenido valor etiológico según algunos autores (65): calcificaciones punteadas y calcificaciones con un halo suave alrededor de ellas, son sugestivas de Histoplasmosis. Sin embargo, ambos tipos de calcificaciones se encuentran en otras enfermedades y el diagnóstico debe ser basado en exámenes más definitivos.

En un área endémica de histoplasmosis, cualquier tipo de calcificación está más probablemente asociada con una prueba de histoplasmina positiva que con tuberculina (31). La calcificación de los ganglios linfáticos hiliares que drenan el foco parenquimatoso, ocurre igual que en la Tuberculosis. Ocasionalmente pueden encontrarse solamente las lesiones pa-

renquimatosas; en otros casos sólo la lesión hiliar es reconocida. La posibilidad de identificar la lesión hiliar puede deberse a que la calcificación no ocurra en el hilio o más frecuentemente, a factores técnicos que dificultan la visualización bajo las condiciones rutinarias del examen radiológico.

Es bastante probable que los ganglios linfáticos de la carina estén afectados con más frecuencia que los ganglios peribronquiales; sin embargo, debido a su posición detrás del corazón, superimpuestos a las estructuras óseas de la columna vertebral, las calcificaciones dentro de ellos pueden ser pasadas por alto en un examen de rutina. La dificultad para demostrar las lesiones parenquimatosas como calcificaciones hiliares, puede ser debido a factores técnicos. Otros factores que intervienen en la demostración de sombras calcificadas deben de tenerse en mente, como el tamaño y la densidad del foco calcificado.

Lesiones nodulares: como en la tuberculosis, pueden apreciarse varios focos calcificados con ganglios linfáticos hiliares tomados. Los focos parenquimatosos múltiples, probablemente presentan procesos en diferentes estados de evolución (189).

Calcificaciones diseminadas: estadísticamente esta variedad de calcificaciones intratorácicas es la más frecuentemente representativa de la infección por histoplasma; esto ha sido probado por el estudio epidemiológico de Furcology y colaboradores (70). Lejan y sus colaboradores (113), han sugerido que el cuadro diseminado, "en tormenta de nieve", representa múltiples focos de

neumonitis resultantes de la inhalación de un gran número de hongos. La analogía con la Tuberculosis diseminada hematógena es tan grande, que uno debe de evaluar esta posibilidad.

Infiltrado parenquimatoso con hipertrofia de los ganglios hiliares: el cuadro radiológico de consolidación pulmonar aguda puede ocurrir en la Histoplasmosis. El infiltrado es relativamente suave y definido, rara vez más de 2 ó 3 centímetros de diámetro, asociado a linfadenomegalia hilar. No todas estas formas sanan por calcificación, pero existe fuerte tendencia a que el infiltrado y los ganglios prominentes persistan por mayores periodos de tiempo, que en los casos de infecciones pulmonares piogénicas.

Ocasionalmente los signos clínicos pueden anteceder los hallazgos radiológicos en semanas o meses. Las manifestaciones radiológicas en un sentido amplio pueden ser similares a las de la neumonía atípica. Usualmente la lesión es unilateral y cuando la lesión sana, se aprecia una disminución de la adenopatía hilar.

Consolidación lobar o segmentaria: cuando los nódulos linfáticos pueden comprimir un bronquio, o cuando la reacción endobronquial es de suficiente magnitud para permitir la obstrucción de la luz, puede ocurrir consolidación lobar o segmentaria, siendo indistinguible de las producidas por otras causas. La consolidación lobar es menos común que la lesión segmentaria. Pueden producirse bronquiectasias por obstrucción bronquial causada por ganglios linfáticos con Histoplasmosis (12), pero se considera que las bronquiectasias en su mayoría son reversibles.

Linfadenomegalia: el agrandamiento de los ganglios linfáticos (182), puede ser la única manifestación radiológica de la histoplasmosis pulmonar. La lesión primaria puede encontrarse escondida por las sombras de los ganglios linfáticos y el hilio agrandado; si el foco primario ocurre en el árbol endobronquial de manera que se drene a los ganglios linfáticos, no se asocia con lesión en el parénquima. La sombra de los ganglios tiende a ser grande; persiste por meses y la linfadenomegalia puede producir, como se ha dicho antes, signos de obstrucción completa o incompleta. Asociados con obstrucción incompleta pueden haber cambios enfisematosos en la porción del pulmón suplida por el bronquio afectado; con una obstrucción completa, se produce atelectasia. Aún cuando los grandes ganglios linfáticos pueden desaparecer gradualmente sin demostrar calcificación, en general los ganglios linfáticos prominentes del hilio se calcifican. De acuerdo Serviansky Schwarz (178), Furcolow (65), y otros, estas calcificaciones son frecuentemente.

Sombras diseminadas: este cuadro también llamado "tormenta de nieve" puede ser el representante de la diseminación hematógica o el resultado de la diseminación a través del árbol bronquial de múltiples agentes infecciosos (22, 62). Las sombras usualmente tienden a ser mayores que las observadas en la diseminación hematógica de la Tuberculosis y sorprende la extensión de la lesión radiológica en comparación con la ausencia de signos y síntomas clínicos. Las lesiones varían de tamaño, de 1 a 5 milímetros; ocasionalmente hay un infiltrado superim-

puesto localizado y comúnmente hay linfadenomegalia hiliar. La presencia de calcificaciones múltiples, finamente granulares, son muy comunes en este cuadro que también puede ser producido por criptococos. Histoplasmosis: con la introducción de encuestas masivas sobre enfermedades torácicas, ha ganado considerable interés la naturaleza de las lesiones llamadas "en moneda" (42). Como regla general, muchas de estas lesiones han sido consideradas como neoplasias y deben de considerarse neoplasias en los grupos apropiados de edad. Los radiólogos, han tratado de diferenciar las lesiones inflamatorias de las neoplásicas por la presencia de calcificaciones en el grupo de lesiones inflamatorias. Algunas veces se pueden demostrar las calcificaciones solamente por tomografía; Pucket (153) fue uno de los primeros en señalar que muchas de estas lesiones son representantes de Histoplasmosis pulmonar, comparables a los tuberculomas.

La presencia de pequeñas lesiones satélites alrededor del foco primario, han sido de mucha ayuda en los estudios radiológicos para identificar los cambios inflamatorios y distinguirlos de la naturaleza neoplásica. Desafortunadamente las lesiones satélites, se reconocen con más facilidad histológicamente que radiológicamente, por factores técnicos. Las calcificaciones también pueden observarse histológicamente, pero ser invisibles radiológicamente. El hecho de que estas lesiones no aumentan de tamaño, al contrario de lo que sucede en las neoplásicas, es un punto de referencia diferencial, si se

toma una serie de estudios radiológicos. Ocasionalmente, un aumento de la densidad de la lesión, posiblemente debido a depósitos de calcio puede originar un agrandamiento relativo de la lesión. El valor de las pruebas cutáneas histoplasmina y tuberculina, para elucidar la naturaleza de la lesión, es obvio.

Reacción pleural: esta ocurre pero no con tanta frecuencia como en la Tuberculosis. Es probable que como en la Tuberculosis primaria, una pleuritis local sea la regla más que la excepción, pero sin llegar a niveles que permitan su demostración radiológica, a menos de que exista una reacción alérgica severa.

Enfermedad Fibrocavitaria pulmonar: a pesar de que en Estados Unidos de Norteamérica, la Histoplasmosis, como causa de calcificaciones intratorácicas, ha desplazado gradualmente la Tuberculosis de su posición como la causa exclusiva de este fenómeno Roentgenográfico, la presencia de enfermedad cavitaria en los pulmones aún evoca el diagnóstico de Tuberculosis, con prácticamente ningún otro diagnóstico diferencial a considerarse. Sin embargo sabemos que la Histoplasmosis pulmonar puede desarrollar el tipo fibrocavitario crónico, radiológicamente indistinguible del tuberculoso (48, 113), ameritando considerarse en el diagnóstico diferencial (67). Además, el tipo fibrocavitario crónico de Histoplasmosis pulmonar, entraña un pronóstico mucho menos favorable que el tuberculoso en la actualidad, por lo que la diferenciación etiológica

tiene gran valor en cuanto al pronóstico (120). Radiológicamente encontramos el mismo cuadro que en Tuberculosis: áreas irregulares de consolidación y fibrosis vecinas a áreas radiolucientes localizadas, algunas con enfisema loculado, pero otras que representan cavidades comunicando con bronquios, a través del parénquima que ha sido expulsado por la expectoración. La localización apical y subapical es la regla, iniciándose la infiltración y progresando a la cavitación con enfermedad alrededor del parénquima vecino. La diseminación a otras porciones del mismo pulmón, o aún al pulmón opuesto, no es rara. Comúnmente existen asociados ganglios calcificados (113). La Tuberculosis y la Histoplasmosis son radiológicamente indistinguibles; sin embargo, el organismo puede cultivarse del material expectorado o del material obtenido por broncoscopia. Aún sabiendo que la Tuberculosis está presente, no debe excluirse la consideración de histoplasmosis en individuos que vienen o viven en áreas endémicas. Ambas enfermedades han demostrado que pueden coexistir y aún la respuesta favorable a la terapia no hace que se excluya la otra enfermedad. La enfermedad fibrocavitaria no es raro que se asocie con otras enfermedades pulmonares crónicas, particularmente el carcinoma, porque los individuos con enfermedad fibrocavitaria crónica son de mayor edad que los que presentan otras formas de Histoplasmosis pulmonar. Cuando las cavidades son producidas por enfisema más bien que por destrucción de tejidos se puede observar una marcada recuperación.

En muchos casos la lesión puede permanecer estacionaria durante largos períodos de tiempo. Se han comunicado las complicaciones de neumotórax y fistula broncopleuraleal (112).

La lesión de las membranas mucosas de la boca, nariz y garganta tienen poca significación radiológica. Por otro lado, los focos extrapulmonares en los ganglios linfáticos que se calcifican frecuentemente son de interés radiológico. La adenitis cervical con calcificación, puede ser el resultado de Histoplasmosis diseminada por el torrente sanguíneo o por vía linfática. El hallazgo de calcificaciones esplénicas, primeramente señalado por High, requiere una diseminación hematológica. La presencia de las calcificaciones esplénicas estudiadas por Schwarz y colaboradores (177), responde a la frecuencia de calcificaciones intratorácicas y a la sensibilidad de la histoplasmina; además, la frecuencia de calcificaciones esplénicas difiere en las áreas endémicas en comparación con las áreas donde la histoplasmosis no es endémica.

Las calcificaciones esplénicas sugieren que las lesiones calcificadas podrán encontrarse en otros órganos, si se lleva a cabo una investigación adecuada. En efecto, las lesiones del hígado también pueden determinarse cuando se investigan. La distribución de las lesiones en diversos órganos ha sido descrita por Schulz (171). La mayoría de las lesiones son radiológicamente invisibles. Las lesiones de

las suprarrenales han sido halladas frecuentemente y se han relacionado con manifestaciones de la enfermedad de Addison. La frecuencia de calcificación de las suprarrenales no se ha determinado con exámenes radiológicos; y no puede hacerse diferenciación con la calcificación que ocurre normalmente en ciertas personas probablemente como secuela de la involución de la corteza fetal y la producida por Histoplasmosis.

Lesiones intestinales han sido descritas en el examen postmortem (183), con historia asociada de sangramiento; sin embargo no hay estudios radiológicos para evaluar el resultado clinicopatológico. Es posible que las lesiones granulomatosas o las ulceraciones puedan demostrarse por medio de exámenes apropiados, pero no existe una lesión patognomónica de la Histoplasmosis intestinal, para aceptarla como hallazgos radiológico.

Hallazgos radiológicos de Histoplasmosis infantil: a pesar de que las manifestaciones en el adulto fueron descritas por Darling (40) en 1906, no fue sino hasta 1934, 28 años después, que un caso de Histoplasmosis infantil activa fue informado (49). En la actualidad hay poco escrito en cuanto a los hallazgos torácicos radiológicos de formas activas infantiles. En un estudio del Departamento de Radiología de la Universidad de Tennessee (157), se hizo un estudio de 47 pacientes con formas activas de Histoplasmosis. Los pacientes se encontraban por debajo de

los 18 años de edad y eran residentes de un área endémica, en donde el porcentaje de pruebas positivas a la histoplasmina es marcadamente alto, llegando hasta un 88% de los blancos y un 92% de los negros residentes en dicha área. La incidencia de la enfermedad de los niños debería ser por lo tanto extremadamente alta. Sin embargo, los casos probados activos en el Hospital de Memphis han sido sorprendentemente bajos. De 1960 a 1964 en cinco hospitales, y de 1953 a 1964 en seis hospitales hay un total de 46 casos encontrados, con estudio radiológico de tórax. La marcada diferencia entre el número de reactores positivos y el número de casos activos comprobados, indica que la Histoplasmosis infantil en la gran mayoría de casos se resuelve subclínicamente. En los 47 casos el diagnóstico se estableció por identificación de *Histoplasma capsulatum* en la sangre, médula ósea, especímenes quirúrgico o en la autopsia, o bien por títulos serológicos de significancia, con histoplasma positiva, tuberculina negativa y exclusión de otras enfermedades. El hallazgo más común fue linfadenopatía hiliar que se encontró en 28 pacientes. Ganglio linfático para-traqueal derecho prominente, se encontró en 10 de los casos; pudo observarse también presión esofágica-bronquial debido a la linfadenopatía hiliar. Uno de los casos demostró mediastinitis fibrosante alrededor de la linfadenopatía hiliar. Siete casos demostraron una amplia diseminación pulmonar. Los autores encontraron como hallazgo prominente de los estudios radiológicos en los infantes, la esplenomegalia, que según ellos sugiere Histoplasmosis en áreas endémicas. La histoplasmosis en los niños presentan una variedad de hallazgos dependiendo del período: agudo, subagudo, crónico, localizado o generalizado. En los casos revisados los lactantes menores de un año de edad tendían a la forma aguda generalizada fatal, con hepatoesplenomegalia y pruebas

cutáneas positivas; de los 16 casos admitidos 11 tenían campos pulmonares limpios y sólo 2 demostraron linfadenopatía hilar. Se apreció agrandamiento del bazo en 11 de los estudios radiológicos; 28 de los 31 niños tenían linfadenopatía y en 8 casos, grandes ganglios linfáticos comprimían bronquios o el esófago. En 7 de los 31 niños, había una amplia diseminación pulmonar con algún grado de confluencia en parches.

En contraste con el hallazgo en adultos no se encontró cavitación o lesión pleural en los lactantes o en los niños.

Resumen: Para sumarizar los hallazgos radiológicos en Histoplasmosis, debe decirse que el espectro varía tanto como en las formas clínicas; en la forma aguda de la enfermedad, si es que presenta manifestaciones radiológicas, están relacionadas en gran parte con la distribución del hongo en los diversos órganos y la susceptibilidad de los órganos y de sus lesiones a la demostración radiológica. En la forma crónica de la enfermedad, los pulmones casi siempre están exclusivamente afectados, mostrando lesiones fibrocavitarias indistinguibles de la Tuberculosis pulmonar crónica o de otras inflamaciones pulmonares crónicas. En los pacientes que han sanado o que están en período de recuperación, la calcificación se parecía con considerable frecuencia. La lesión más frecuentemente es pulmonar, pero los focos extrapulmonares pueden aparecer en la fase de curación, siendo invisibles radiológicamente durante el estado agudo. Por lo tanto, el examen radiológico puede ser de utilidad no sólo como un instrumento de búsqueda, sino como un reflejo en mayor o menor grado, de la extensión y severidad de la enfermedad.

La Histoplasmosis se ha vuelto uno de los grandes imitadores de numerosas formas de enfermedad torácica. Sin embargo es de primordial importancia tener en mente su existencia en los estudios radiológicos de tórax. La posibilidad de Histoplasmosis debe sugerirse radiológicamente, tratando de llegar a un diagnóstico definitivo por medio de cultivos, estudios serológicos y pruebas cutáneas.

DIAGNOSTICO

A pesar de la alta frecuencia de la histoplasmosis, su importancia como causa de enfermedad pulmonar crónica no se hizo evidente hasta en las últimas dos décadas (110, 113). La información científica se ha acumulado rápidamente, pudiendo apreciarse que las opiniones han oscilado de Darling, (38) y otros (37) que la clasificaban como una enfermedad rara, usualmente fatal, a la posición más optimista de Christie quien la considera benigna en la mayoría de casos con formas leves o asintomáticas. Podemos tomar una posición intermedia, si se considera que existen casos clínicos progresivos que si se reconocen y tratatan a tiempo pueden impedir un desenlace fatal. (8,14,11,18,24,66,71,91,103,121,137)

Con estos conocimientos y resaltando el gran número de personas infectadas (90), la importancia de esta enfermedad dentro del campo clínico de la medicina ha adquirido una enorme preponderancia. Al mejorar la técnica de diagnóstico: Cultivo por esputo, pruebas de sensibilidad cutánea (70), biopsias (54, 129), pruebas serológicas (122), fijación del complemento (122, 169), cultivo en médula ósea (136, 162), ha aumentado la posibilidad de hacer el diagnóstico temprano, sumándose la posibilidad de una terapia específica, por lo que el diagnóstico tiene más que un interés académico (10). (46,74,87,78,184,172,114,174)

El organismo causante, el *Histoplasma Capsulatum*, un hongo bifásico (57), se encuentra circunscrito a ciertas regiones geográficas (57), ha

sido hallado en tejidos de amurciélagos (2, 28, 59, 109, 179); pero no en tejidos o heces de aves. En tejidos de animales y de humanos, (9, 5, 19) el *Histoplasma Capsulatum* existe en forma de levadura, frecuentemente localizado dentro de células fagocíticas; mono o polimorfo nucleares. El diagnóstico se basa en la visualización de los organismos o por cultivo de esputo, médula ósea, sangre, orina líquido cefaloraquídeo o biopsia hepática. En las lesiones pulmonares benignas primarias, es a menudo difícil demostrar la existencia del hongo (77), la producción de esputo es escasa y la evolución benigna de la enfermedad no justifica que se hagan biopsias. Debido a su pasajera diseminación, ocasionalmente el hongo puede aislarse en la orina, en las formas de histoplasmosis pulmonar aguda sintomáticas, los frotos y cultivos de esputo (10, 119, 208), permiten localizar el microorganismo en un alto porcentaje de los casos (139). (197, 196)

En las formas infantiles de histoplasmosis diseminada (95, 137) el examen de médula ósea, ganglios linfáticos y sangre, permiten demostrar los organismos en cultivos positivos o en secciones histológicas. En las formas diseminadas crónicas del adulto, la biopsia de las regiones ulceradas de las mucosas comunes demuestran el microorganismo (198, 115). El material a investigarse puede fijarse con alcohol metílico y teñirse con las técnicas de Wright y Giemsa (208) indica que en dichas preparaciones el hongo aparece como una célula oval de 2 a 4 micras, a menudo con una vacuola y una masa de protoplasma en cada extremo. El hongo es más fá-

cilmente reconocido si se localiza dentro de los macrófagos, aunque son bastante comunes las formas extracelulares. A pesar de que el hongo puede identificarse con razonable certeza al examen microscópico no siempre puede ser diferenciado de otros organismos, particularmente del *Blastomyces dermatitidis*, siendo necesarios cultivos y pruebas cutáneas para confirmar el diagnóstico. A pesar de que el estudio histopatológico de diversas micosis progresó con la introducción de numerosos métodos de coloración para hongos, como el de Hogdkin-Macmanus y las técnicas de Gridley, los resultados eran oscuros en algunos casos debidos a problemas en cuanto a la tención de los tejidos de fondo; lo cual se mejoró bastante con la técnica de Gridley. Este último método que utiliza la oxidación del ácido cromoico, es bastante aceptable; sin embargo, a veces se aprecian diferentes sombras rojas o púrpuras con fondos amarillos que son difíciles de fotografiar sin usar filtros demasiados caros. Aún con el uso de un buen filtro y de condiciones precisas de iluminación los intentos para obtener unas microfotografías del hongo en tejidos coloreados por estas técnicas frecuentemente fallan. Tratando de resolver esta dificultad se encontró que las preparaciones de los hongos en los tejidos podían obtenerse en favorables condiciones con fondos blanco y negro usando la técnica de Gomori, metenamina-nitrato de plata. Con esta técnica se aprecian las estructuras del hongo claramente delimitadas, coloreadas en negro, resaltando sobre el fondo que permanece sin mayor coloración a menos que se em-

pleen contrastes adicionales como el verde de malaquita. El procedimiento de metenamina -nitrato de plata, fue inicialmente utilizado para pruebas histoquímicas en demostración de glicógeno y mucina, ennegreciendo algunos polisacáridos después de haberlos oxidado con ácido crómico (73). El fenómeno químico se relaciona con la adsorción de grupos aldehído como resultado de un tratamiento previo con ácido crómico y subsecuente detección por reducción de un complejo metenamina alcalina-nitrato de plata. Sin embargo, la base de la reacción no es conocida. Como se sabía que la técnica de coloración para hongos de Hogdkin, Macnamus y Gridley dependían de la liberación de grupos aldehído, se pensó que el método era aplicable para visualizar hongos siendo el procedimiento recomendado por primera vez por Grocott (84). Este fue el procedimiento de tinción que se escogió para visualizar los hongos en el presente trabajo.

Cuando existe duda en el diagnóstico del material de cultivo: como esputo, ganglios, úlceras, orina, médula ósea o sangre periférica, se disemina en la superficie de placas de agar a una temperatura de 30°C; agregando pequeñas cantidades de medios sanguíneos para mejorar el crecimiento (117) y antibióticos como la penicilina, estreptomycin y cloranfenicol para prevenir el crecimiento de las bacterias contaminantes. En los últimos años se ha observado que para el aislamiento del *histoplasma capsulatum* de material en el cual existe escaso número de microorganismos, pueden obtenerse mejores resultados, cuando se inyecta en la cavidad peritoneal del ratón

(3, 81, 111, 112). Se sacrifica el animal 30 días después, se hacen subcultivos del bazo y se espera un período de 6 semanas antes de ser descartado como negativo. A la temperatura ambiente el hongo forma colonias algodonosas que toman color café al envejecer. El examen microscópico de los componentes de las colonias permite apreciar pequeñas y delicadas microconidias en las hifas ramificadas y las macroconidias o clamidosporas tuberculadas que son la base del diagnóstico. El histoplasma puede desarrollarse en cultivos a 37°C asumiendo forma levaduriforme, que no puede diferenciarse de otros hongos. (21,27,752)

Métodos Serológicos: Sabemos que el microorganismo es antigénico (112, 103) y que produce anticuerpos en la piel y en la sangre (122, 123, 156). Los primeros son demostrables con filtrados de cultivo por pruebas cutáneas similares a la tuberculina (160); los segundos usando antígenos miceliales o levaduriformes por pruebas de fijación de complemento, aglutinación del latex, aglutinación coloidal, inmunoelectroforesis, (167, 169), técnicas de hemaglutinación.

Las pruebas serológicas utilizadas en la histoplasmosis clásicamente han sido de tres tipos (167): fijación del complemento (160, 161); aglutinación de células rojas o colodión (167); y precipitinas (123, 167). La fijación del complemento ha sido la más ampliamente utilizada. Se obtiene empleando hongos en fase levaduriforme como antígeno (156), con sueros de animales inmunizados, animales infectados experimentalmente o de humanos infectados. Los títulos más altos se observan en conejos infectados a la

cuarta o quinta semana de la inoculación persistiendo durante seis meses (167). También se han preparado antígenos de la fase levaduriforme para las pruebas de fijación del complemento utilizando sueros de humanos y de conejos inmunes (167). El filtrado de cultivos de la fase micelial (histoplasmina) fija el complemento en presencia de sueros de ratones inmunizados, de cobayos y de seres humanos (167).

