

ANTIOQUIA MEDICA

VOL. 15 N° 3 - 1965-ANTIOQUIA MEDICA-MEDELLIN, COLOMBIA

Organo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y de la Academia de Medicina de Medellín. — Continuación del "Boletín Clínico" y de "Anales de la Academia de Medicina". — Tarifa Postal reducida. Lic. N° 1.896 del Ministerio de Comunicaciones.

Dr. Benjamín Mejía Cálad
Decano de la Facultad

Carlos Sanín Aguirre
Presidente de la Academia

EDITOR:

Dr. Alberto Robledo Clavijo

CONSEJO DE REDACCION:

Dr. Héctor Abad Gómez
Dr. Iván Jiménez
Dr. Alfredo Correa Henao
Dr. Oscar Duque H.

Dr. César Bravo R.
Dr. David Botero R.
Dr. Marcos Barrientos M.
Srta. Melva Aristizábal

Srta. Margarita Hernández B.
Administradora

CONTENIDO:

EDITORIAL

Relevo en el Decanato de la Facultad. A. R. C. 149

MEMORIAS CIENTIFICAS ORIGINALES

Escleroma experimental en conejos
Dres. Ernesto Hoffman y Raúl Alvarez 151

Evaluación clínica del efecto hipotensor del Clorhidrato de Pagilina y de la Metilclotiacida. Dres. Jaime Borrero, Gilberto Martínez, Cicerón Cárdenas, Dario Restrepo y Antonio Escobar 159

REVISION DE TEMAS

Sarcoidosis: breve revisión, con énfasis en sus manifestaciones intratorácicas. Presentación de un caso. Dr. Ernesto González Caicedo 175

PRESENTACION DE CASOS

Histoplasmosis en Bolívar (Antioquia). Presentación de siete casos. Dr. Hernando Posada G. 199

EXTRACTOS DE REVISTAS

Treatment of virus disease with demacalcine 211

RELEVO EN EL DECANATO DE LA FACULTAD

Al terminar su segundo período de dos años en el Decanato de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y después de manifestar sus deseos de volver a la práctica privada de la profesión, ha dejado su cargo el Doctor Oriol Arango Mejía. Lo reemplazó el Dr. Benjamín Mejía Cálad quien fue elegido por el Consejo Superior de la Universidad de la terna presentada y en la cual lo acompañaban los Doctores William Rojas M. y Héctor Abad Gómez.

La labor desarrollada por el Doctor Arango al frente de los destinos de la Facultad, merece el encomio y el agradecimiento de todos, Profesores y Estudiantes, pues con sus esclarecidas dotes de organizador, su recto criterio y su anhelo de superación, la supo conducir con brillo hasta colocarla en el destacado lugar que hoy ocupa dentro de sus similares del Continente.

Deja el Doctor Arango a su sucesor importantes proyectos por ejecutar, magníficas conexiones con las Fundaciones nacionales y extranjeras y la tradición de las cordiales relaciones con estudiantes y profesores, lo que consideramos fundamental para el progreso de la Universidad.

El nuevo Decano, Doctor Benjamín Mejía Cálad, llega a ese cargo como culminación de una nítida y preclara carrera en el profesorado. Ex-alumno como su antecesor, ha vivido la Facultad durante los últimos treinta años; en el desempeño de la Cátedra de Pediatría de la cual es Titular y Jefe, ha desempeñado una importante labor. Su empeño en la organización del actual Hospital Infantil "Manuel José Caycedo" unido al de otros distinguidos Médicos y Universitarios, hizo posible la realización de tan necesaria obra.

Su ponderado criterio, su preparación, el conocimiento de los problemas universitarios y su voluntad de servicio, son prendas seguras de que desarrollará una gran labor al frente de los destinos de la Facultad.