Las partículas de colodión, en las cuales la histoplasmina ha sido previamente absorbida, aglutinan en la presencia de anticuerpos de ratones hiperinmunes y de seres humanos con histoplasmosis (167). Los eritocitos de carnero sensibilizados con histoplasmina también aglutinan cuando se mezclan con antisueros homólogos de conejos inmunizados. Sin embargo existe bastante dificultad en encontrar los anticuerpos en casos de histoplasmosis en humanos; sobre todo en los pacientes que tienen síntomas clínicos de mediana o leve intensidad (167). El uso de las pruebas de las precipitinas, como medio de ayuda en el diagnóstico de la histoplasmosis en los seres humanos, ha sido sugerido por la presencia de precipitinas- por cortos períodos de tiempo - en la fase aguda de la enfermedad en los conejos y por los trabajos que demostraron el valor de las pruebas de precipitina en el diagnóstico de la Coccidioidomicosis (185). Esto condujo a Salvin y Furcolow (167) a hacer un estudio en pacientes que sufrían de histoplasmosis. El estudio se hizo en 8 pacientes en quienes se hicieron pruebas de fijación del complemento con la fase levaduriforme. Los resultados fueron los siguientes: 3 de los pacientes no demostraron anticuerpos fijadores, pero

si precipitinas que fueron detectadas en un período comprendido de dos a tres meses; 3 de los pacientes presentaron un período breve en el cual las pruebas de fijación del complemento fueron positivas pero las pruebas de precipitina fueron persistentes por un período más largo; y por último, 2 pacientes presentaron pruebas de precipitina y fijación del complemento positivas. Los autores concluyen que este método tiene ventaja sobre las otras pruebas serológicas y demostrarón:

- A) Que existen precipitina en los pacientes con histoplasmosis aguda o crónica.
- B) El gran valor de las pruebas de precipitinas en el diagnóstico.

Los estudios de fijación del complemento son de valor en el diagnóstico de la histoplasmosis, aunque menos específico que en algunas enfermedades virales o bacterianas, pues las reacciones cruzadas entre antígenos de histoplasmas capsulatum y Blastomices dermatídes son comunes, (161,100) existiendo evidencia de que pueden también ocurrir con Coccidioidomycosis y Criptococosis (161). Los antígenos usados en la prueba de fijación del complemento se preparan tanto de la fase levaduriforme como de la micelial, debido a que por alguna razón desconocida algunos sueros reaccionan con uno o con otro pero no con ambos; por lo que la mayoría de los laboratorios emplean ambos procedimientos serológicos simultáneamente (161). El anticuerpo fijador del complemento es activo en la fase aguda y puede desaparecer al erradicarse la enfermedad pudiendo ser usado como índice de

actividad, a pesar de que títulos positivos del complemento fijador pueden persistir por largos períodos, en algunos individuos sin signos de enfermedad activa. Debe tenerse en mente que al efectuar las pruebas intradermicas de histoplasmina se podrán elevar los títulos de complemento.

Debido a la prevalencia de las enfermedades micóticas pulmonares, especialmente la forma crónica de histoplasmosis (12, 16, 24) que remedia la tuberculosis, muchos laboratorios de los Estados Unidos trataron de encontrar un método para identificar el hongo en el esputo en los casos sospechosos. Sin embargo, las experiencias indicaron que la exitosa identificación consumía mucho material y tiempo, y que requería técnicas complicadas y minuciosas. Por otro lado el método directo de anticuerpos fluorescentes teñidos había sido de gran valor en estudios de enfermedades bacterianas virales, citología exfoliativa, hematología (170). En 1958 Gordon (79) utilizó la técnica para diferenciar especies de *Candida* y posteriormente demostró coloraciones de cultivos de *Histoplasma Capsulatum* (80). En 1962 Lynch y Plexico (119) experimentaron con esputo de 28 pacientes con histoplasmosis pulmonar probada o sospechada examinando los frotos preparados en concentrados de tripsina. Se encontró fluorescencia positiva en siete especímenes de cultivo negativo de cinco pacientes con histoplasmosis comprobada. El procedimiento total puede completarse en dos horas permitiendo que múltiples esputos de pacientes sospechosos de histoplasmosis sean examinados en un breve período y que el diagnóstico pueda obtenerse sin la demora de las técnicas de cultivo ordinarias.

En resumen el cuadro pulmonar es la expresión clínica más importante de la infección por *Histoplasma Capsulatum*. El diagnóstico depende de una cuidadosa historia (10,) examen físico detenido; y además conocimiento de la amplia variedad de cuadros clínicos que pueden resultar de la infección (17, 12, 163, 150); el uso de los métodos de laboratorio que nos permiten visualizar (143, 144, 172) y cultivar los diferentes especímenes; los métodos serológicos que permiten hacer un mayor número de diagnósticos de la histoplasmosis pulmonar crónica y de las formas agudas de la infección.

TRATAMIENTO

A pesar de que la infección por *Histoplasma capsulatum* es relativamente común en ciertas regiones geográficas, el número de pacientes seriamente enfermos es bajo.

Muchas personas en las áreas endémicas presentan tipos benignos de la enfermedad, (104) pasando inadvertidos los cuadros clínicos o causando síntomas leves, llegándose a alcanzar una frecuencia de 75 a 80% de la población total, detectados por reacciones positivas a la histoplasmina y sin manifestaciones ostensibles de Histoplasmosis activa (30). Eventualmente se desarrollan cuadros clínicos definidos y graves, como se demuestra por el hallazgo del 7% de las admisiones a los hospitales procedentes en las áreas endémicas, con cuadros comprobados de Histoplasmosis (67).

El tipo de terapia deberá de variar con el tipo de localización de histoplasmosis.

I. El tratamiento con drogas deberá evitarse hasta que se haya desarrollado un agente barato y efectivo, no tóxico, rápidamente activo en micosis sistémicas y que además sea fácilmente administrado; preferiblemente por vía oral. Además debe recordarse que muchos de estos pacientes con Histoplasmosis activa primaria benigna, sanarán espontáneamente con un simple tratamiento sintomático, por lo que se recomienda evitar terapia innecesaria.

El fin de la terapia en primo-infección es el de facilitar el retorno del individuo a la vida activa, confortable y útil, tanto como sea posible, Ocasionalmente va dirigida solamente al alivio de síntomas para preparar

al paciente para el acto quirúrgico definitivo, si es que éste puede ofrecérsele. En conclusión, debe recordarse siempre que es necesario disminuir riesgos y evitar recurrencias después de la cirugía y disminuir complicaciones durante el período post-operatorio.

II. En los pacientes con Histoplasmosis progresiva y diseminada, la terapéutica tiene el fin primordial de salvar la vida y restaurarlos a una condición tal, que disminuyan las secuelas e invalidez ofreciéndole las mejores posibilidades de una existencia confortable y útil. En aquellos casos en los que el pronóstico es de gravedad, todas las medidas adicionales deben emplearse y las drogas tóxicas deberán usarse con riesgo calculado (114) (164)

Muchos de los principios terapéuticos de esta enfermedad que tienen gran valor en otras infecciones sistémicas y sobre todo, en la tuberculosis que es muy semejante en su forma pulmonar, deben aplicarse en la terapia de la Histoplasmosis.

III. El tratamiento sintomático y con medidas generales de dietética, higiene y sostén se aplican para asegurar el buen resultado en el paciente; así como un definitivo y absoluto reposo, evitarán el desarrollo de una forma de enfermedad progresiva pulmonar. No se conocen las causas y la razón de la variabilidad de frecuencia de diseminación con que desarrolla el tipo pulmonar progresivo, en Histoplasmosis benigna. Todo médico en áreas endémicas tiene mucha posibilidad de observar pacientes con serios tipos de Histoplasmosis y de investigar una gran variedad de formas mínimas y atípicas, cuando se aplican técnicas para descubrirlas.

La Tromboflebitis en pacientes ancianos con formas diseminadas es de alta frecuencia; un programa de reposos debe permitir actividades, ejercicios físicos para promover y mantener un buen tono muscular y favorecer el retorno venoso.

Los principios generales nutricionales que son de valor en la terapia de la tuberculosis, son aplicables íntegramente en esta enfermedad. El mantenimiento de un balance nitrogenado positivo y un adecuado ingreso de vitaminas y minerales, deben incorporarse definitivamente a la dietética de esta afección.

El grado de reposo se ajusta a la severidad de la enfermedad y al progreso clínico de la misma. Pacientes seriamente enfermos, deben guardar completo reposos en cama hasta que la fiebre disminuya y su condición general mejore, para permitirles una actividad moderada.

IV. Indicaciones para terapia específica: Es aconsejable un período de observación, de duración variable, antes de instituir la terapia específica con los agentes fungicidas conocidos en la actualidad. Dichos agentes deben de aplicarse específicamente sólo en las siguientes formas clínicas: (191).

- a. Infiltrados pulmonares primarios sintomáticos y persistentes.
- b. Histoplasmosis pulmonar progresiva crónica. 16 30 91 100.
- c. Histoplasmosis diseminada (142, 164).
- d. Lesiones mucocutáneas (que usualmente indican enfermedad diseminada).

e. Histoplasmosis activa superimpuesta a otras enfermedades debilitantes crónicas. (152).

Agentes Terapéuticos: Numerosos agentes han sido utilizados con drogas antifúngicas habiéndose preconizado las siguientes sulfas: Sulfapiridina, sulfatiazol y sulfadiazina, (129) que demostraron proteger y curar ratones infectados por *Histoplasma capsulatum* (121). La combinación de una sulfa con un fungicida como Anfotericina B, produjo mejores resultados en la histoplasmosis de los hamsters, que cuando se administró cualquiera de las drogas por separado (113). (8)

Nistatín: Se absorbe pobremente por el tacto gastrointestinal y produce efectos colaterales severos, por vía intravenosa. Los estudios en animales revelan que es un agente efectivo (113). Ha sido administrado con éxito en inyecciones locales, en úlceras mucocutáneas y también como agente tópico. Las experiencias en el sanatorio del Estado de Missouri, no demostraron efectos favorables en el tratamiento de Histoplasmosis cavitaria crónica (25).

Piramicina: Es un antibiótico de tipo poliene, que ha demostrado actividad antifúngica en estudios in vitro, comparables con lo de la anfotericina o el nistatín. Ha sido preparado como una droga de administración oral, pero causa considerable irritación gastrointestinal, y aún no es obtenible para administración parental.

Otros numerosos compuestos químicos han sido probados sin éxito,

unos debido a su ineffectividad y otros por ser demasiados tóxicos. Los yoduros, timos, quinina, ácido aminosalicílico, uretano, aminopterina, griseofulvina (*8), vitamina K, antihistamínicos tiene un valor muy escaso. La isoniacida demostró algún efecto in vitro, pero la experiencia en pacientes en los que padecían de Tuberculosis y de Histoplasmosis, no indican ningún valor para esta última.

Antibióticos de amplio espectro y compuestos de penicilina, han sido utilizados en enfermos de histoplasmosis pulmonar crónica, apreciándose una mejoría relativa; es probable que esto se deba a la inhibición de los invasores bacterianos secundarios (infección asociada inespecífica) que se encuentra en las cavernas y abscesos que están presentes en las formas de histoplasmosis pulmonar crónica.

Los esteroides pueden ser de valor apreciable en casos diseminados, asociados a los antibióticos, pero son de poco valor en las investigaciones experimentales en el ratón. Los esteroides pueden servir para efectuar un balance favorable en los casos límites y decidir su aplicación en la terapéutica integral del caso. El uso de esteroides en Histoplasmosis pulmonar crónica, activa, sin terapia específica antifúngica asociada, debe considerarse sumamente peligrosa y completamente contraindicado.

Anfotericina B: es un antibiótico derivado de especies de *Streptomyces nodosus* (actinomiceto) aislado de las márgenes del Río Orinoco. Es la fuente de los antifúngicos A y B, producidos durante el proceso de fermentación

(76). Química y aislamiento: Es un antibiótico anfotérico: su molécula básica es un aminodesoxihexosa (micosamina, una amino etil pentosa). La fórmula estructural no se conoce; la fórmula empírica es $C_{46}H_{73}O_{20}N$; es insoluble en agua inestable a $37^{\circ}C$. A la temperatura de 0 a $4^{\circ}C$, es estable por lo menos 6 semanas. Los efectos antifúngicos son máximos con un PH entre 6 y 7.5 y bajan conforme desciende el PH.

Actividad Antifúngica:

El antibiótico es tanto fungistático como fungicida. El histoplasma capsulatum, cryptococcus neoformans, coccidioides immitis, algunas especies de candida, Blastomices dermatitidis y el esporotricum schenckii son sensibles. La Anfotericina B carece de efectos sobre las bacterias rickettsias, y los virus.

Mecanismos de Acción:

La droga penetra en las células susceptibles y se une a los constituyentes celulares, el sitio de unión parece ser la membrana celular. Se ha sugerido que un componente de la membrana celular, (probablemente un esterol) se requiere para su unión. El antibiótico, actúa de alguna manera sobre la membrana citoplásmica de las células; se une a la misma lesionándola, apreciándose disminución de la actividad metabólica o pérdida de los componentes intracelulares esenciales. Se ha demostrado que la anfotericina B, ocasiona un aumento de la permeabilidad para el sodio, potasio y tiourea (25). De los estudios in vitro se ha llegado a la conclusión de

que existe un aumento de la permeabilidad de la membrana celular para los cationes y otros constituyentes intracelulares.

Absorción, Distribución y Excreción:

La Anfotericina B se absorbe poco por el tracto gastrointestinal.

La administración oral de 3 gms al día produce niveles sanguíneos comprendido entre 0.12 a 0.5 microgramos por mililitro, 4 a 5 veces mayor que lo necesario para suprimir la actividad de *Cándida albicans*, 1 a 6 mayor para inhibir el *Cryptococcus neoformas*; pero apenas afectivo para *Histoplasma Capsulatum*. Niveles extremadamente bajos de la droga, se pueden encontrar en el líquido cefalo raquídeo (76).

La inyección intravenosa inicial de 1 a 5 mgs. de Anfotericina por día, seguido de un aumento gradual diario de la dosis hasta 0.65 mgs por kilo de peso corporal, permite alcanzar niveles sanguíneos de 0.5 a 3.5 microgramos por mililitro. Veinte horas después de la inyección se logra concentración de 0.5 a 1.5 microgramos por mililitro. Existe una relación sangre Líquido espinal de 50 l a 30:1. La excreción urinaria de la Anfotericina B es lenta, cerca de un 5% de la dosis parenteral se excreta por la orina; 40 de la cantidad administrada en un período de 7 días puede recobrase de la orina (Louria, 1958).

Preparación Dosis:

La anfotericina B es obtenible para inyecciones, en polvo estéril, liofilizado, que contiene 50 miligramos de Anfotericina B, con desoxicolato

de sodio, amortiguadores Buffers y disolventes . La solución de cloruro de sodio o preservativos, no debe usarse, debido a que causan precipitación del antibiótico. La anfotericina B se puede obtener en dos tipos de aplicaciones (25,26)=.

Preparación Microcristalina (en dos Formas:)

La primera para aplicaciones tópicas en forma de lociones, cremas o ungüentos conteniendo un 3% del antibiótico. La segunda para administración oral: mezcla de tetraciclina y anfotericin B (Mysteclin- f) con una proporción de 5 a 1, obtenible en cápsulas o jarabes. Ha demostrado ser efectiva para evitar las moliliasis del tracto gastro-intestinal durante los tratamientos con tetraciclina. Tabletas conteniendo 500 miligramos de sulfato de neomicina y 25 miligramos de anfotericina B.

Preparación coloidal:

Contiene aproximadamente 0.8 miligramos de desoxicolato de sodio por cada miligramos de anfotericina B, además de cantidades apropiadas de cloruro de sodio y tampón fosfato (Fungizone). La droga debe de protegerse de la luz durante su administración .

Métodos De Administración:

La vía de administración de la droga depende del sitio, naturaleza y extensión de la enfermedad, en general, las enfermedades sistémicas requieren una terapia intravenosa. En la meningitis, la inyección de anfotericina B, preparación coloidal directamente en el espacio subaracnoideo o ven-

triculos laterales da resultados satisfactorios. También se ha administrado directamente en lesiones cutáneas por vía arterial en extremidades aisladas; en lesiones cavitarias pulmonares, intraarticulares; instilaciones intraoculares y por instilación intrapulmonar, por aerosol y por un catéter endobronquial (25).

Cuando se administra por vía oral en la forma microcristalina es bien tolerado. Sin embargo no ha sido de utilidad en el tratamiento de las formas diseminadas y los niveles sanguíneos de la droga han sido muy bajos o nulos. La administración oral en humanos en la forma coloidal permite alcanzar niveles sanguíneos adecuados. Desafortunadamente, desarrolla severos trastornos gastrointestinales como diarrea, náusea anorexia y calambres abdominales.

La dosis recomendada de Anfotericina para la terapia intravenosa es de 0.25 miligramos por Kilo de peso corporal, durante el primer día; esto es seguido de un aumento de 0.25 miligramos por Kilo cada día, hasta que se alcance la dosis de 1 miligramo por Kilo. En infecciones severas, la dosis total puede aumentarse a 1.5 miligramos por Kilo como máximo. El antibiótico no debe de administrarse en períodos menores de 6 horas. Al alcanzarse la dosis máxima, la terapia debe de alternarse durante días debido a su excreción lenta.

Técnica:

Un miligramo de anfotericina B disuelto en 250 mililitros de dextro-

sa en agua al 5% se inyecta intravenosamente el primer día; se aumenta a 5 miligramos en 500 mililitros de dextrosa, en el tercer día. La dosis se aumenta de 5 a 10 miligramos cada día hasta llegar a 1 miligramo por Kilo de peso (76).

El tratamiento se continúa por semanas o meses, dependiendo de la naturaleza, el curso y la severidad de la enfermedad. Escalofríos, fiebre, vómitos y dolor de cabeza, son comunes cuando se da Anfotericina por vía intravenosa. Para disminuir esta dificultad, debe de administrarse 0.6 gramos de aspirina, antieméticos o antialérgicos, cerca de media hora antes de la infusión de la droga. La inyección de 25 miligramos de succinato sódico de hidrocortisona, inmediatamente después de la administración del antibiótico, ha demostrado ser efectiva en controlar los síntomas antes mencionados.

La inyección intratecal de anfotericina B, puede ser de mucha ayuda en casos de meningitis por hongos; para administrarla se extraen 5 mililitros de líquido cefalorraquídeo; se inyectan lentamente por la misma aguja, 20 miligramos de hidrocortisona. Después de unos minutos, se extraen nuevamente otros 5 ml de líquido y se inyecta una solución conteniendo 5 mgrs de anfotericin B. Repitiéndose 2 ó 3 veces a la semana hasta alcanzar una dosis total de 15 mgrs. En los niños las dosis de Anfotericina B, oscilan entre 0.3 a 0.7 miligramos por Kilo, recomendándose como máximo 100 miligramos al día, no siendo recomendables dosis mayores de 1.5

miligramos por Kilo (71).

Toxicidad:

Un gran número y variedad de efectos colaterales, pueden asociarse al uso de la Anfotericina B. Las preparaciones cristalinas, parecen ser menos tóxicas. Reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, trombocitopenia, convulsiones, fiebre, escalofríos, flebitis, dolor de cabeza, anemia, anorexia, . Cerca de un 47% de las inyecciones intravenosas se asocian con escalofríos y un 18% con vómitos (76).

En resumen,, la droga tiene: efectos colaterales: sobre la médula ósea, produciendo anemia; irritación gastrointestinal (estos efectos se atribuyen a la presencia del desoxicolato de sodio). Lesión del tubulo renal., alteraciones en electrolitos sanguíneos.

En algunos casos se provoca deficiencia hepática aguda con ictericia y disfunción hepatocelular. Las células hepáticas exhiben degeneración tóxica y un cambio histológico que recuerda aquél producido por la clorpromacina. Se ha informado de la capacidad de concentración y disminución de excreción de fenolsulfonftaleína, en un 75% de los pacientes a quienes se les administra anfotericina B. (206). El daño renal producido por la Anfotericina B, es significativo, la dosis diaria usualmente se maneja de acuerdo por el nivel de azotemia, más que por la respuesta terapéutica del paciente. Se había pensado que en la mayoría de los pacientes, las anormalidades de la función renal desaparecían al omitir la droga (14, 210). Posteriormente se hizo evidente la persistencia de anormali-

dades , con deficiencia de la capacidad para depurar inulina (15). Para 1964 , se había podido reconocer las anormalidades histopatológicas , después del tratamiento (155) (168).

El estudio de Butler, Utz, Bennett (25) con 81 pacientes tratados con Anfotericina B intravenosa, reveló nitrógeno proteico alto en 93%, elevación de creatinina en el 83% de los casos. El máximo aumento de nitrógeno de urea se relacionó con la dosis de la droga (25). Después del tratamiento, el nitrógeno de urea se apreció elevado en 74% de los pacientes y la creatinina en 85%. Cambios histopatológicos, especialmente lesión tubular asociada con depósito de calcio se observó en 24 de los 26 pacientes (biopsia renal). determinándose que el daño renal ocurrió durante el tratamiento (25).

La droga puede producir anemia normocrónica; la médula ósea revela un decrecimiento de la producción de eritrocitos; el cuadro sanguíneo usualmente vuelve a la normalidad cuando cesa el tratamiento. La inyección intratecal de Anfotericina B. puede producir dolor de larga duración en la distribución de los nervios lumbares, dolor de cabeza, parestesias, parálisis nerviosa, el pié en gota, meningitis química, dificultad para la micción y posibilidad de lesión visual.

Además de alergia y toxicidad, puede ocurrir: hipocalcemia, hipomagnesemia, cambios electrocardiográficos e infecciones bacterianas sobreagregados. En la mayoría de los casos, los electrolitos del plasma permanecen en niveles normales durante la terapia con Anfotericina B; disminuye el

magnesio circulante sin aumentar la excreción urinaria y rara vez se puede observar una disminución del potasio. Los pacientes con el síndrome de la pérdida del potasio, demuestran una progresiva pérdida de este catión mientras están recibiendo la Anfotericina B, Cambio en el electrocardiograma (ondas Q), pueden aparecer en individuos tratados con esta droga si la hipocalemia está presente.

Usos Terapéuticos:

La Anfotericina B, es una droga efectiva en numerosas infecciones por hongos que antes de su descubrimiento tenían un desarrollo invariable - mente fatal. Por esta razón, y debido al aumento de la frecuencia de las infecciones sistémicas por hongos, el desarrollo de este agente, representa un importante avance en la quimioterapia antimicrobiana.

La Anfotericina B, se considera una droga efectiva en el tratamiento de la histoplasmosis (18, 33, 91, 132, 152, 209). Más efectiva en las formas diseminadas (66, 91, 164); puede ser usada para acelerar la recuperación de la Histoplasmosis pulmonar benigna, persistente.

Cerca de un 75% de los pacientes con enfermedad severa diseminada o con Histoplasmosis pulmonar crónica cavitaria mejoran o curan con esta droga (66, 164). La resección pulmonar además de la quimioterapia es recomendada en algunos casos. La duración óptima del tratamiento es desconocida pero por lo menos se requieren de dos a cuatro meses de terapia; siendo aconsejable continuar un programa de reposos de seis de duración.

En casos extremadamente severos de Histoplasmosis deseminada, como aquellos del sistema nervioso central (meningitis 172)), y la Endocarditis (17, 127) deben de administrarse dosis mayores y más prolongadas, tratamientos combinados con sulfas y otros agentes antifúngicos (137).

En los niños el método de la asociación de sulfas se ha usado con resultados satisfactorio, se basa en la evidencia experimental de que es imposible obtener crecimiento del hongo con niveles dos sulfas de 12 a 15 microgramos por 100 mililitros de los medios de cultivo. Recomendándose dosis de 150 a 200 miligramos de triple sulfa, por Kilo de peso en 24 horas, dividido en varias dosis.

Recientemente, se han efectuado estudios con una nueva droga, x-5079c, que ha demostrado una marcada actividad antifúngica en experimentos en ratones, (207) y por los estudios iniciales parece ser efectiva en el hombre. En dosis de cuatro a diez miligramos por Kilo de peso en 24 horas, administrada por vía subcutánea, produce mejoría de los cuadros clínicos y negativiza los cultivos para hongos. La droga es bien tolerada y los efectos colaterales se limitan a un aumento de la retención de bromosulfonptaleína y en menor grado a un aumento de la bilirrubina directa durante el tratamiento. Estas alteraciones cesan a las pocas semanas de terminar el tratamiento.

La excisión de lesiones granulomatosas causadas por Histoplasma ha sido informado con frecuencia, pero la experiencia con extirpación de formas

cavitarias es muy limitada. Hodson y colaboradores, en 1951 informaron sobre la exitosa remoción por lobectomía, de una cavidad multiloculada producida por Histoplasmosis (94). En 1953, Forsee y colaboradores (64) informaron sobre 30 casos de pacientes operados para remover lesiones localizadas en pulmon y mediastino; existiendo una lesión cavitaria en este grupo. En 1954 Hudghes y asociados (100)., informaron sobre intervenciones satisfactorias en dos pacientes con lesiones cavitarias, señalando que la terapia quirúrgica está indicada en micosis localizadas crónicas. En 1957, Polk, Cubiles y Buckingham (150), informaron sobre 21 casos de pacientes sometidos a intervención quirúrgica, 12 de los cuales presentaron lesiones cavitarias (48). Y en 1963, Diveley y colaboradores presentaron el trabajo hecho en el Hospital de tuberculosos en Tennessee en 15 casos de Histoplasmosis cavitaria. Debido a la limitada experiencia, el riesgo de efectuar resecciones en pacientes con Histoplasmosis cavitaria activa, no se ha determinado adecuadamente. Puesto que aún no existe un agente terapéutico ideal efectivo para el tratamiento de esta enfermedad, los peligros asociados con el tratamiento quirúrgico son comparables con aquellos que existieron en las resecciones pulmonares antes del descubrimiento de los agentes antituberculosos efectivos. Por otro lado la Histoplasmosis pulmonar cavitaria es usualmente una enfermedad progresiva que produce la muerte por insuficiencia pulmonar o por infección diseminada. Estas lesiones pueden ser extirpadas con éxito. Si se ha establecido el diagnóstico y la lesión

está localizada, la resección quirúrgica parece ofrecer una excelente terapia, en esta forma de enfermedad. Las indicaciones para tratamiento quirúrgico de Histoplasmosis pulmonar, aún no están bien establecidas, recomendándose un criterio similar al seguido en la Tuberculosis pulmonar.

La Anfotericina B, parece ser el mejor agente antifúngico obtenible; la combinación de anfotericina y sulfonamidas es favorable; el tratamiento quirúrgico se utilizará más activamente en el futuro; los principios desarrollados en la terapia de la Tuberculosis son de utilidad, como reposo, adecuada nutrición y un largo período de terapia con drogas. Ciertamente hay enorme necesidad de aprender más de la enfermedad, así como de su tratamiento.

HISTORIAS CLINICAS DE LOS DIEZ CASOS DE HISTOPLASMOSIS PULMONAR

Caso No. 1

Autopsia A-67-5267, Registro Médico 4956. Paciente de sexo femenino, 37 años de edad, oficios domésticos, originaria de Escuintla y residente en la capital. Ingresó al hospital por pérdida de la consciencia. Entre los antecedentes se mencionan: asma a los 5 años, neumonía a los 8 años, parasitismo intestinal. Gestaciones 12, partos 8, y 4 abortos; pre-eclampsia, anticonceptivos durante los dos últimos años; hipertensión arterial esencial crónica. Al ingreso la paciente hipertensa con 300/160. Se encontró hemorragia retiniana severa con edema de la papila; respiración Cheyne Stokes, arreflexia osteotendinosa, esbozo de Babinsky izquierdo. Se le practicó punción lumbar obteniéndose líquido cefalo raquídeo francamente hemorrágico. Falleció dos horas después de su ingreso. El estudio postmortem reveló: a) Hemorragia cerebral, aneurisma roto en bifurcación de la cerebral media, b) hipertensión maligna (clínico-patológico), c) enfermedad hipertensiva del corazón d) edema agudo del pulmón. d) Histoplasmosis pulmonar y ganglionar calcificada. Foto No. 3 y 4

Caso No. 2

Autopsia A-67-5278, Registro Médico 234883. Paciente de 64 años, sexo femenino, originaria de Amatitlán y residente en la capital. Ingresó al hospital por crisis convulsivas, fiebre y estupor de 3 días de evolución. Desde 20 años atrás padecía de ataques epilépticos. Se inició tratamiento con antibióticos e hidratación intravenosa; una hora después de su ingreso presen-

tó convulsión tónico clónica. Más tarde presentó respiración de Cheyne-Stokes, permaneciendo inconsciente. Punción lumbar, líquido claro con una presión de 10 centímetros de agua; sin respuesta a estímulos externos, febril con taquicardia y retención nitrogenada. Al séptimo día de su ingreso presentó convulsiones, cianosis y paro cardíaco. El estudio postmortem reveló:

1. a) Bronconeumonía hemorrágica bilateral,
b) edema agudo del pulmón
c) nefrosis de nefrona baja
d) uremia (clínico).
2. a) Colitis aguda ulcerada,
b) infarto cerebral (parieto occipital izquierdo)
c) hemorragias de Duret,
d) esplenitis aguda,
e) aterosclerosis grado IV - V, nefroesclerosis.
3. a) Infiltración grasa del miocardio,
b) metamorfosis grasa del hígado, focal.
c) Histoplasmosis nodular calcificada en pulmón y ganglios. Foto 5 y 6

Caso No. 3

Autopsia A-67-5279, Registro Médico 234357. Paciente de 57 años, sexo femenino, originaria de Baja Verapaz y residente en esta capital. Ingresó al hospital por dolor constante en el epigastrio, sin relación con las comidas y diarrea. Desde varios meses atrás la paciente presentó anorexia y cefalea. Fumadora de 20 cigarrillos diarios desde su juventud. Se hizo estudios radio-

Foto No. 3



RS 5207
HOSPITAL ROOSEVELT
19 GUATEMALA 5 67

Foto No. 4

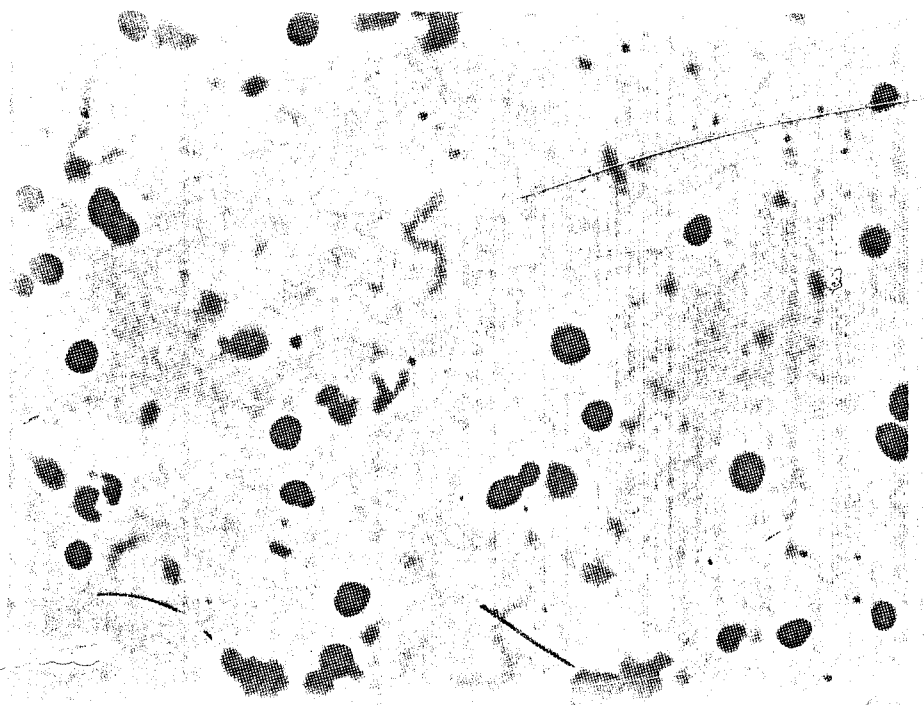


Foto No. 5

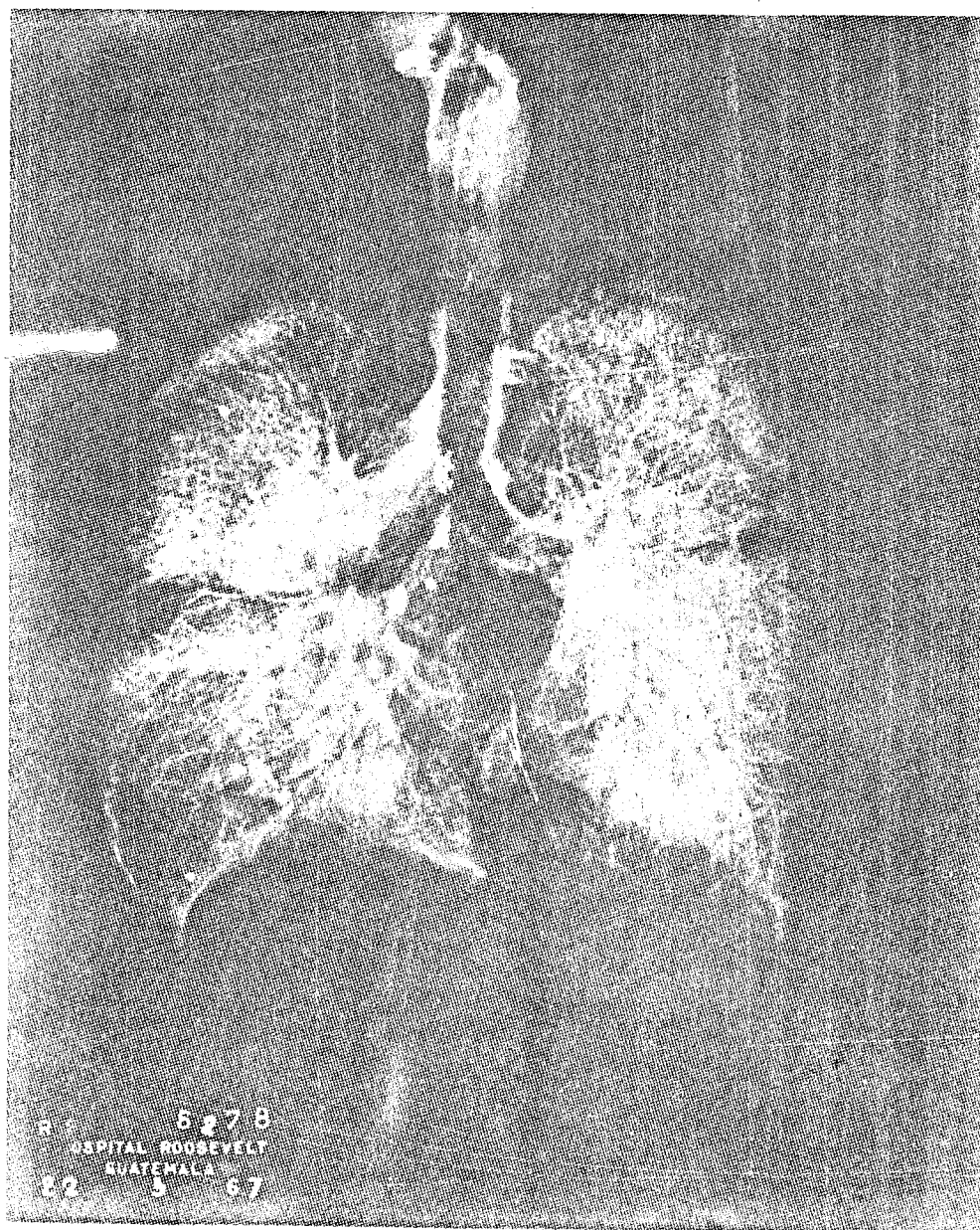
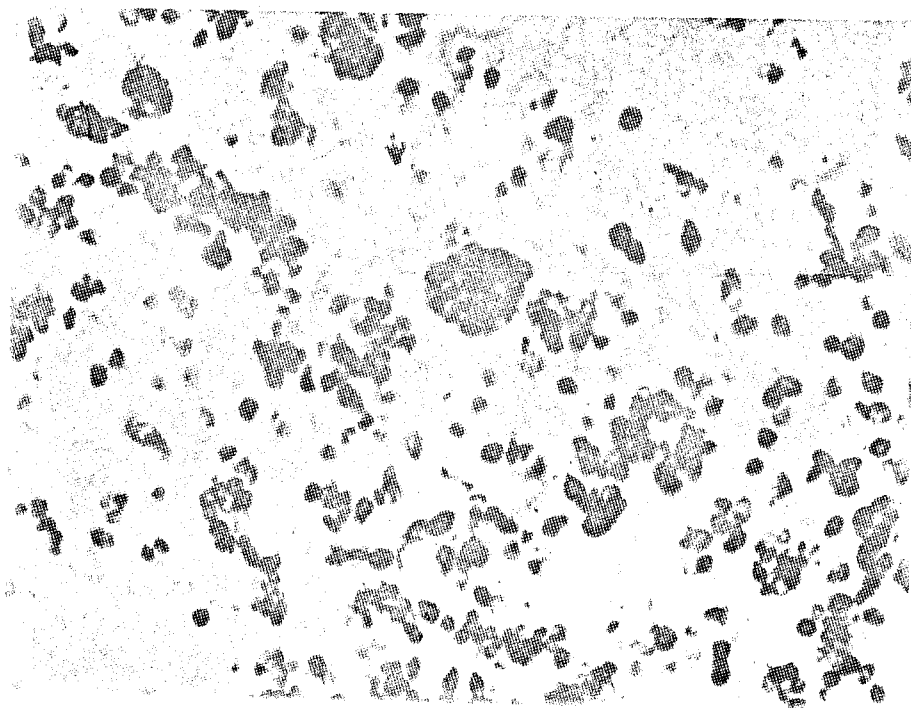


Foto No. 6



lógico de abdomen informado como probable absceso hepático.

Examen radiológico: Número Radiológico 4587/67. Area densa de consolidación neumónica localizada al segmento basal posterior izquierdo. El resto de las estructuras torácicas no presentan cambios. Impresión: neumonía segmentaria vasal izquierda. Foto No. 7

Se inició tratamiento antiamebiano y la paciente mejoró, Presentó paro cardiorrespiratorio del cual salió adelante con masajes externos, nuevamente presentó para cardiorrespiratorio. Se tomó electrocardiograma que demostró un bloqueo aurículo ventricular grado I, y falleció horas después. Al examen post-mortem se determinó:

1. a) Desnutrición crónica del adulto,
b) edema pulmonar,
c) colitis ulcerada (amebiana)
2. a) Colecistitis crónica; colelitiasis, colangitis crónica,
b) esplenitis aguda,
3. a) Bocio adenomatoso
b) Histoplasmosis nodular calcificada pulmonar. Foto 8 y 9

Caso No. 4

Autopsia A-67-5290, Registro Médico 230081. Paciente de 61 años de edad, sexo femenino, originaria de Livingston, departamento de Izabal y residente en esta capital, que ingresó por presentar secreción nasal, mucosa blanquecina de 6 meses de evolución, dolor y ardor de garganta al ingerir los alimentos, vómitos postprandiales, Histerectomía vaginal 3 años antes, pérdida de 54 libras de peso en 4 meses; gestas 4, partos 4, abortos 0, menopausia a los 45 años.

Examen radiológico: Número Radiológico 4057/67 Foto 10

Hay moderado grado de agrandamiento del corazón a expensas del ventrículo derecho. La arteria pulmonar está moderadamente distendida en su tronco y relativamente poco en sus ramificaciones. Impresión: La arteria aorta se ve normal. Hay un foco de infiltración bronconeumónica en el segmento postero-lateral del lóbulo inferior izquierdo. La esofagoscopia reveló masa en el tercio inferior del esófago por lo que se hizo esofagogastrectomía y lobectomía inferior del pulmón. Permaneció en buenas condiciones durante el postoperatorio inmediato. Súbitamente la paciente falleció ese mismo día. Al examen postmortem se encontró:

1. a) Bronconeumonía bilateral confluyente,
b) trombos pulmonares, en pulmón derecho,;
c) Carcinoma epidermoide del esófago (tercio distal),
d) operación reciente: esofaguectomía parcial (tercio distal) y anastomosis término-terminal al estómago. Lobectomía inferior izquierda.
2. a) aterosclerosis generalizada avanzada; enfermedad aterosclerótica del corazón,
b) pielonefritis crónica,
c) esplenitis aguda,
d) metamorfosis grasa del hígado focal; congestión pasiva crónica del hígado.
3. a) Histoplasmosis pulmonar calcificada. Foto 11 y 12

Caso No. 5

Autopsia A-67-5309, Registro Médico 236535. Paciente de 66 años de edad, sexo femenino, originaria de Escuintla y residente en esta capital. Ingreso por herniación infraumbilical, que desde 9 días antes de su ingreso se presentaba ten-

Foto No. 7

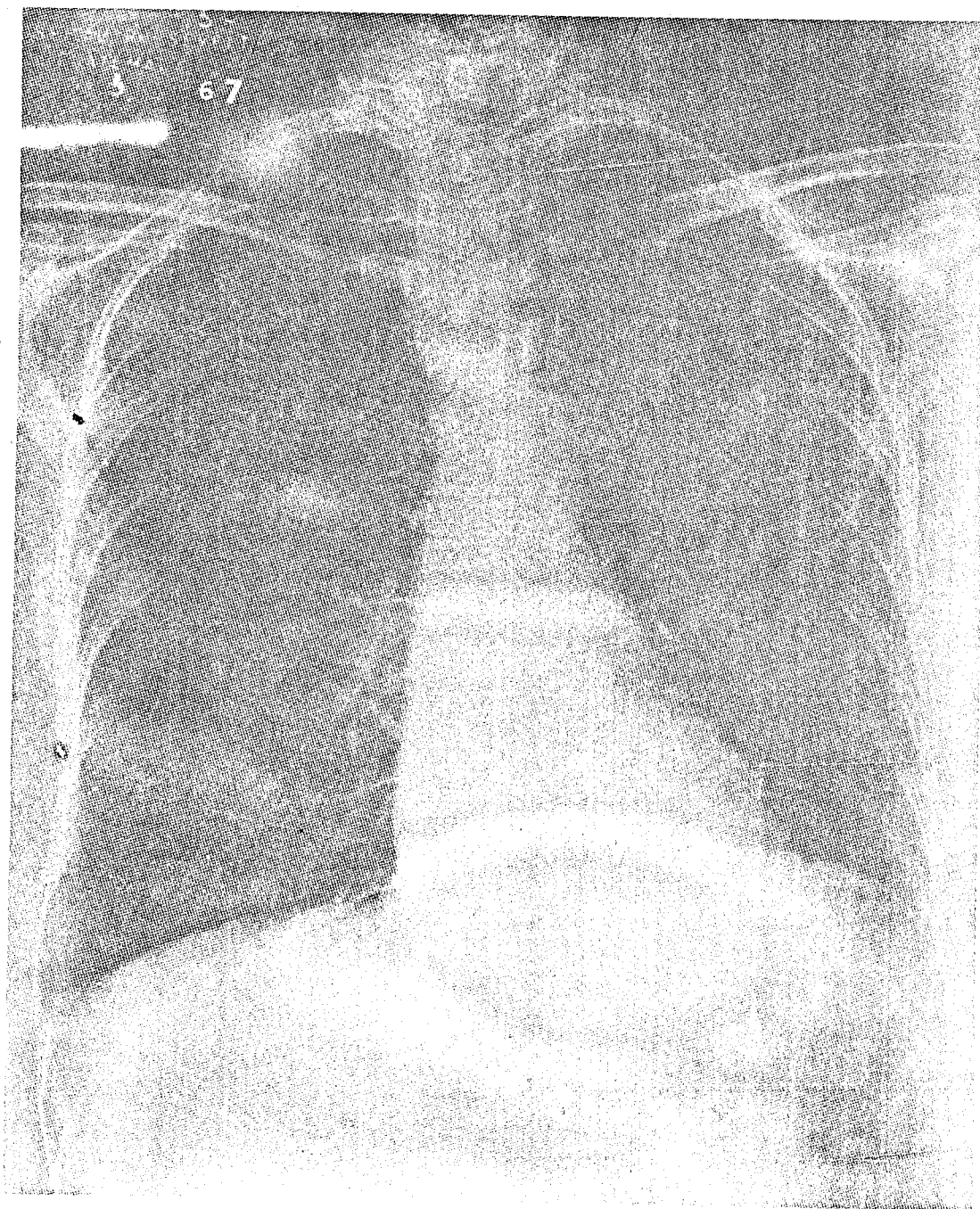


Foto No. 8

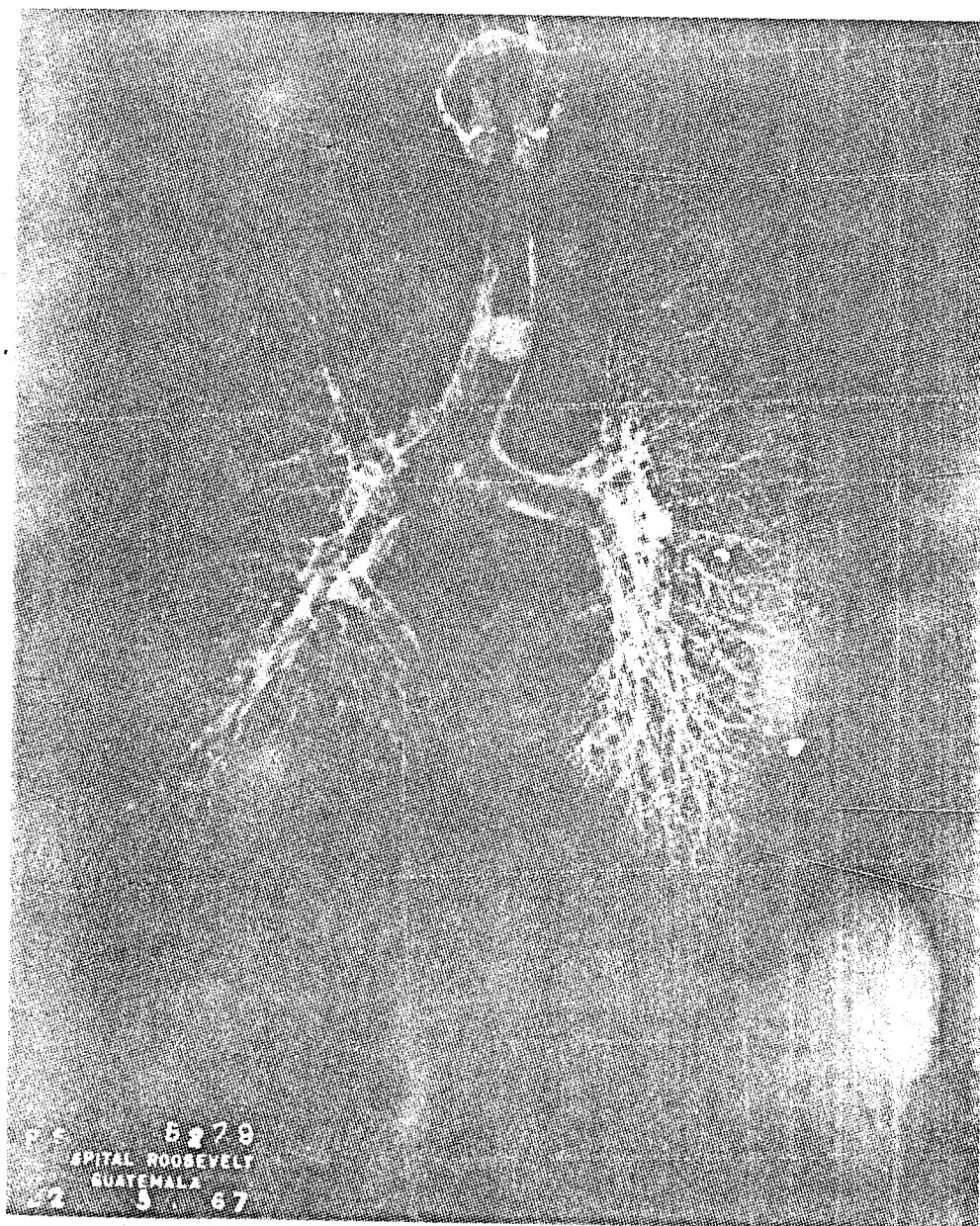


Foto No. 9

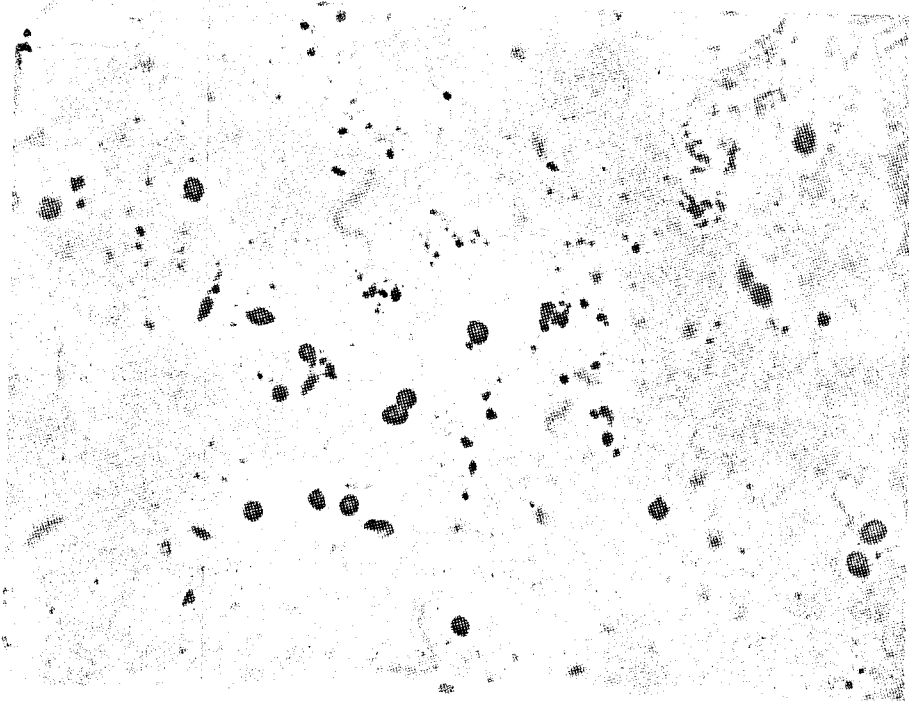


Foto No. 10

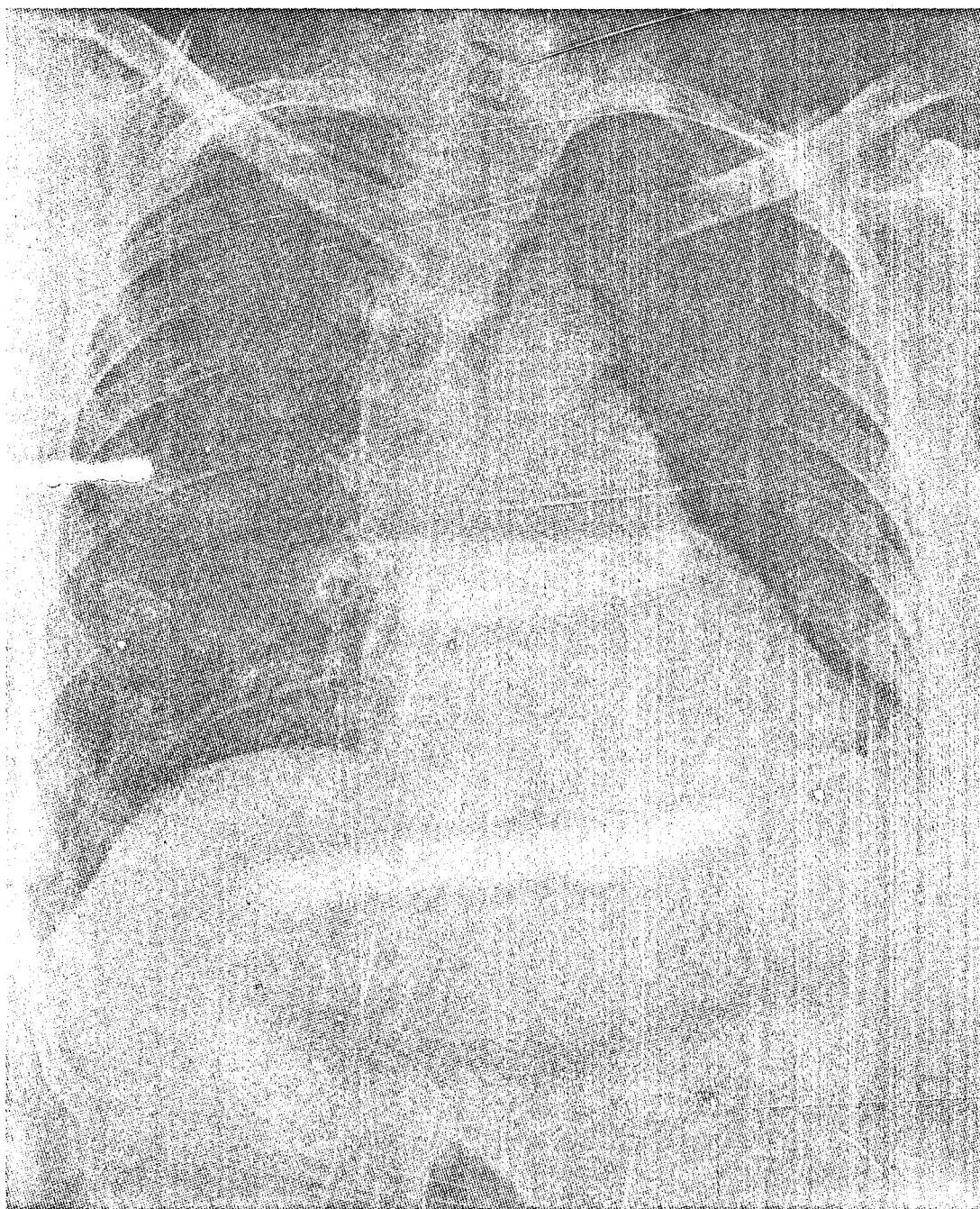
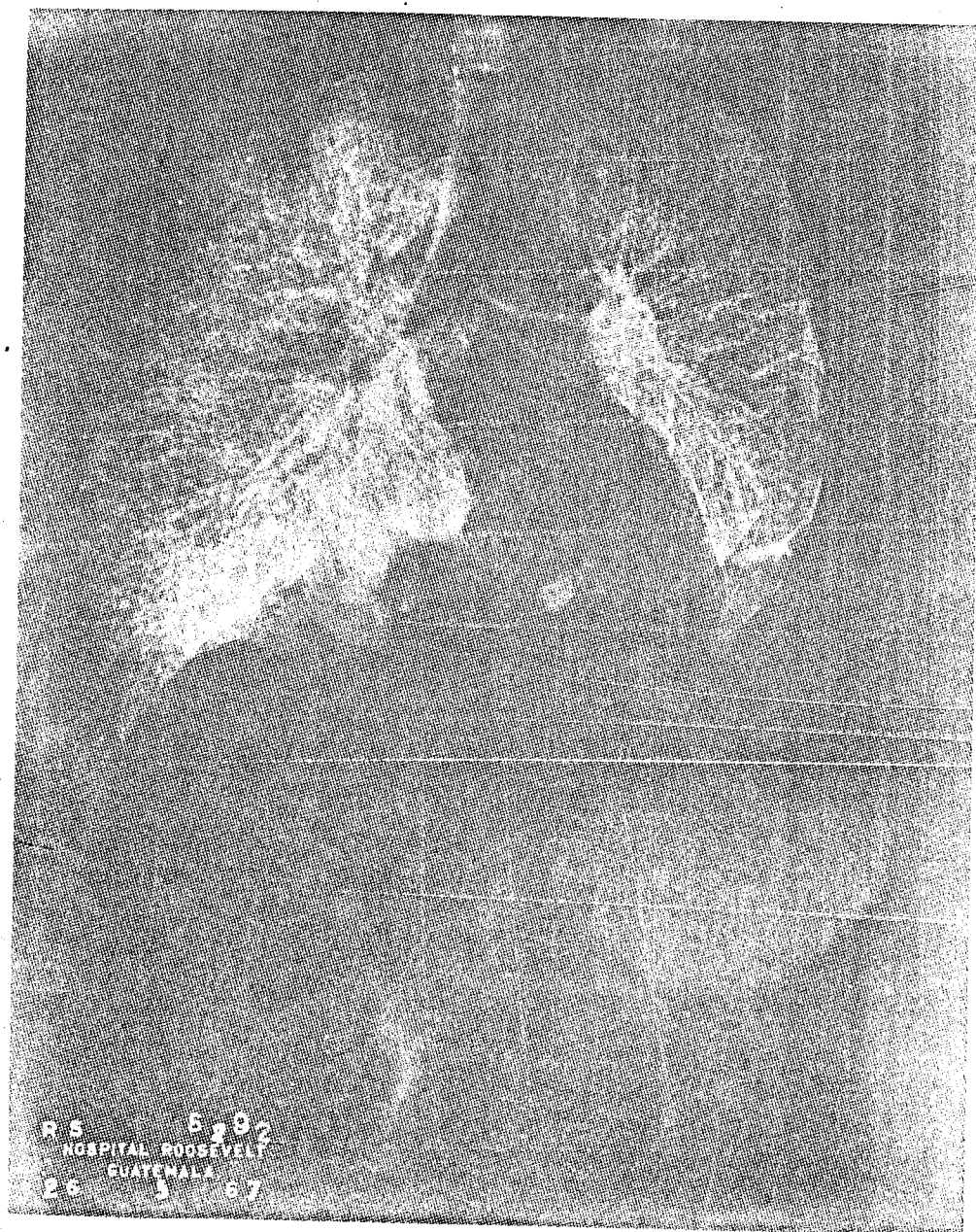
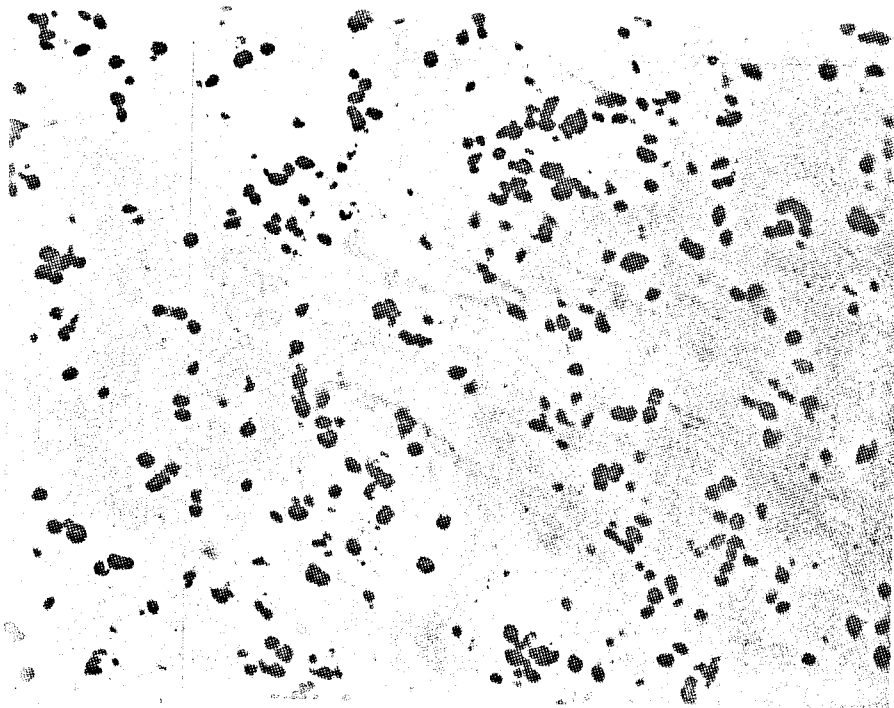


Foto No. 11



R S 5292
HOSPITAL ROOSEVELT
GUAYMALA
26 5 67

Foto No. 12



sa dolorosa, acompañándose de náusea y dolor abdominal severo. Seis años atrás se le practicó histerectomía presentando posteriormente herniación a nivel de la cicatriz corregida quirúrgicamente en tres oportunidades. La paciente ingresó intranquila, sudorosa, hipotérmica con taquicardia, presión arterial 0-0.

Examen Radiológico: Número radiológico 5178/67. El corazón está prominente en su ventrículo izquierdo, asociado a una arteria aorta prominente, tortuosa y densa. La ventilación pulmonar es normal. Impresión: cardioangioesclerosis. Foto 13

Se le aplicó oxígeno y líquido intravenosos, masaje cardíaco externo y respiración artificial, no respondió. Al examen postmortem se encontró:

1. a) Hernia incarcerada,
b) infarto hemorrágico del fleón medio,
2. a) Edema agudo del pulmón,
b) enfisema pulmonar buloso
c) esplenitis aguda.
3. a) Ateroesclerosis aórtica grado IV -V,
b) Ooforectomía y salpingectomía bilateral,
c) bocio adenomatoso
d) atrofia cerebral moderada.
e) histoplasmosis nodular calcificada del pulmón. Foto 14 y 15

Caso No. 6

Autopsia A-67-5341, Registro Médico 132464. Paciente de 72 años de edad, agricultor, originario de San Miguel Dueñas, Sacatepequez, residente en esta

capital. Ingresó por dolor en hipogastrio de 15 días de evolución; posteriormente presentó afasia, dificultad progresiva para movilizar los miembros inferiores, particularmente el derecho hasta llegar a la hemiplejía. Al inicio de la enfermedad presentó cefalea intensa. Al examen físico se encontró: Temblor involuntario, ausencia de coordinación de los miembros superiores, imposibilidad de movilizar las extremidades del lado derecho hiperreflexia osteo-tendinosa, clonus, Babinsky positivo en miembro inferior izquierdo. Al séptimo día de su ingreso respondía a las preguntas, persistía la hemiparesia derecha y presentó evacuaciones diarreicas sin sangre ni moco.

Examen radiológico: Número Radiológico 3727/67. Hay buena ventilación bilateral y simétrica; ambos hemidiafragmas están a altura normal y tienen buena configuración. No hay signos de lesión pulmonar ni pleural. El corazón y grandes vasos son normales. El esqueleto visualizado es normal. Impresión: normal. Foto 16

Al decimotercer día de su ingreso se le aspiraron flemas, poco después presentó paro respiratorio que no respondió a masaje externo. Al examen postmortem se encontró:

1. a) Infarto cerebral izquierdo,
b) infarto hemorrágico y edema agudo del pulmón
2. a) Nefroesclerosis arterial y arteriolar,
b) enfermedad aterosclerótica del corazón
3. a) esplenitis aguda.
b) Histoplasmosis nodular calcificada (anglionar) Foto 17 y 18

Foto No. 13

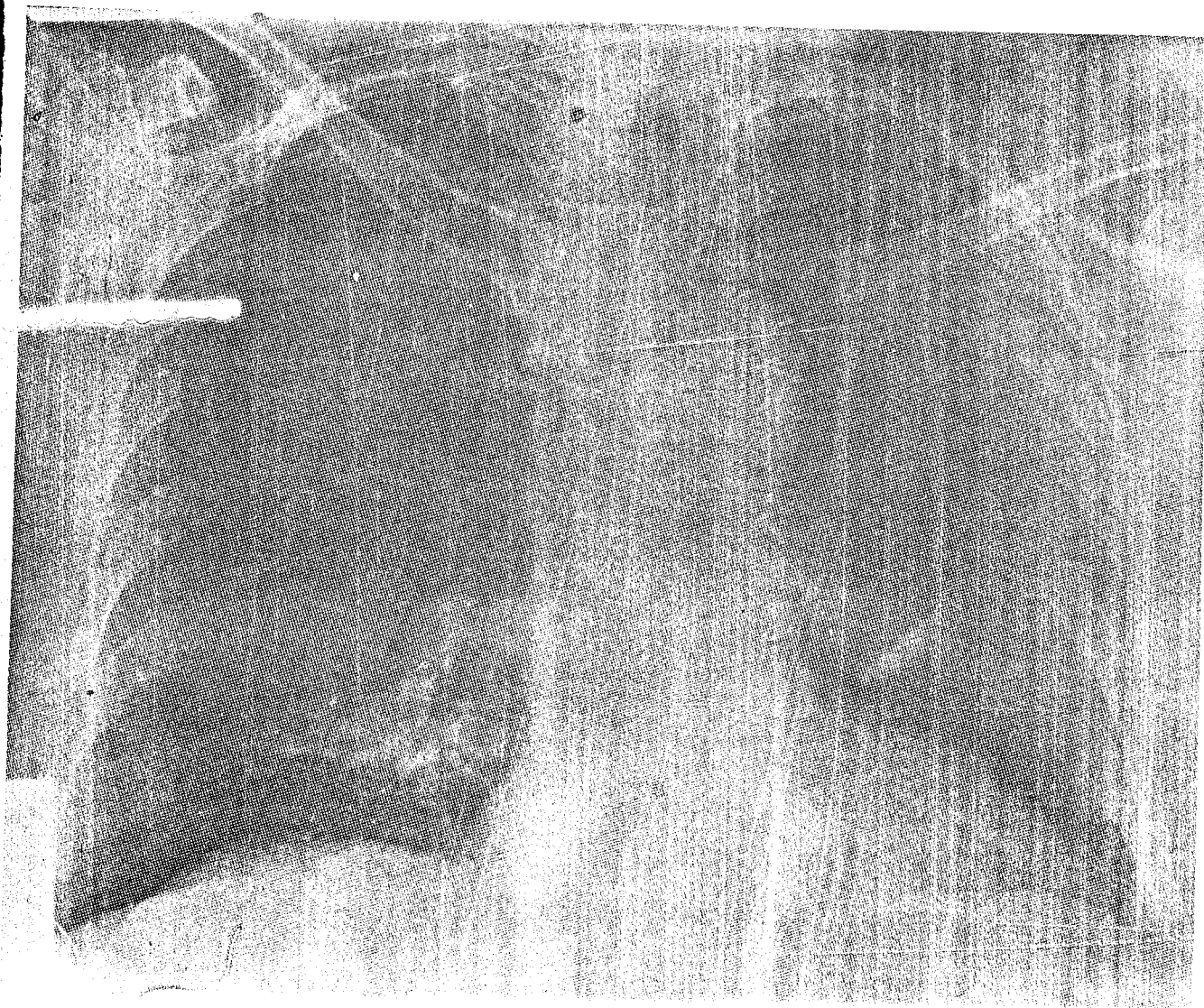
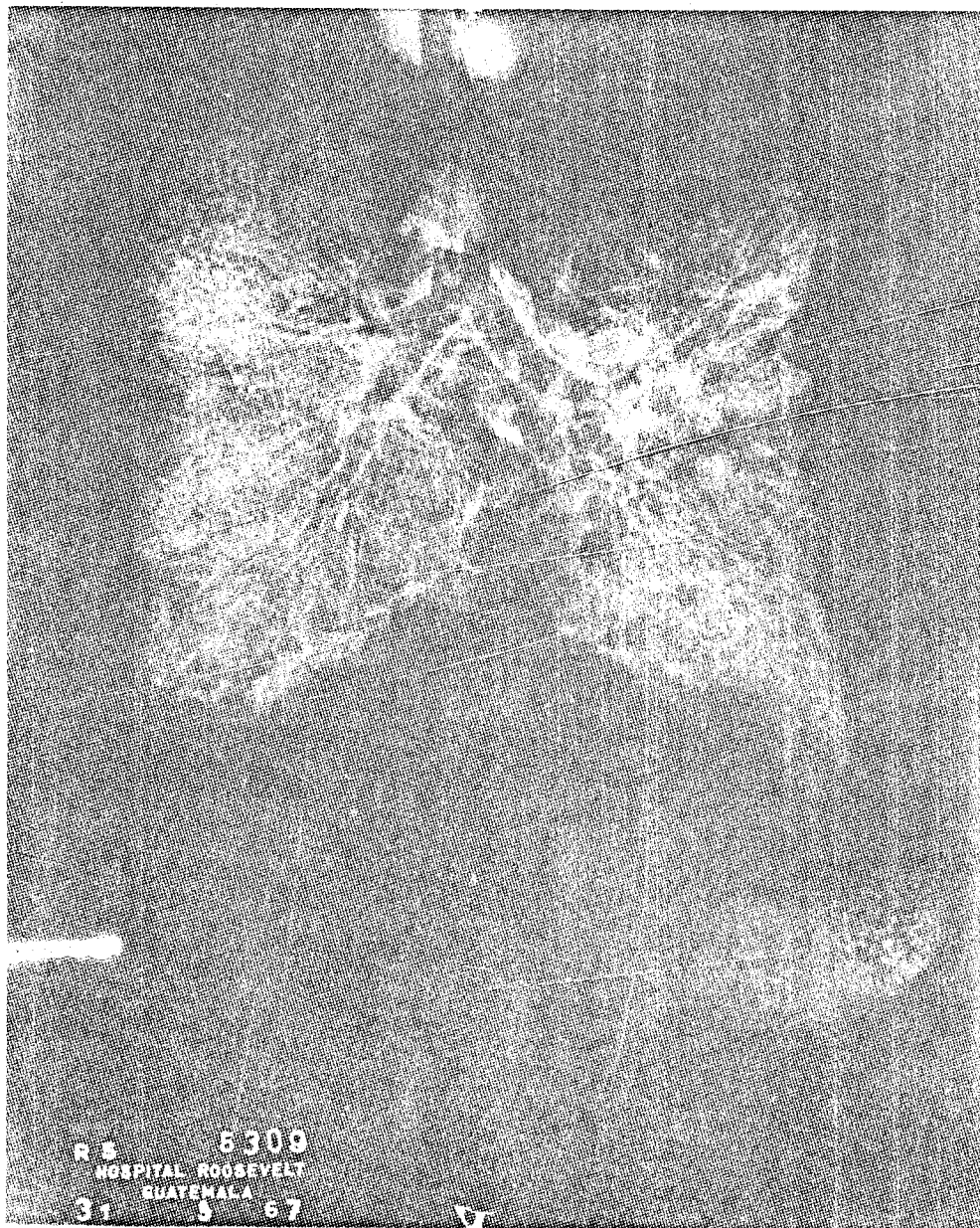


Foto No. 14



R.S. 6309
HOSPITAL ROOSEVELT
GUATEMALA
31 5 67

Foto No. 15

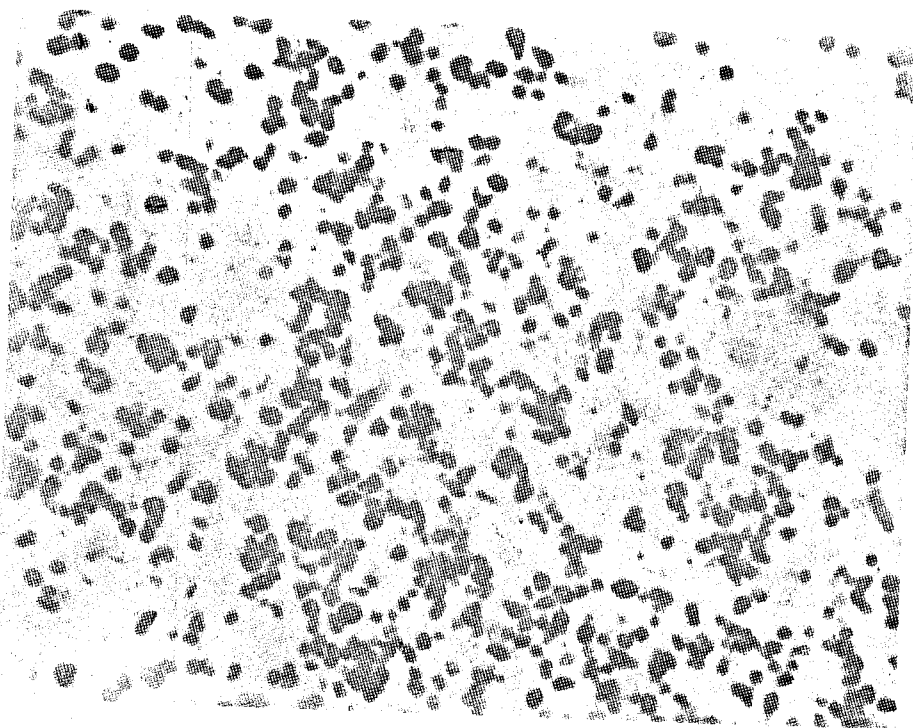


Foto No. 16

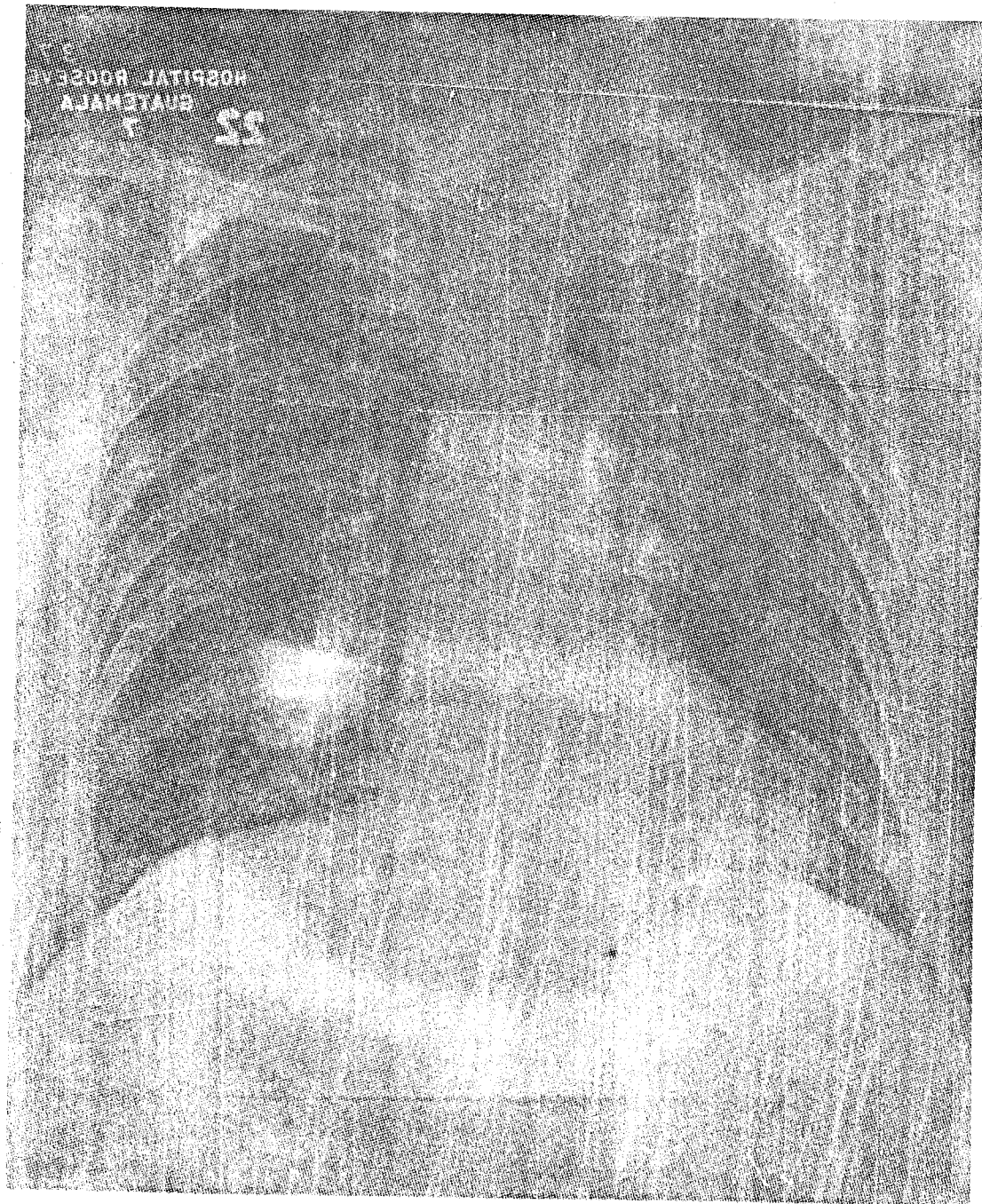


Foto No. 17

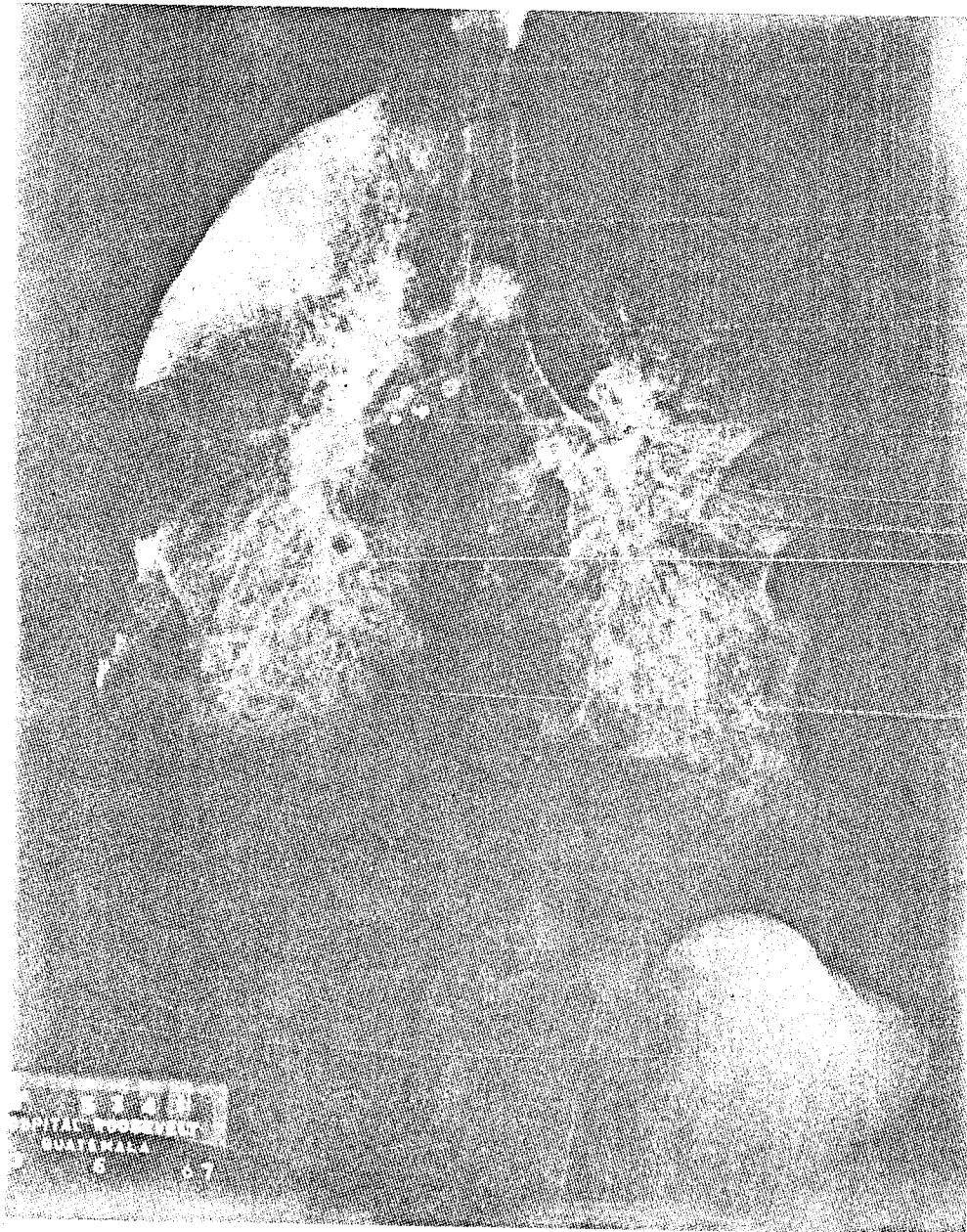
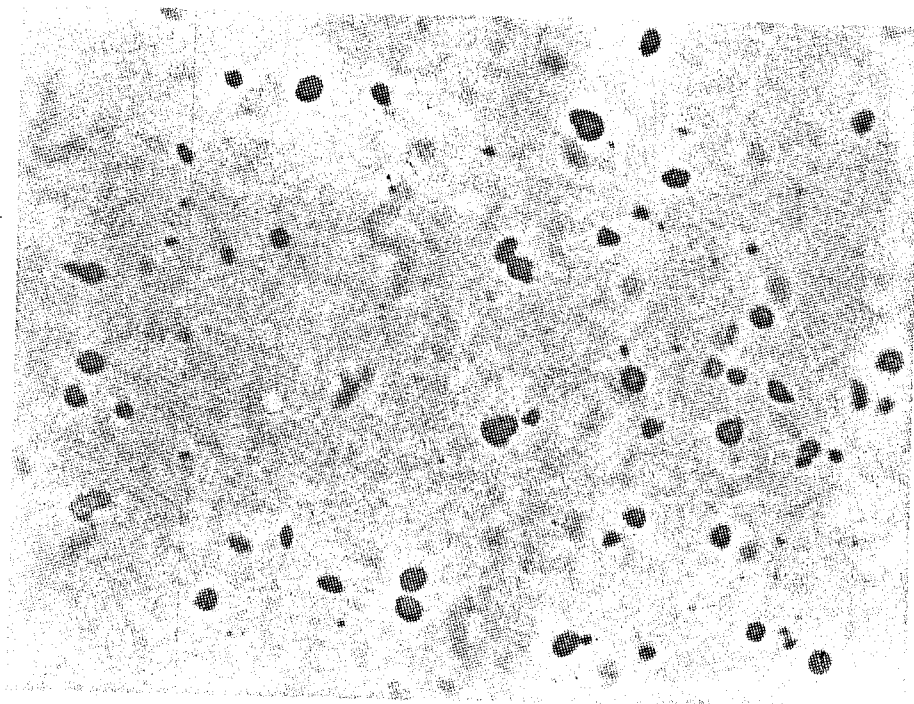


Foto No. 18



Caso No. 7

Autopsia A-67-5380, Registro Médico 239023. Paciente de 33 años de edad, sexo masculino, agricultor, originario y residente de Santa Rosa. Ingresó por dificultad para la marcha por lesión infectada en el pie derecho. Se hizo estudio radiológico.

Examen Radiológico: 6167/67, hay infiltrado de tipo bronconeumónico denso, con tendencia a concluir en nódulos grandes, difusos y bilaterales. No se ven signos de lesiones pleurales, cardiovasculares ni óseos. El cuadro bronconeumónico muestra áreas de consolidación pulmonar con hipoventilación marcada. Impresión: Bronconeumonía severa. Foto 19

Se inició tratamiento con antibióticos, sin embargo persistió en graves condiciones con temperatura de 40°C y falleció 31 horas después de su ingreso. Al examen postmortem se encontró:

1. a) herida plantar del pie derecho con celulitis de la pierna derecha,
b) bronconeumonía bilateral confluyente con formación de abscesos,
c) septicemia (clínico-patológico),
2. e) histoplasmosis nodular calcificada del pulmón
a) esplenitis aguda,
d) ascaridiasis de la apéndice. Foto 20 y 21

Caso No. 8

Autopsia A-67-5417, Registro Médico 55660. Paciente de 30 años de edad, sexo femenino, oficios domésticos, originaria y residente en esta capital. Ingresó a este hospital por embarazo de 37 semanas de evolución complica-

do con náusea y vómitos. Ocho días antes de su ingreso presentó edema de los miembros inferiores, 5 días antes presentó cefalea persistente y el día de su ingreso náusea y vómitos en proyectil. Paciente multípara, gesta 7, parto 6, abortos 0; 4 hijos vivos, dos hijos prematuros fallecidos. Había presentado síntomas de preeclampsia en dos embarazos anteriores. Se inició tratamiento con sedantes e hipotensores, pero la presión arterial continuó elevada. Al segundo día de su ingreso inició trabajo de parto y bajo anestesia general se atendió parto eutócico simple, nació una niña peso 4.13 libras en buenas condiciones, no hubo hemorragia severa en el alumbramiento. Una hora después, súbitamente, la paciente presentó paro cardio-respiratorio que no respondió al tratamiento. El examen postmortem reveló:

1. a) puerperio inmediato,
 - b) hipertensión arterial (clínico-patológico),
 - c) hemorragia a nivel de los núcleos basales derechos abierta en el ventrículo lateral del mismo lado e inundación del tercer ventrículo y acueducto de Silvio.
 - d) hemorragia subaracnoidéa frontotemporal derecha
 - e) glomerulonefritis membranosa severa,
 - f) Atelectasia pulmonar focal.
2. a) esplenitis aguda,
 - b) pielonefritis cicatrizada
 - d) histoplasmosis miliar calcificada del pulmón y ganglio
 - e) teniasis intestinal. Foto 22 y 23

Foto No. 19



Foto No. 20



Foto No. 21

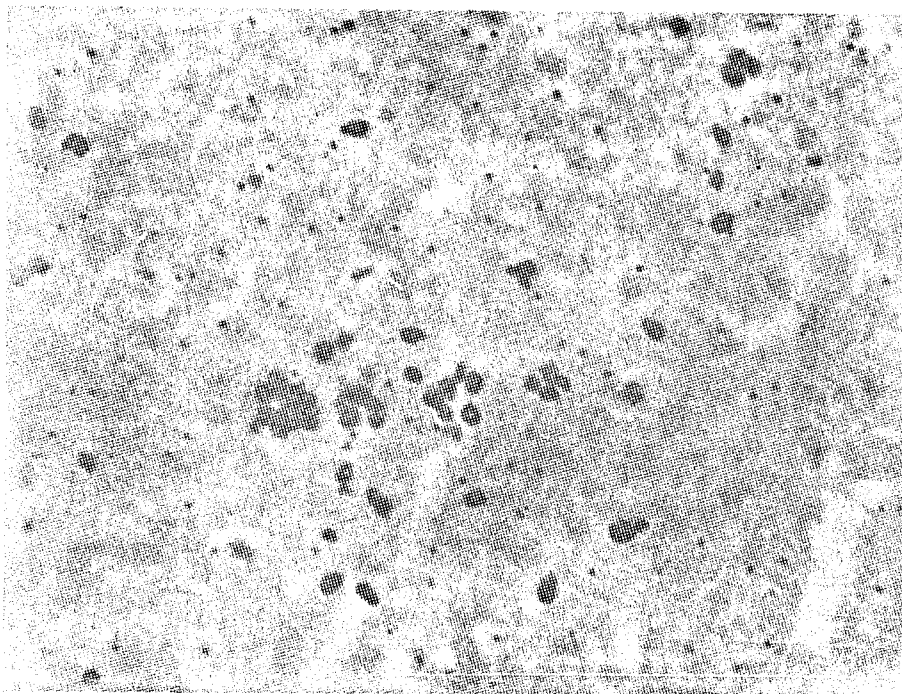
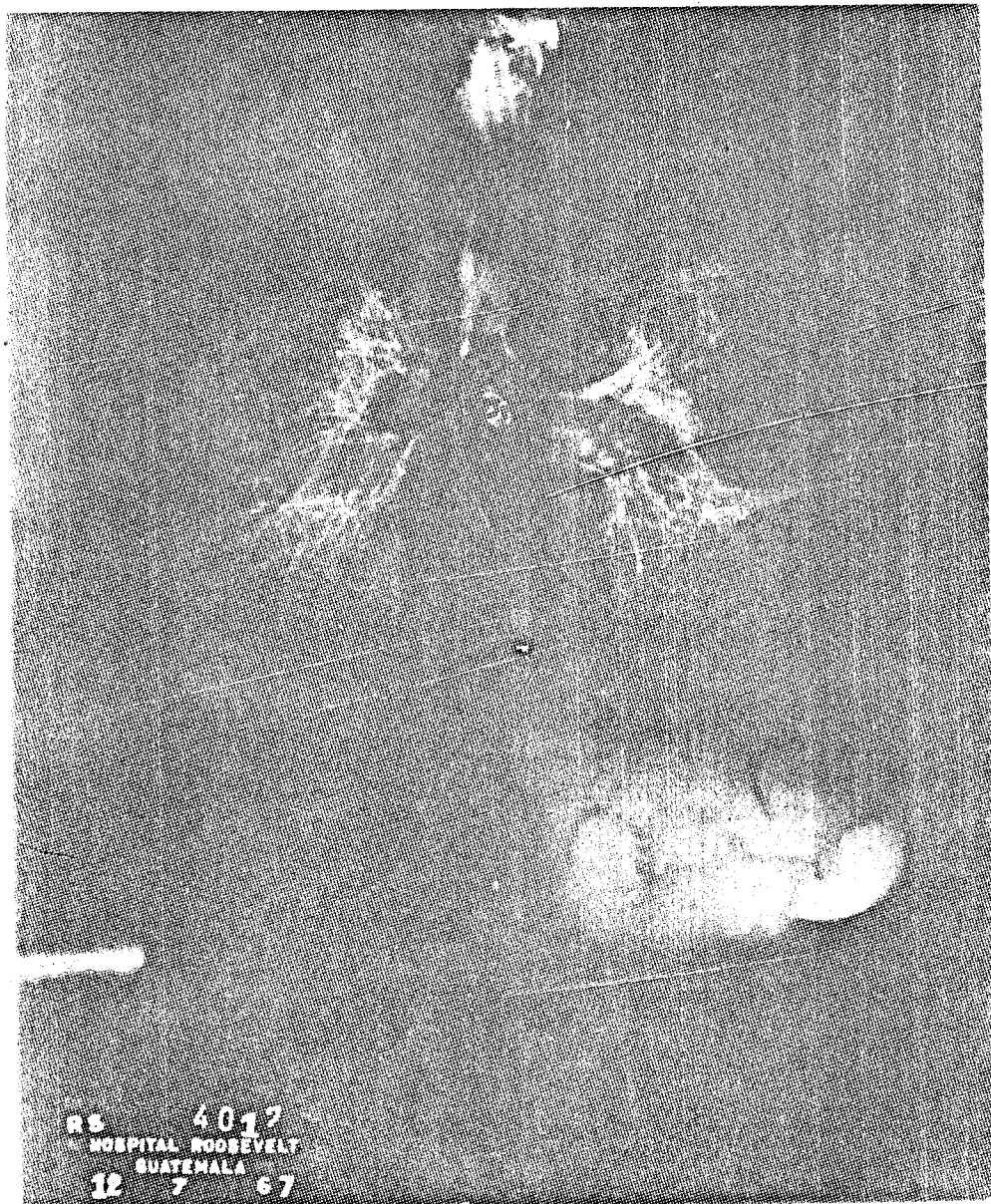
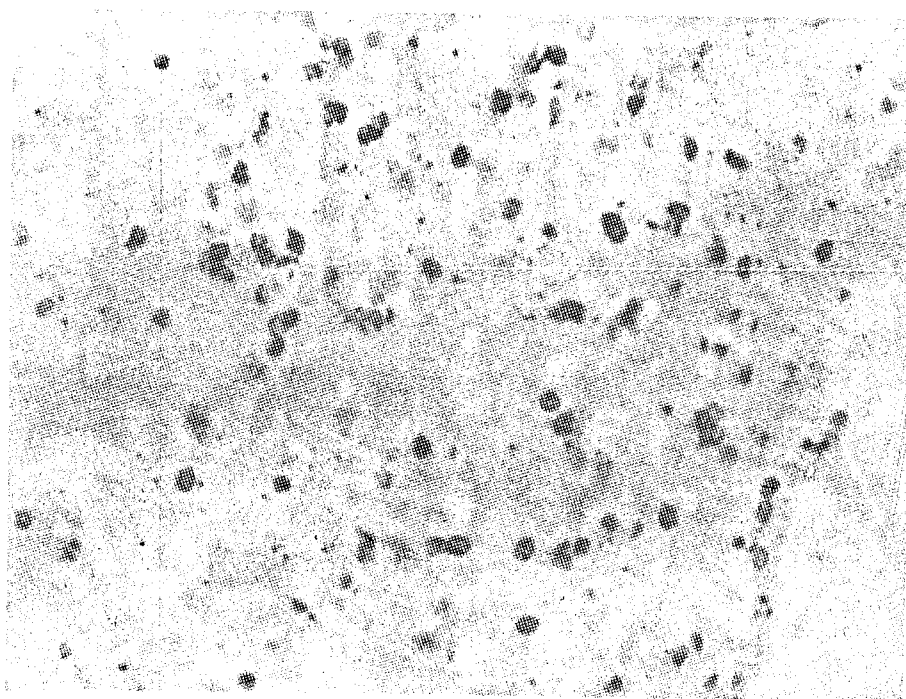


Foto No. 22



RS 4017
HOSPITAL ROOSEVELT
GUATEMALA
12 7 67

Foto No. 23



Caso No. 9

Autopsia A-67-5425, Registro Médico 240358. Paciente de 62 años de edad, sexo femenino, originaria de Quezaltenango y residente en esta capital. Ingresó por edema de miembros inferiores que fué progresando al abdomen y resto del cuerpo, fumadora de una cajetilla de cigarrillos diarios desde su juventud.

Gestas 7, partos 5, abortos 2, última regla a los 40 años. Se hizo presión venosada 23 centímetros de agua y frecuencia cardíaca aumentada, por lo que se procedió a administrarle digitálicos.

Examen radiológico: Número radiológico 6853. Hay derrame pleural bilateral, infiltración perivascular e intersticial severa bilateral, ingurgitación marcada de vasos pulmonares. No se puede evaluar el tamaño del corazón por las densidades vecinas. Hay edema marcado del tejido celular subcutáneo y tejidos blandos del tórax. Impresión: edema agudo pulmonar. Anasarca. Foto 24

Al sexto día de su ingreso se intensificó la disnea y presentó paro cardiorrespiratorio. El examen postmortem reveló:

1. a) desnutrición crónica del adulto
- b) bronconeumonía bilateral confluyente
- c) bronquiectasias supuradas bilaterales.
2. a) uretritis aguda,
- b) pielonefritis aguda y crónica,
- c) anasarca
- d) histoplasmosis nodular calcificada pulmonar. Foto 25 y 26

Caso No. 10

A-67-5428, Registro Médico 235993. Paciente de 60 años, sexo femenino, oficios domésticos, residente y originaria de Nueva Santa Rosa. Hace 6 años notó pequeño nódulo en la cara anterior del cuello que le fué creciendo hasta alcanzar más de 15 cm. de diámetro; además presentó temblor de las mano y palpitations precordiales frecuentes. Desde hace un año presentó prurito en la pierna derecha, la cual se edematizó y ulceró con abundante secreción serosa. Entre los antecedentes se menciona 6 embarazos, 5 partos y 1 aborto. Paludismo a la edad de 50 años, parasitismo intestinal, expulsión espontánea de ascaris por la boca.

Examen Radiológico: Número radiológico 5240/67. Se observa una masa densa homogénea, localizada en el mediastino anterosuperior, que desplaza la tráquea hacia la izquierda. El resto de las estructuras torácicas visualizadas son normales. Impresión bocio con prolongación retro-esternal.

Evolución: Se le practicó tiroidectomía subtotal, dos horas después fue necesario hacer esternotomía media por hemorragia post-tiroidectomía. La paciente quedó en condiciones delicadas, fué necesario practicarle traqueotomía y digitalizarla. La paciente permaneció intranquila, febril y falleció 4 días después. El examen postmortem demostró:

1. a) Mediastinitis aguda, purulenta
- b) Pericarditis aguda purulenta
- c) Atelectasia basal bilateral
- d) Bocio adenomatoso

Foto No. 24

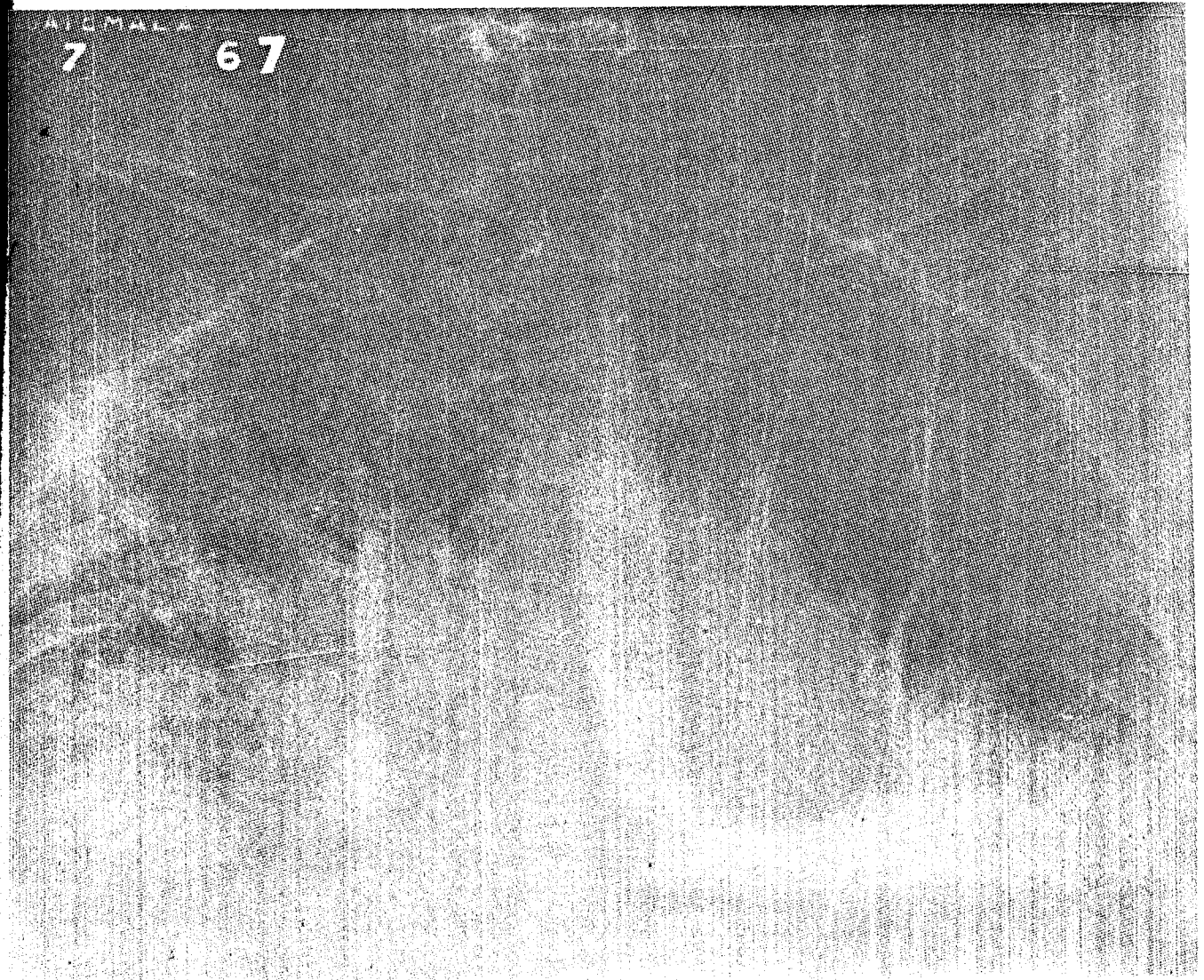


Foto No. 25



Foto No. 26

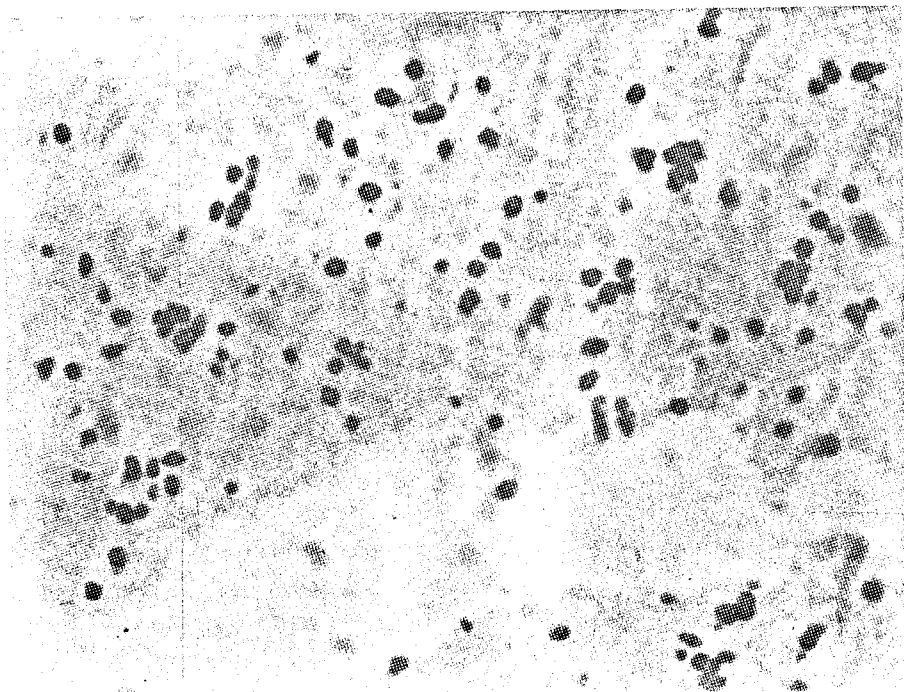


Foto No. 27

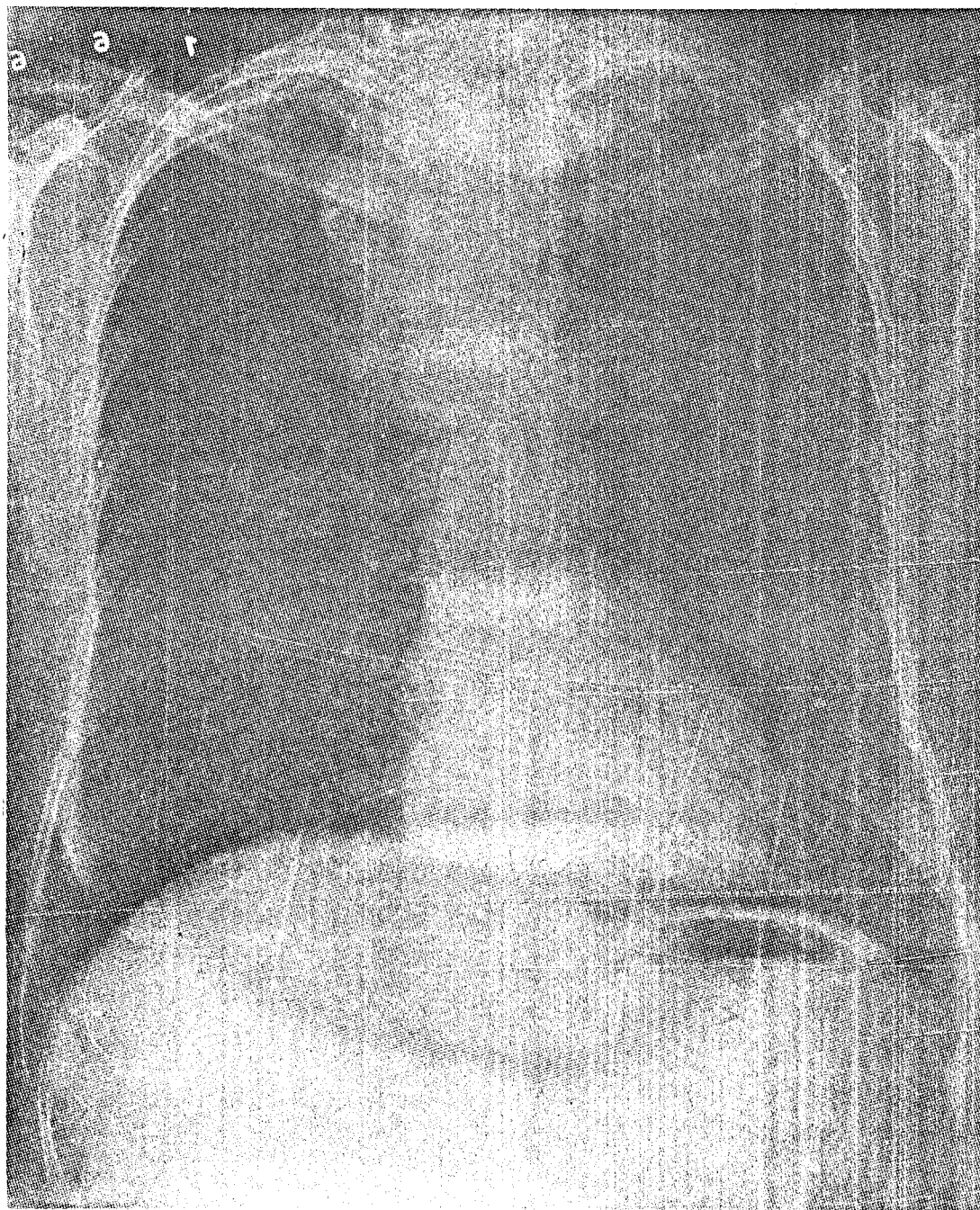


Foto No. 28

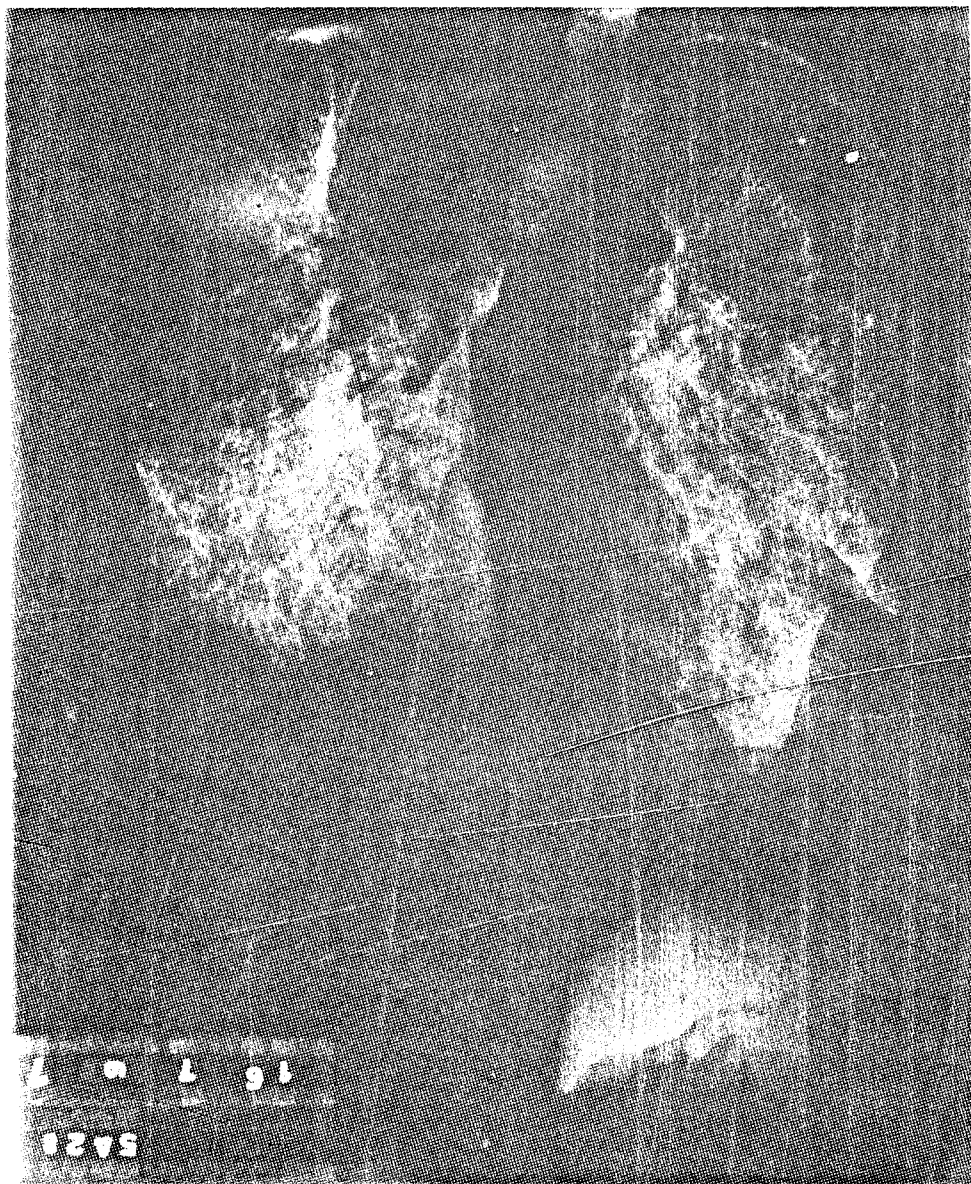
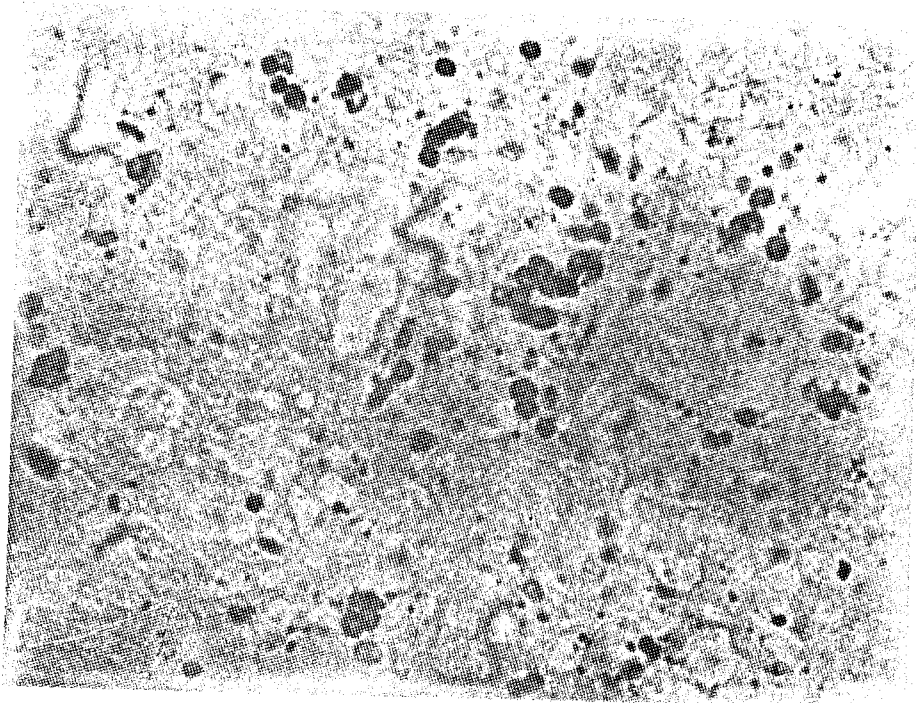


Foto No. 29



- e) Operación reciente: tiroidectomía subtotal
- 2. d) Histoplasmosis pulmonar, nodular, calcificada
 - a) traqueostomía
 - b) cistocele
 - c) degeneración hidrópica tubular del riñón.

RESULTADOS

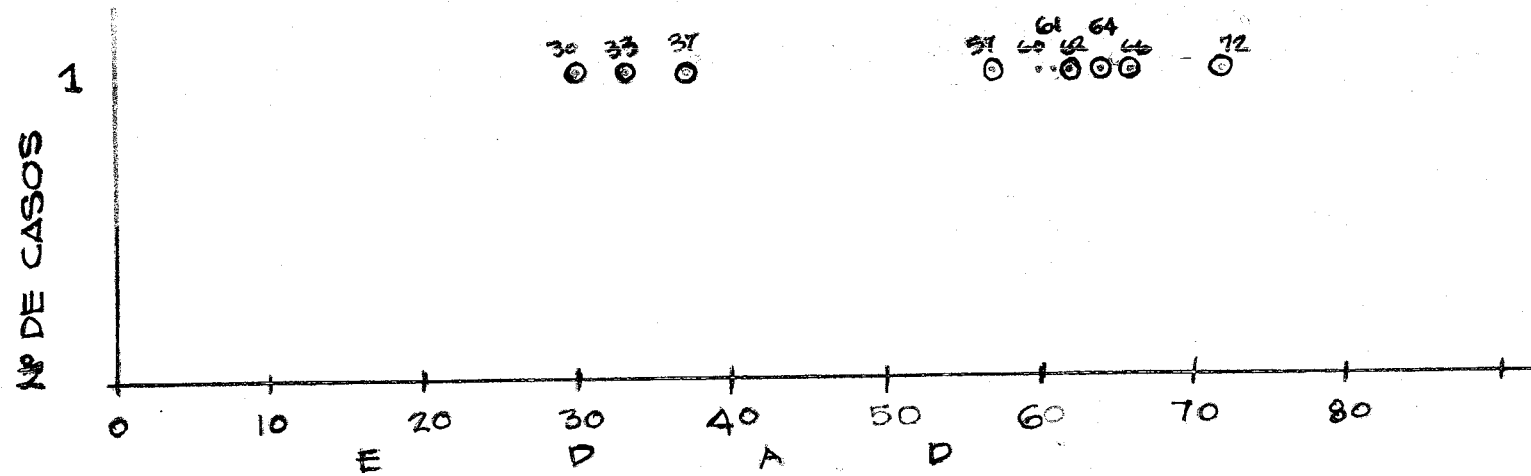
Se hizo el estudio postmortem de 60 pacientes escogidos al azar, que fallecieron en los servicios de Medicina, Cirugía y Pediatría del Hospital Roosevelt, de Mayo a Septiembre de 1967.

El grupo estudiado estaba compuesto por 34 adultos y 26 niños.

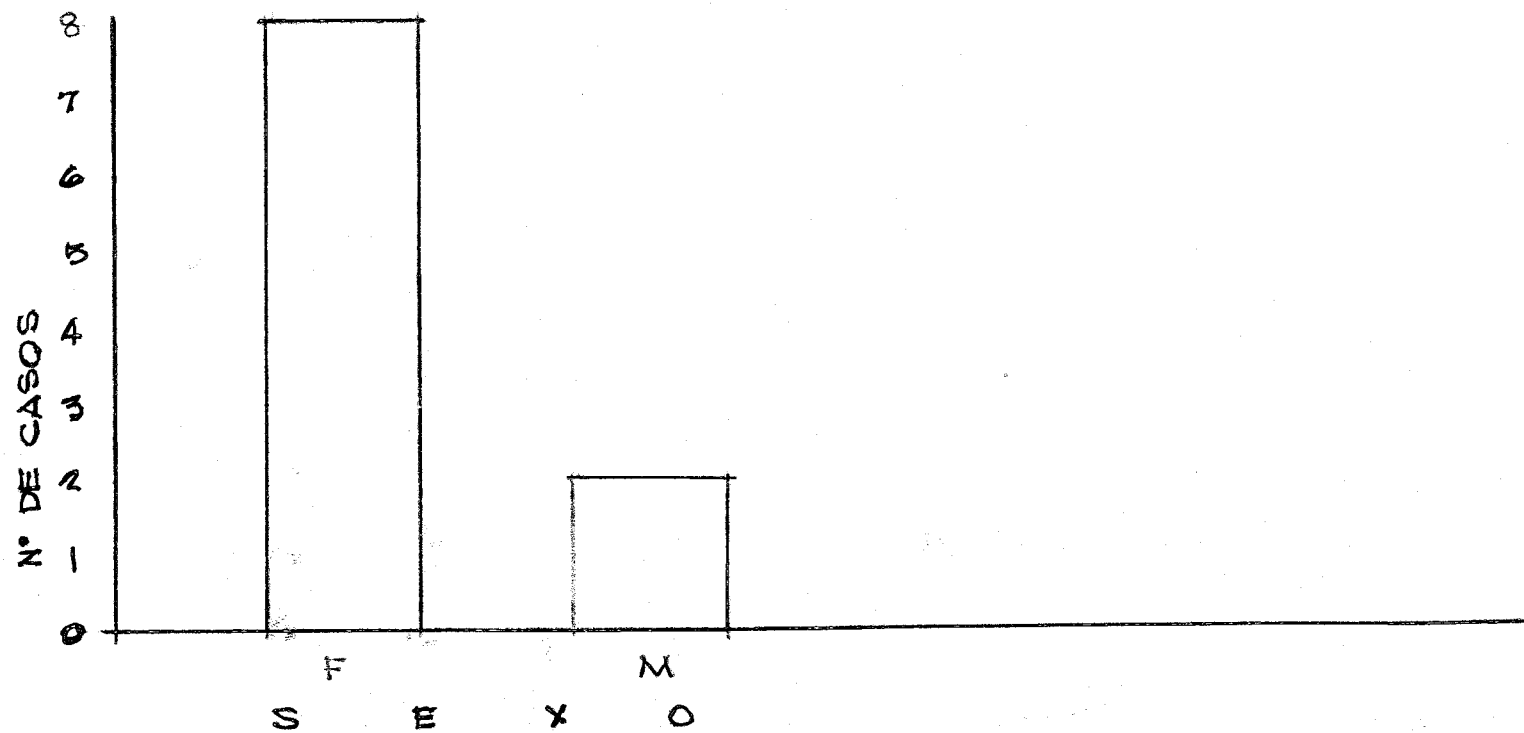
En la gráfica I, se observa la distribución de los casos adultos por edad y sexo. Los pacientes estudiados estaban comprendidos entre 13 y 80 años de edad, 20 de sexo masculino y 14 de sexo femenino.

Por examen radiológico postmortem se demostró la presencia de nódulos calcificados en pulmones y ganglios traqueobronquiales, en 21 pacientes, con edades comprendidas entre 19 y 80 años (cuadro No. 4). En el grupo de pacientes con nódulos calcificados, en 10 casos se demostró histopatológicamente la presencia de *Histoplasma capsulatum* en dichos nódulos. Los pacientes con nódulos calcificados positivos para *Histoplasma capsulatum*, estaban comprendidos entre 30 y 72 años (gráfica II). El número de nódulos encontrados en los casos positivos, varió entre 2 y 15 nódulos, con un promedio de 8 nódulos por cada caso. Seis casos positivos mostraron nódulos calcificados en el parénquima pulmonar y en los ganglios traqueobronquiales; 2 casos solamente en el pulmón. Los pacientes con nódulos calcificados positivos para *Histoplasma capsulatum* tuvieron un número promedio de nódulos calcificados, mayor que el número promedio de los pacientes con nódulos calcificados negativos.

Macroscópicamente los nódulos midieron de 3 milímetros de 1.2 centímetros de diámetro, de superficie redondeada, a veces multinodulares, de con-



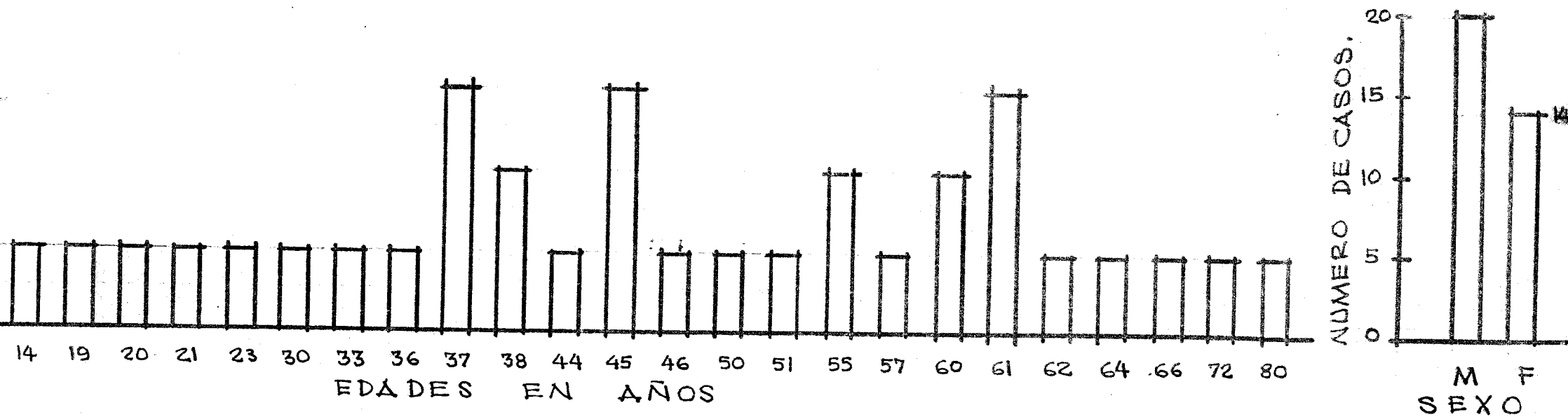
CUADRO DE CASOS POR EDAD.



CUADRO DISTRIBUCIÓN DE CASOS POR SEXO.

DISTRIBUCION POR EDAD, SEXO, ORIGEN, NUMERO, ETIOLOGIA Y LOCALIZACION, DE LOS
CASOS CON NODULOS CALCIFICADOS

Edad	Sexo	Origen	No. de Nódulos	No. Casos Positivos	Ganglios	Pulmón
80	M	Jamaica	4	-	-	-
72	M	Sacatepéquez	12	+	x	D
66	M	Escuintla	3	+	x	-
64	F	Guatemala	15	+	x	D
62	F	Quezaltenango	9	+	x	D
61	F	Izabal	10	+	x	-
61	F	Guatemala	3	-	-	-
60	F	Santa Rosa	5	+	-	DI
60	M	Guatemala	5	-	-	-
57	F	Baja Verapaz	9	+	x	I
51	F	Sacatepéquez	5	-	-	-
45	F	Jutiapa	9	-	-	-
45	M	Guatemala	5	-	-	-
45	M	Costa Rica	1	-	-	-
38	M	Chiquimula	1	-	-	-
37	M	Guatemala	15	-	-	-
37	F	Escuintla	10	+	x	DI
33	M	Santa Rosa	2	+	-	DI
30	F	Guatemala	4	+	x	D
23	F	Jutiapa	5	-	-	-
19	M	Jutiapa	5	-	-	-



DISTRIBUCIÓN DE EDADES EN CASOS ESTUDIADOS.

sistencia pétrea. En todos los casos positivos las lesiones pulmonares fueron múltiples, no demostrando ninguna predilección topográfica. Abundantes nódulos estaban localizados subpleuralmente. Seis de los casos presentaron lesiones nodulares en los lóbulos inferiores, cinco en los lóbulos superiores y nueve casos con lesiones localizadas en varios lóbulos. En 8 casos estaban afectados los ganglios traqueobrónquicos.

Microscópicamente los nódulos se encontraron rodeados de fibrosis, con linfocitos y células epitelioides en las regiones periféricas. La cápsula, de espesor variable, presentó frecuentemente concreciones calcareas; no se logró establecer ninguna característica morfológica que permitiera diferenciar las lesiones calcificadas producidas por *Histoplasma*, de los otros nódulos calcificados no micóticos, excepto por la presencia de los hongos. El diagnóstico se basó en la identificación morfológica de los organismos característicos. No se intentaron cultivos, porque otros autores habían obtenido resultados negativos (189). El *Histoplasma capsulatum* en fase levaduriforme se encontró en gran número en los nódulos calcificados, usualmente en el centro caseoso, presentando las características morfológicas típicas, con poca variación en cuanto a tamaño y forma. En ocasiones se pudo comprobar que los organismos se encontraban agrupados en racimos (foto), posiblemente como resultado de la destrucción de los histiocitos que los contenían.

La correlación clínico-patológica mostró que en todos los pacientes estudiados, el curso de la enfermedad no presentó complicaciones y las manifestaciones fueron de muy leve intensidad, habiendo pasado inadvertidos clínicamente.



En la gráfica III se muestra la distribución por edad y sexo de los niños estudiados. En ninguno de los niños estudiados se pudo determinar la existencia de nódulos calcificados. En la gráfica IV se muestra la patología que reveló el estudio post-mortem de la muestra infantil, la causa de muerte más frecuente fué la bronconeumonía asociada a desnutrición. Se encontraron dos casos de tuberculosis pulmonar y dos casos de neumonía a células gigantes. El origen de los pacientes, fué preponderantemente de la capital, observándose que en dicha muestra, hay gran número de pacientes con desnutrición infantil, similar a lo que se ha observado en las colectividades indígenas alejadas de la civilización (192).

N I Ñ O S

ENFERMEDADES PULMONARES EN NIÑOS

BRONCONEUMONIA

22

NEUMONIA

2

TUBERCULOSIS

2

ENFERMEDADES ASOCIADAS EN NIÑOS

DESNUTRICION INFANTIL SPI

16

I

I

MARASMO

3

I

I

NO CLASIFICABLE

3

LUGAR DE ORIGEN

GUATEMALA

14

SANTA ROSA

6

ESCUINTLA

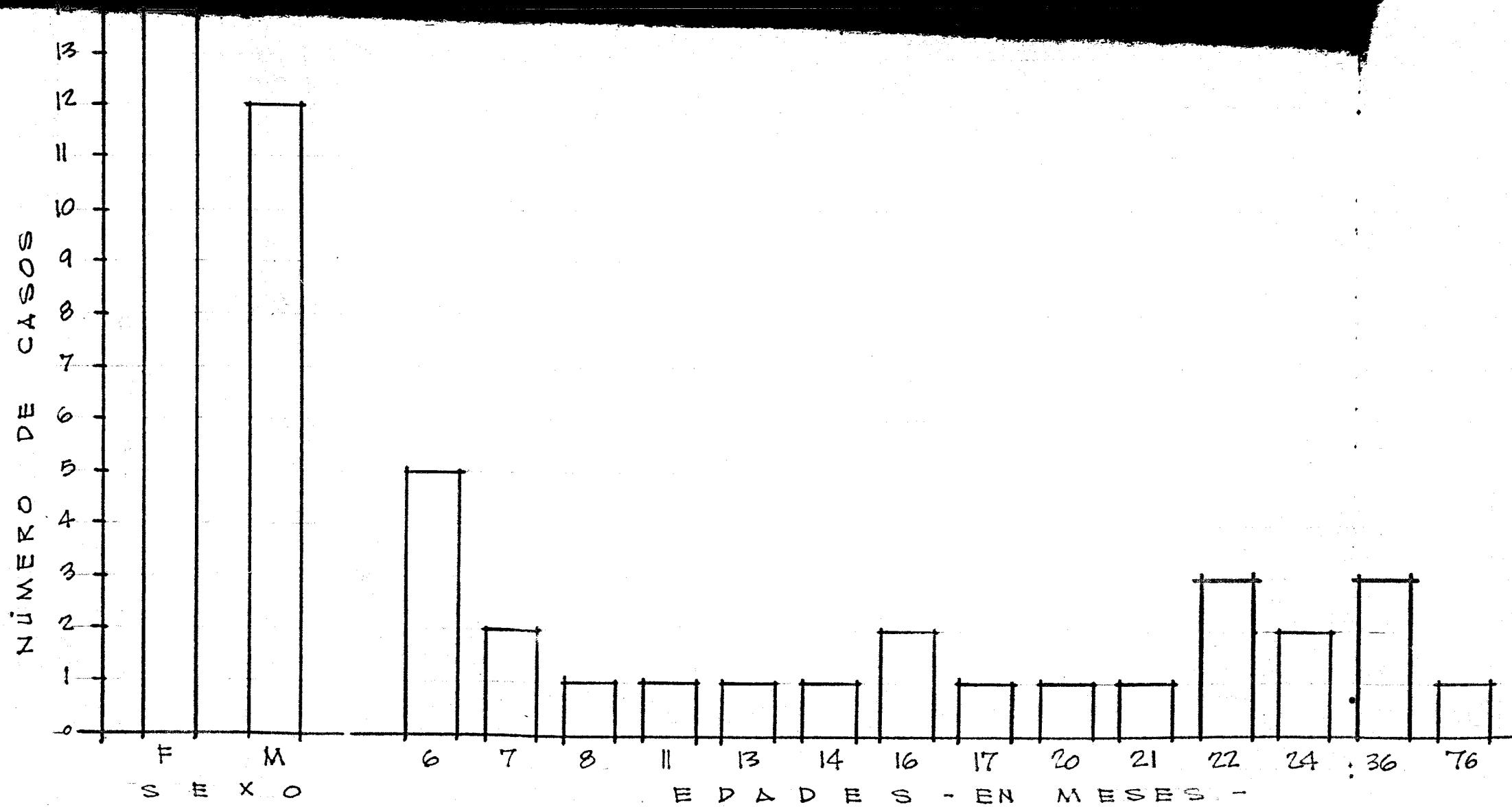
3

ALTA VERAPAZ

1

SACATEPEQUEZ

1



DISTRIBUCIÓN DE EDAD Y SEXO EN NIÑOS.

DISCUSION

Desde 1949, cuando se iniciaron los estudios sobre Histoplasmosis en Guatemala, se han acumulado evidencias de su existencia en ciertas regiones, Esta conclusión derivada de pruebas cutaneas y otros métodos presuntivos, carecía de una evidencia anatomo-patológica. El presente estudio completa el requisito de descubrir la presencia de lesiones pulmonares por Histoplasma Capsulatum. Los hallazgos de nódulos calcificados de Histoplasmosis en la presente serie, muestran una frecuencia menor a la encontrada en otros estudios, posiblemente debido al gran número de niños incluidos en la muestra. En otras areas endémicas en las que se han hecho estudios post-mortem en pacientes que fallecieron de otras enfermedades, se ha encontrado hasta un 50% a 60% de frecuencia de nódulos calcificados de Histoplasmosis, pero estos estudios se han llevado a cabo únicamente en adultos.

En esta comunicación, el número de adultos con nódulos calcificados con Histoplasma comprobado, fué de 10 en 21 casos, lo que da una frecuencia similar al porcentaje encontrado en las areas endémicas de otros países.

SUMARIO Y CONCLUSIONES

- 1o. Se llevó a cabo una revisión de la bibliografía guatemalteca y extranjera relacionada con la Histoplasmosis.
- 2o. El estudio radiológico e histopatológico postmortem, de 60 pacientes que fallecieron por otras enfermedades en el Hospital Roosevelt de Guatemala, reveló la presencia de nódulos calcificados que contenían organismos que morfológicamente eran similares al *Histoplasma capsulatum*,
- 3o. Las lesiones calcificadas de Histoplasmosis son morfológicamente similares a otras lesiones calcificadas del pulmón y los ganglios. La única forma de establecer su etiología, es por la demostración de los hongos con técnicas histopatológicas apropiadas. La técnica de tinción de Gomory es la más aconsejable para identificar el hongo.
- 4o. En el examen radiológico premortem de los casos estudiados no reveló las lesiones calcificadas del pulmón y los ganglios. El examen radiológico postmortem puso en evidencia gran número de calcificaciones inadvertidas, pero no permitió hacer un diagnóstico diferencial.
- 5o. La localización de las lesiones de Histoplasmosis en la serie estudiada, fué preponderantemente pulmonar. No se encontraron lesiones calcificadas del bazo.
- 6o. Se hizo una revisión de los factores ecológicos, basándose en los estudios de la Dirección General de Cartografía.

BIBLIOGRAFIA

1. Ajello, L., and Cheng, S.L.: Sexual reproduction histoplasma capsulatum. Mycologia, 59: 689 - 697, 1967
2. _____ Greenhall, A.M., and Moore, J.C.: Occurrence of histoplasma capsulatum on Island of Trinidad, B.W.I., J. Trop. Med., 11: 249 - 254, 1962
3. _____ and Runyom, L.C.: Infection in mice with single spores of histoplasma capsulatum. J. Bact., 66: 34 - 40, 1953
4. _____ and Zeidberg, L.D.: Isolation of histoplasma capsulatum and allescheria boydii from soil. Science, 113: 662 - 663, 1951
5. Anderson, W.A.D.: Pathology. 5th ed. C.V. Mosby, St. Louis, 1966. pp 306 - 308
6. Andrade, M.: Investigación de la coccidioidomicosis en la capital de Guatemala por medio de la intradermo reacción a la coccidioidina. Tesis. Guatemala, Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas, 1945. pp 15 - 30
7. Aronson, J.D., Saylor, R.M., and Parr, E.I.: Relationship of coccidioidomicosis to calcified pulmonary nodules. Arch. Path., 34: 31 - 43, 1942
8. Baer, R.L., and Sulzberger, M.B.: Griseofulvina. Antibiótico oral para el tratamiento de numerosas infecciones fúngicas de la piel, pelos y uñas. Traducido de Excerpta Médica, 13: 145 - 149, (marzo) 1959
9. Baker, R.D.: Histopathology of the mycoses. Washington, Army Institute of Pathology, February 1945. 64 p (Study Batch #9).
10. Baum, G.L.: Diagnosis of pulmonary histoplasmosis. Geriatrics, 20: 675 - 682, 1965
11. _____ ed.: Textbook of pulmonary disease. Boston, Mass., Little Brown, and Co., 1965
12. _____ and Schwarz, J.: Pulmonary histoplasmosis. New England, J. Med., 258: 677 - 684, 1958
13. _____ Racz, I., and Hofshi, E.: Skin sensitivity to histoplasmin and coccidioidin in Israel. J. Trop. Med., 14: 643 - 646, 1965

14. Beard, H.W., Richert, J.H., and Taylor, R.R.: The treatment of deep mycotic infections with amphotericin B, with particular emphasis on drug toxicity. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 81: 54, 1960
15. Bell, H.G., et al: On the nephrotoxicity of amphotericin B, in man. *Am. J. Med.*, 33: 64, 1962
16. Bennett, G.D.: A major clinical problem, histoplasmosis. *Amer. J. Osteopath. Ass.*, 71: 21 - 25, 1964
17. Bennett, M.D., and Rogers, D.E.: *Histoplasma capsulatum*. Endocarditis with major arterial embolism. *Arch. Int. Med.*, 110: 101 - 107, 1962
18. Benson, P., and McDermott, W., eds.: *Cecil-loeb, textbook of medicine*. 12th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, Co. 1967. pp 302 - 304
19. Binford, C.H.: Histoplasmosis: tissue reactions and morphologic variation of the fungus. *Am. J. Clin. Path.*, 25: 25 - 36, 1955
20. Blank, F.: On the cells walls of the dimorphic fungi causing systematic infections. *Canad. J. Microbiolog.*, 1: 1 - 5, 1954
21. Bonorden, R.: Growth of the yeast phase of *histoplasma capsulatum* in a simplified fluid medium. *Mycologia*, 58: 166, 1956
22. Bronson, S.M., and Schwarz, J.: Roetgenographic patterns in histoplasmosis. *Am. Rev. Tuber.*, 76: 773 - 794, 1957
23. Brown, J.H., et al: Influence of particle size upon the retention of particle matter in the human lung. *Am. J. Pub. Health*, 40: 450 - 459, 1950
24. Bunnell, I.L., and Furcolow, M.L.: A report of ten proved cases of histoplasmosis. *Pub. Health, Rep.*, 63: 299 - 317, 1948
25. Butler, W.T., et al: Nephrotoxicity of amphotericin B, early and late effect in 81 patients. *Ann. Int. Med.*, 61: 175 - 187, 1964
26. _____.: Pharmacology, toxicity, and therapeutic usefulness of amphotericin B. *J.A.M.A.*, 195: 371, 1966

27. Campbell, C.C.: Reverting histoplasma capsulatum to the yeast phase. J. Bact., 54: 263 - 264, 1947
28. Campins, H., et al: An epidemic of histoplasmosis in Venezuela. J. Trop. Med., 5: 690 - 695, 1956
29. Castañeda, S.: Contribución al estudio de la Histoplasmosis infantil en Guatemala. Tesis. Guatemala, Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas, 1949. pp 15 - 41
30. Christie, A.: The disease spectrum of human histoplasmosis. Ann. Int. Med., 49: 544 - 555, 1958
31. _____ and Peterson, J.C.: Pulmonary calcifications in negative reactors to tuberculin. Am. Pub. Health, 35: 1131 - 1147, 1945
32. _____ and Peterson, J.C.: Pulmonary calcifications and sensitivity to histoplasmin, tuberculin, and haplosporagin. J.A.M.A., 131: 658 - 660, 1946
33. Conn, H.F., ed.: Terapéutica; 1965 Barcelona, Salvat Editores S.A., 1965. pp 539 - 573
34. Connant, N.F.: A cultural study of the life cycle of histoplasma capsulatum of Darling (1906). J. Bact., 41: 563 - 578, 1941
35. _____ et al: Manual of clinical mycology. Philadelphia, W.B. Saunders. 1954. pp 119 - 149
36. Cooperberg, A.A., and Schwarz, S.: The diagnosis of disseminated histoplasmosis from bone marrow aspiration. Ann. Int. Med., 61: 289 - 295, 1964
37. Costero, I.: Tratado de anatomía patológica. México, Editorial Atlante, 1946. pp 1430 - 1432
38. Darling, S.T.: Histoplasmosis: fatal infectious disease resembling kala-azar found among natives of tropical america. Arch. Int. Med., 2: 107 - 123, 1908
39. _____.: The morphology of parasite. (histoplasma capsulatum) and the lesions of histoplasmosis. A fatal disease of tropical america. J. Exper. Med., 11: 515 - 531, 1909



40. _____.: A protozoon general infection producing spseudotubercles in the lungs and lymphnodes. J.A.M.A., 46: 1283 - 1285, 1906
41. da Rocha Lima, H.: Beiträz zur kenntnis der blastomikosen limphanhtis epizootica und histoplasmosia. Zentralblt Bakt., 67: 233 - 249, 1912, 1913
42. Davis, E.W., Peabody, J.W., Jr., and Katz, S.L.: Solitary pulmonary nodule; ten year study based on 215 cases. J. Thoracic, Surg., 32: 728, 1956
43. De Monbreun, W.A.: The cultivation and cultural characteristics of Darling's histoplasma capsulatum. J. Trop. Med., 14: 93, 1934
44. _____.: Dog as natural host of histoplasma capsulatum. J. Trop. Med., 19: 565 - 587, 1939
45. Derby, B.M., Coolidge, K., and Rogers, D.E.: Histoplasma capsulatum endocarditis with major arterial embolism. Arch. Int. Med., 110: 101, 1962
46. Diagnóstico diferencial Daimon. Madrid, Eds. Daimon. Manuel Tamayo, 1963. 1240 p
47. Ditchfield, J.: Man, dog, and histoplasmosis. Canad. J. Pub. Health, 55: 163 - 165, 1964
48. Diveley, W., et al: Surgical treatment of cavitary histoplasmosis. J. Thoracic Cardiovas. Surg., 45: 101 - 111, 1967
49. Dodd, K., and Tompkins, E.H.: A case of histoplasmosis of Darling in an infant. J. Trop. Med., 14: 127 - 137, 1934
50. Dodge, H.J., et al: Estimates of the prevalence of tuberculous and histoplasmal infection in a sample of tecunseh, Michigan. 1960. Am. Rev. Resp. Dis., 92: 459 - 469, Sep. 1965
51. Drohuet, E., and Schwarz, J.: Comparative studies with 18 strains of histoplasma. J. Lab. & Clin. Med., 47: 128 - 139, 1956
52. _____ and Schwarz, J.: Croissance et morphogenese D' histoplasma stude comparative des phases mycelienne et levure de 18 souches d' histoplasma capsulatum d' origine americaine et africaine. Ann. Inst. Pasteur, 90: 144 - 160, 1956

53. Dubois, A., and VanBreuseghem, R.: Etude expérimental d'une souche belge d (*histoplasma capsulatum*). Compareson avec d' autres souches et avec *histoplasmosis dubosii*. Ant. Van Leeunwehoeck, 22: 103 - 112, 1956
54. EE.UU. National Naval Medical Center: Color atlas of pathology. Philadelphia, Lippincott, 1956. pp 57 - 108
55. Edwards, P.Q., and Kiaer, J.H.: Worldwide geographic distribution of *histoplasmosis* and *histoplasmin* sensitivity. J. Trop. Med., 5: 335 - 357, 1956
56. _____ et al: *Histoplasmin* testing in Africa and southern Asia. J. Trop. Med., 5: 224 - 234, 1956
57. Emmons, Chester, W., et al: Medical mycology. Philadelphia, Lea & Febiger, 1963. 380 p
58. _____.: Isolation of *histoplasma capsulatum* from the soil. Pub. Health, Rep., 64: 892 - 896, 1949
59. _____ et al: Isolation of *histoplasma capsulatum* from bats in United States. Am. Jour. of Epidemiol., 84: 103 - 109, 1966
60. _____ et al: *Histoplasmosis* - proved occurrence of inapparent infection in dogs, cats, and other animals. Amer. J. Hyg., 61: 40 - 44, Jan. 1955
61. _____.: *Histoplasmosis*. Animal reservoirs and other sources in nature of the pathogenic fungus. *Histoplasma*. Amer. J. Pub. Health, 40: 436, 1950
62. Englert, E., Jr., and Philleps, A.W.: Acute diffuse pulmonary granulomatosis in bridge workers. Am. J. Med., 15: 733 - 740, 1953
63. Fonceca, R.: Investigaciones sobre la existencia de *histoplasmosis pulmonar* en Guatemala. Tesis. Guatemala, Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas, 1949. pp 15 - 107
64. Forsee, J.H., Puckett, T.F., and Hagman, F.E.: Surgical considerations in localized pulmonary *histoplasmosis*. J. Thoracic & Cardiovas. Surg., 26: 131, 1953
65. Farcolow, M.: Development of calcifications in pulmonary lesions associated with sensitivity to *histoplasmin*. Pub. Health, Rep., 64: 1363 - 1393, 1949



66. _____.: Comparison of treated and untreated severe histoplasmosis. J. Am. Med. Ass., 183: 823 - 829, 1963
67. _____ and Brasher, C.A.: Chronic progressive (cavitary) histoplasmosis as a problem in tuberculosis sanatorium. Am. Rev. Tuberc., 73: 609 - 619, 1956
68. _____ et al: The emerging pattern of urban histoplasmosis. Studies on an epidemic in Mexico. Missouri, New England, J. Med., 264: 1226 - 1230, 1961
69. _____ Guntheroth, W.G., and Willis, M.J.: The frequency of laboratory infections with histoplasma capsulatum; their clinical and X ray characteristics. J. Lab. Clin. Med., 40: 182 - 189, 1952
70. _____ High, R.H., and Allen, M.F.: Some epidemiological aspects of sensitivity to histoplasmin and tuberculin. Pub. Health, Rep., 61: 1132 - 1144, 1946
71. Gellis, S.S., and Kagan, B.M.: Current pediatric therapy. Philadelphia, W.B. Saunders, 1966. 741 p
72. Gerber, J.H., et al: Chronic meningitis associated with histoplasma endocarditis. New England, J. Med., 275: 74 - 76, 1966
73. Gomory, G.: A new histochemical test for glycogen and mucin. Am. J. Clin. Path., technical section, 10: 177 - 179, 1964
74. González, C.: Patología y microbiología en las infecciones pulmonares. Tesis. Guatemala, Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas, 1965. pp 15 - 42
75. González, O.: Epidemiología de la histoplasmosis primaria en México. Rev. Hist. Salub. Enf. Trop., 23: 65 - 80, 1963
76. Goodman, L.S., and Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics. 3d. ed. N.Y., MacMillan, 1965. pp 1294 - 1296
77. Goodwing, R., et al: Early chronic pulmonary histoplasmosis. Am. Rev. Resp. Dis., 93: 47, 1966
78. Gordon, Morris, A.: The problem of a histoplasma capsulatum. Pub. Health Monogr. No. 39: 62 - 65, 1956

79. _____.: Yeasts: diferention of yeasts by means of fluorescent antibody. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 97: 694 - 698, 1958
80. _____.: Fluorescent staining of histoplasmosis capsulatum. J. Bact., 77: 678 - 681, 1959
81. Grayston, J.T., Altman, P.L., and Cosad, E.C.: Experimental histoplasmosis in mice. A preliminary report. Proc. of the conference on histoplasma. Pub. Health Monogr. No. 39: 99 - 105, 1956
82. _____ Loosli, C.G., and Alexander, E.: The isolation of histoplasma capsulatum from the soil in an unused silo. Science, 114: 323 - 324, 1951
83. Greenfield, J.G.: Neuropathology. London, Edward Arnold, 1958. 153 p
84. Grocott, R.G.: A stain for fungi in tissues sections and smears. Am. J. Clin. Path., 25: 975 - 979, 1955
85. Grover, S., and Junnarkar, R.V.: Histoplasmin sensitivity in Nagpur population. Indian, Med. Science, 19:834 - 837, Nov. 1965
86. Guatemala. Hospital General.: Archivos del Hospital; 1966
87. Guillén, R.: Micosis profundas en Guatemala. Tesis. Guatemala, Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas, 1962. pp 19 - 53
88. Haley, L.D.: "Saprohytic form" of histoplasma capsulatum in vivo. YALE, J. Biol. & Med., 24: 381 - 383, 1952
89. Hansmann, G.H., and Schenken, J.R.: A unique infection in man caused by a new yeast like organism; a pathogenic member of the genus Sepedonium. Am. J. Path., 10: 731 - 738, 1934
90. Harrel, E.R.: The known and the unknown of the occupational mycoses. Indust. Med., 33: 306 - 307, 1964
91. Harrison, T.R., et al: Principles of internal medicine. 5th ed. MacGraw-Hill, Book company. 1966. pp 1656 - 1658
92. Helmbright, A.L., and Larsch, H.W.: The size of the spores of histoplasma capsulatum. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 81: 550 - 551, 1952

93. Hildick-Smith, G.: Fungus diseases and their treatment. Boston, Little Brown and Co. 1964. 494 p
94. Hodgson, C.H., Week, L.A., and Clagett, O.T.: Pulmonary histoplasmosis: summary of dates on reported cases and a report of two patients treated by lobectomy. J.A.M.A., 145: 807, 1951
95. Holland, P.: Histoplasmosis in early infancy. Am. J. Dis. Child, 112: 412 - 421, 1966
96. Howell, A.: The efficiency of the methods of the isolation of histoplasma capsulatum. Pub. Health, Rep., 63: 175 - 178, 1948
97. _____ Jr.: Studies on the histoplasma capsulatum and similar form species. III. Effect of hydrogenions concentrations. Mycologia, 33: 103 - 117, 1941
98. _____ Jr.: Studies on histoplasma capsulatum and similar form species. I. Morphology and development. Mycologia, 31: 191 - 216, 1939
99. _____ Jr.: Studies on histoplasma capsulatum and similar form species. II. Effect of temperature. Mycologia, 32: 671 - 689, 1940
100. Hughes, F.A., et al: Resection for mycotic pulmonary disease. Dis. Chest., 25: 334, 1954
101. Ibach, M.J., Larsch, H.W., and Furcolow, M.L.: Isolation of histoplasma capsulatum from the air. Science, 119: 71, 1954
102. Jackson, D.: Histoplasmosis a "spelunker's risk". Am. Rev. Resp. Dis., 83: 261 - 263, 1961
103. Jawetz, E., et al: Review of medical microbiology. 7th ed. Los Altos, Calif., Lange Medical Pub., 1966. pp 252 - 272
104. Johnson, H.E., and Batson, R.: Benign pulmonary histoplasmosis. A case report with a brief review of the literature. Dis. Chest., 14: 517 - 523, 1948
105. Johnstone, G.: Histoplasmosis in Tanganika, (Tanzania). Trop. Med., 68: 85 - 90, 1965
106. Katz, S.: Histoplasmosis. G.P., 10: 73, 1954

107. Kligman, A.M., and Baldrige, E.D.: Morphology of *sporotrichum schenckii* and *histoplasma capsulatum* in tissue. *Arch. Path.*, 51: 567 - 574, 1951
108. Klite, P.D.: Isolation of *histoplasma capsulatum* from bats of El Salvador. *Am. J. Trop. Med.*, 14: 787 - 788, 1965
109. _____ and Diercks, F.H.: *Histoplasma capsulatum* in fecal contents and organs of bats in the Canaz Zone. *Am. J. Trop. Med.*, 14: 433 - 439, 1965
110. Larkin, J.C., and Phillies, S.: Pulmonary histoplasmosis. *J. Chronic Dis.*, 17: 109 - 117, 1964
111. Larsch, H.W., et al: The mouse as an aid in the isolation of *histoplasma capsulatum* and the effect of adjuvants. *Pub. Health Monogr.*, No. 39: 86 - 92, 1956
112. _____ et al: The minimal infectious inoculum of *histoplasma capsulatum* of the mouse and chick embryo. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 98: 570 - 573, 1958
113. Lehan, P.H., et al: Evaluation of clinical aids to the diagnosis of chronic progressive cavitory histoplasmosis. *Am. Rev. Tuber. Pulm. Dis.*, 75: 938 - 948, 1957
114. _____ et al: Experiences with sixty cases of deep mycotic infection. *Dis. Chest.*, 32: 597 - 614, 1957
115. Lever, W.F.: *Histopathology of the skin*. 3d ed. Philadelphia, J. B. Lippincot, 1961. pp 289 - 290
116. Lie, Kian, Joe, et al: Histoplasmin sensitivity in Indonesia. *Am. J. Trop. Med.*, 5: 110 - 118, 1956
117. Littman, M.L.: Liver spleen glucose blood agar for *histoplasma capsulatum* and other fungi. *Am. J. Clin. Path.* 25: 1148 - 1159, 1955
118. Loosli, C.G., et al: Epidemiological studies of pulmonary histoplasmosis in a farm family. *Am. J. Hyg.*, 55: 392 - 401, 1952
119. Lynch, H.J., and Plexico, K.L.: Rapid method for screwing sputums for *histoplasma capsulatum*, employing the fluorescent - antibody technic. *New England, J. Med.*, 266: 811 - 814, 1962

120. Mariat, F., et Segretain, S.: *Stude mycologique d'une histoplasmosse spontanée sur singe africain (Cynocephalus babuin)*. Ann. Ints. Pasteur, 91: 874 - 891, 1956
121. Mayer, R.L., et al: *Sulfonamides and experimental histoplasmosis*. Antibiotics & Chemoter, 6: 215, 1956
122. Mays, E.E., Hawkins, J.A., and Kuhn, L.R.: *The clinical usefulness of fungal serologic testing*. Dis. Chest., 46: 205 - 210, 1964
123. McMillen, S., and Devrow, S.: *Specific precipitating bands in serology of histoplasmosis*. Am. Rev. Resp. Dis., 87: 438, 1963
124. McVikar, D.L.: *Factors important for the growth of Histoplasma capsulatum in the yeast cell phase on peptone media*. I. Blood and Blood derivatives. J. Bact., 62: 137 - 143, 1951
125. Menges, R.W., Furcolow, M.L., and Hinton, A.: *The role of animals in the epidemiology of histoplasmosis*. Proc. of conference on Histoplasmosis. Pub. Health Monogr. No. 39: 277 - 281, 1956
126. _____ Furcolow, M.L., and Habermann, D.V.M.: *An outbreak of Histoplasmosis involving animals and man*. Am. J. Vet. Res., 15: 520 - 524, 1954
127. Merchant, R.K., Louria, D.B., and Geisler, P.M.: *Fungal endocarditis. Review of the literature and report of three cases*. Ann. Int. Med., 48: 242 - 267, 1958
128. Metzler, D.F., et al: *Effect of standard water purification processes on the removal of Histoplasma capsulatum from water*. Am. J. Pub. Health, 44: 1305 - 1307, 1954
129. Miller, S.W.: *A textbook of clinical pathology*. Baltimore. Williams & Wilkins, 1957. pp 587 - 588
130. Milne, H.A.: *The morphology and citochemistry of Histoplasma capsulatum*. J. Med. Lab. Tech., 14: 142 - 163, 1957
131. Mochi, A., and Edwards, P.Q.: *Geographical distribution of Histoplasmosis and Histoplasmin sensitivity*. Bull. WHO, 5: 259 - 291, 1952

132. Modell, W.: Drug of choice. St. Louis, C.V. Mosby, 1966. 738 p
133. Murillo, L.I.: Aislamiento del *Histoplasma capsulatum* del suelo en El Salvador. Tesis. El Salvador, Universidad de El Salvador, Facultad de Ciencias Médicas, 20 p, Sept. 1967
134. Negroni, P.: Estudio micológico del primer caso sudamericano de histoplasmosis. Rev. Inst. Bact. (Buenos Aires). 9: 239 - 294, 1940
135. _____.: Un nuevo caso de histoplasmosis; estudio micológico terapéutico. Rev. Argentina "Dermatofis", 30: 212 - 219, 1946
136. Nelson, N.A., Goodman, M.L., and Oster, H.: The association of Histoplasmosis with lymphoma. Am. J. Ed. Sec., 233: 56, 1957
137. Nelson, W.E.: Textbook of pediatrics. 8th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1964. pp 619 - 623
138. Nielsen, G.E., and Evans, R.E.: A study of the sporulation of *Histoplasma capsulatum*. J. Bact., 68: 261 - 264, 1954
139. Owen, R.C., Spickard, A., and Ward, P.H.: Histoplasmosis of the upper respiratory tract. South. M. J., 59: 1134 - 1138, 1966
140. Padilla, E.: Histoplasmina, reporte sobre 1200 intradermo-reacciones. Tesis. Guatemala, Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas, 1959. pp 13 - 29
141. Palmer, C.E.: Non tuberculous pulmonary calcifications and sensitivity to histoplasmin. Pub. Health, Rep., 60: 513 - 520, 1945
142. Partridge, B.M., and Tanzer, A.R.: Disseminated Histoplasmosis and its treatment. Postgrad. M. J., 42: 568 - 572, 1966
143. Peabody, J.W., et al: Mediastinal granulomas: a revised concept of their incidence and etiology. J. Thoracic, Surg., 35: 284 - 297, 1958

144. Pease, G.L.: Granulomatous lesions in bone marrow. *Blood*, 11: 720, 1956
145. Pine, L.: Studies on the growth of *Histoplasma capsulatum*. II. Growth of the yeast phase on agar media. *J. Bact.*, 70: 375 - 381, 1955
146. _____.: Studies on the growth of *histoplasma capsulatum*. III. Effect of thiamina and other vitamins on the growth of the yeast and mycelial phases of *Histoplasma capsulatum*. *J. Bact.*, 74: 239 - 245, 1957
147. _____ and Peacock, C.L.: Studies on the growth of *Histoplasma capsulatum*. IV. Factors including conversions of the mycelial phase to the yeast phase. *J. Bact.*, 75: 167 - 175, 1958
148. Pinel, J.: L' Histoplasmose, affection peu connue. Interet de ses localisations. Oto-rhino-laryngologiques. *Ann. Oto. Rhin. & Laryng.* (Paris), 82: (10 - 11): 763 - 767, 1965
149. Pinkerton, M., and Iverson, L.: Histoplasmosis, three fatal cases with disseminated sarcoid like lesions. *Arch. Int. Med.*, 90: 456, 1952
150. Polk, J.W., Cubiles, J.A., and Buckingham, W.W.: The surgical treatment of chronic progressive pulmonary Histoplasmosis. *J. Thoracic, Surg.*, 34: 323 - 341, 1957
151. Ponnampalalan, J.T.: Histoplasmosis in Malaya. *Birt. J. Dis. Chest.*, 58: 49 - 55, 1964
152. Procknow, J.J., and Loosli, C.G.: Treatment of deep mycoses. *Arch. Int. Med.*, 101: 675 - 802, 1958
153. Puckett, T.F.: Pulmonary histoplasmosis. A study of twenty-one cases with identification of *histoplasma capsulatum* in resected lesions. *Am. Rev. Tuberc.*, 67: 453 - 476, 1954
154. Reimann, H.A., and Price, A.H.: Histoplasmosis in Pennsylvania. Confusion with sarcoidosis and experimental therapy with bacillomycin. *Penn. Med. J.*, 52: 367, 1949
155. Reynolds, E.S., Tomkiewics, Z.M. & Damin, G.J.: The renal lesions related to amphotericin B, treatment for coccidioidomycosis. *Med. Clin. N. Amer.*, 47: 1149, 1963

156. Ribi, E., and Salvin, S.B.: Antigens from the yeast phase of *Histoplasma capsulatum*. I. Morphology of the cells as revealed by the electron microscope. *Exp. Cell. Res.*, 10: 394 - 404, 1956
157. Riggs, W., and Nelson, P.: The roetgenographic, findings in infantil and childhood histoplasmosis. *Am. J. Roetgenol.*, 97: 181 - 185, 1966
158. Riley, W.A., and Watson, C.J.: Histoplasmosis of Darling with report of a case originating in Minnesota. *Am. J. Trop. Med.*, 6: 271 - 282, 1926
159. Ritter, C.: Studies of the viability of *histoplasma capsulatum* in tap water. *Am. J. Pub. Health*, 44: 1299 - 1304, 1954
160. Robbins, S.L.: Textbook of pathology with clinical applications. Philadelphia. W.B. Saunders, 1957. pp 362 - 1271
161. Rogers, D.E.: The spectrum of histoplasmosis in man. *Med. Times*, 94: 664 - 681, 1966
162. Rohn, R.J., and Bond, W.H.: The value of routine bone marrow culture for *histoplasma capsulatum* in pediatric hematology. *Blood*, 8: 329 - 335, 1953
163. Rosenbaum, A.E., Schweppe, H.I., Jr., and Rubin, E.R.: Constrictive pericarditis, pneumoperitoneun, and aortic aneurism due to *histoplasma capsulatum*. *New England, J. Med.*, 270: 935 - 938, 1964
164. Saliba, M.R., and Anderson, W.H.: Acuted disseminated histoplasmosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, pp: 94 - 98, 1967 Jan.
165. Salvin, S.B.: Cultural studies on the yeast phase of *histoplasma capsulatum* Darling. *J. Bact.*, 54: 655 - 660, 1947
166. _____.: Cystine and related compounds in the growth of the yeast phase of *histoplasma capsulatum*. *J. Infect. Dis.*, 84: 275 - 283, 1949
167. _____ Furcolow, M.L.: Precipitings in human histoplasmosis. *J. Lab. & Clin. Med.*, 93: 259 - 274, 1954

168. Sandford, W.G., Rasch, J.R., and Stonehill, R.B.: A therapeutic dilemma: the treatment with amphotericin B. *Ann. Int. Med.*, 56: 553, 1962
169. Scheidgger, J.J.: Une micro-méthode de l' immuno-electrophorese. *Int. Arch. Allergy*, 7: 103 - 110, 1955
170. Schiffer, L.M.: Fluorescence microscopy with acridine orange: a study of hemopoietic cells in fixed preparations. *Blood*, 19: 200 - 207, 1962
171. Schulz, D.M.: Histoplasmosis: a statistical morphologic study. *Am. J. Clin. Path.*, 24: 11 - 26, 1954
172. _____ Tucker, E.B., and McLoughlin, P.T.: Observations on the laboratory diagnosis of granulomatous inflammations of the lungs. *Am. J. Clin. Path.*, 29: 28, 1958
173. Schwarz, J.: Giants forms of histoplasma capsulatum in tissue explants. *Am. J. Clin. Path.*, 23: 898 - 903, 1953
174. _____ and Baum, E.L.: Blastomycosis. *Am. J. Clin. Path.*, 21: 99, 1951
175. _____ and Baum, G.L.: The history of histoplasmosis 1906 - 1956, *New England, J. Med.*, 256: 253, Feb. 7, 1957
176. _____ and Drouhet, E.: Morphologic features of an african strain of histoplasma in hamster and mice. *Arch. Path.*, 64: 409 - 413, 1957
177. _____ et al: The relation of splenic calcifications to histoplasmosis. *New England, J. Med.*, 353: 887 - 891, 1955
178. Serviansky, B., and Schwarz, J.: Calcified intrathoracic lesions caused by histoplasmosis and tuberculosis. *Am. J. Roetgenol*, 77: 1034 - 1041, 1957
179. Schacklette, M.H., and Diercks, F.H.: Histoplasma capsulatum recovered from bat tissues. *Science*, 135: 1135, 1963
180. Shapiro, J.L., Lux, J.J., and Sprofskin, B.E.: Histoplasmosis of the central nervous system. *Am. J. Path.*, 31: 319 - 335, 1955

181. Shima, S., et al: Histoplasmin sensitivity investigation in Japan, (Nagoya District). Dis. Chest., 46: 692 - 698, 1964
182. Scott, J.W.: Some roetgen aspect of pulmonary histoplasmosis. J. Am. Osteopath., 64: 23 - 30, 1964
183. Shull, H.J.: Human histoplasmosis: disease with protean manifestations often with digestive system involvement. Gastroenterology, 25: 582 - 595, 1953
184. Silverman, F.N., et al: Histoplasmosis (review). Am. J. Med., 19: 410 - 459, 1955
185. Smith, C.W., et al: Serological test in the diagnosis and prognosis of coccidioidomycosis. Am. J. Hyg., 52: 1 - 213, 1950
186. Spencer, H.: Pathology of the lung (excluding pulmonary tuberculosis). New York, MacMillan, 1963. pp 222 - 230
187. Stowens, D.: Pediatric pathology. 2nd ed. Baltimore, William & Wilkins, 1966. pp 312 - 313
188. Straub, M., and Schwarz, J.: Primary pulmonary arrested lesions of coccidioidomycosis and histoplasmosis. Am. J. Clin. Path., 26: 998 - 1009, 1956
189. _____ and Schwarz, J.: The healed primary complex in histoplasmosis. Am. J. Clin. Path., 25: 727 - 741, 1955
190. Strong, R.P.: Study of some tropical ulcerations of skin with particular reference to their etiology. Philippine, J. Science, 1: 91 - 116, 1906
191. Sweany, H.C.: Histoplasmosis. Illinois, Charles C. Thomas, 1960. 385 p
192. Taneja, B.L., et al: Deep mycoses in India. Am. R. Jour, 11: 149 - 151, 1955
193. Taylor, R.L., and Dovrovolny, C.G.: The distribution of histoplasmin sensitivity in Guatemala. A. J. Trop. Med., 9: 518 - 522, 1960
194. Tejada, C. y Scrimshaw, N.S.: Patología Guatemalense a mediados del siglo XX. Revista del Colegio Médico, 15: 113 - 158, septiembre 1964

195. Trejos, A., y Godoy, G.A.: Aislamiento de las primeras cepas de histoplasmosis capsulatum en El Salvador. Arch. Col. Med., El Salvador, 19: 126 - 127, 1966
196. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Médicas. Archivos del Departamento de Patología.
197. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Médicas. Cátedra de Epidemiología. Seminario de Micosis Profundas, 1967
198. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Archivos del Departamento de Microbiología, caso 738, 1966
199. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Veterinaria y Zootenia. Archivos del Departamento de Patología.
200. Vanbreuseghem, R.: Duboisii: and large forms of histoplasma capsulatum. Mycologia, 58: 264 - 269, 1956
201. _____.: Histoplasma duobisii and african histoplasmosis. Mycologia, 45: 803 - 816, 1953
202. _____.: Tinea capitis and african histoplasmosis in Belgian Congo. Trans. N.Y., Acad. Science, 19: 622 - 634, 1957
203. Wahi, P.N.: Pulmonary calcifications and sensitivity to tuberculin. Indian, J. Med. Res., 43: 139 - 148, 1955
204. Washburn, A.M., Touhy, D.H., and Davis, E.L.: Cave sickness: a new disease entity. Am. J. Pub. Health, 38: 1521 - 1526, 1948
205. Weed, L.A.: Large and small forms of blastomices and histoplasma. Am. J. Clin. Path., 123: 921 - 923, 1953
206. Winn, W.A.: Seminar on mycotic infections. The use of amphotericin B, in the treatment of coccidioidal disease.
207. Witorshc, P., et al: Antifungal agent X5079: further studies in 39 patients. Amer. Rev. Resp. Dis., 93: 876, 1966

208. Woods, L.P., Tinsley, E. A., & Diveley, W.L.: Direct sputum smear for diagnosis of pulmonary histoplasmosis. J. Thoracic & Cardiovas. Surg., 48: 761 - 771, 1964
209. Yates, J.L., et al: Experience with amphotericin in the therapy of histoplasmosis. Dis. Chest., 37: 144, 1960
210. Zeidberg, L.D.: A theory to explain the geographic variations in the prevalence in histoplasmin sensitivity. Am. J. Trop. Med., 3: 1057 - 1065, 1954
211. _____ Ajello, L., and Webster, R.H.: Physical and chemical factors in relation to histoplasma capsulatum in soil. Science, 122: 33 - 34, 1955
212. _____ et al: Isolation of histoplasma capsulatum from soil. Am. J. Pub. Health, 42: 950 - 953, 1956

oOoO



Vo. Bo.

Ruth de Amaya
Ruth de Amaya
BIBLIOTECARIA

Walter Eskenasy

Br. German Martinez Eskenasy

Molina

Dr. Víctor M. Molina Nuyens
ASESOR

Herrera

Dr. Julio Roberto Herrera
REVISOR

Jorge F. Rosal

Dr. Jorge Rosal
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA

Alarcón

Dr. Ernesto Alarcón E.
SECRETARIO



Vo. Bo.

Julio de León M.

Dr. Julio de León M.
DECANO