A. R. C.

ESCLEROMA EXPERIMENTAL EN CONEJOS

Ernesto Hoffmann *

Raúl Alvarez **

En una publicación anterior se llegó a la conclusión de que dentro de los tejidos escleromatosos no son demostrables por métodos inmunofluorescentes otros gérmenes distintos a la **Klebsiella rhinoscleromatis** (1). Es también sabido que el bacilo es aislable de casi todas las lesiones y que rara vez se encuentra en la rinofaringe de personas normales (2, 3). Parece obvio pensar entonces que la inoculación de la **Klebsiella** en animales de experimentación debería reproducir la enfermedad. Sin embargo es un hecho conocido que cultivos puros de **K. rhinoscleromatis** o tejidos escleromatosos triturados en animales de experimentación y aún en humanos voluntarios, generalmente dan reacciones inflamatorias inespecíficas. El fracaso de la reproducción de la enfermedad evolutiva puede deberse a diferencias biológicas entre humanos y animales de laboratorio o a circunstancias especiales desconocidas. Explorando estas posibilidades se buscó una substancia capaz de alterar las defensas de los animales de laboratorio y que a su vez se encuentre en el organismo humano durante la infección por **K. rhinoscleromatis**. El mucus es una substancia constante en las infecciones de las vías respiratorias altas donde tiene predilección el Escleroma. Esta substancia es también abundante en la cápsula del germen aparentemente responsable de las lesiones, e interesantemente, en observaciones hechas al microscopio electrónico, es menos abundante en los bacilos provenientes de los cultivos que en los procedentes directamente de lesiones escleromatosas (4,5).

* Profesor Asociado de Patología, Facultad de Medicina, Universidad del Valle, Cali, Colombia, S. A.

** Profesor Auxiliar, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad del Valle, Cali, Colombia, S. A.

Es también conocido que la mucina es un buen adyuvante en las micosis experimentales (6), ha sido usada para disminuir las defensas de los ratones en meningococcemias experimentales (7), y para aumentar la virulencia de otras especies microbianas.

Consecuentemente hemos pensado que el uso de la mucina como adyuvante quizá podría traer alguna luz sobre la patogénesis del Escleroma. El presente informe preliminar tiene por objeto dar a conocer las lesiones histológicas producidas por la inoculación de mucina y **Klebsiella rhinoscleromatis** en conejos.

MATERIAL Y METODOS

Se inocularon 14 conejos adultos divididos en tres grupos. Un primer grupo de 6 conejos fue inoculado con una mezcla a partes iguales de mucina y cultivos de **K. rhinoscleromatis**. Un segundo grupo grupo, fue inoculado con mucina; y un tercer grupo también de 4, fue inoculado con cultivos puros de **Klebsiella rhinoscleromatis**.

Se usó mucus fresco de un cistoadenoma del ovario y mucina de estómago de cerdo disecada, diluída al 10% en agua destilada.

Los cultivos de **K. rhinoscleromatis** procedían de dos pacientes con dicha enfermedad comprobada histológicamente y por inmunofluorescencia. El aislamiento inicial, se hizo a partir de macerados de tejidos escleromatosos sembrados en agar-sangre de conejo, en cajas aeróbicas a 37°C. En nuestra experiencia inicialmente el bacilo difícilmente crece en medios para enterobacteriáceas, sin embargo, luego de aislarse el micro organismo en agar-sangre, crece en cualquiera de los medios comunes. El reconocimiento final se hizo mediante las siguientes pruebas bioquímicas:

Medio	K. Aerobacter	K. Rhinoscleromatis
Indol	Negativo	Negativo
Rojo de Metilo	Negativo	Positivo
Voges Proskauer	Positivo	Negativo
Citrato (Simmons)	Positivo	Negativo
Ureasa	Positivo	Negativo
H2O (TSI)	Negativo	Negativo
Gelatina	No licua	No licua
Glucosa	Acido y gas	Acido solamente
Lactosa	Positivo	Positivo demorado
Motilidad	Negativo	Negativo

Los cultivos inoculados eran de 24-48 horas en caldo nutritivo (extracto de carne, 3 gr.; Peptona 5 gm.). Las inoculaciones se hicieron en el tejido subcutáneo del labio superior y del abdomen una vez por semana, durante 5 semanas. 4 semanas después de la última inoculación se tomaron biopsias y cultivos. La cantidad del inóculo fue en cada ocasión de 1 cc., en cada sitio. En un conejo del grupo Klebsiella se hizo una biopsia una semana después de la segunda inoculación.

Los cortes histológicos fueron coloreados con Hematoxilina-eosina, PAS, Giemsa, mucicarmín y globulinas de conejo antiklebsiella marcadas con isotiocianato de Fluoresceína (1).

RESULTADOS

Los resultados obtenidos por las diferentes mucinas fueron similares y no se presentó variación apreciable por influencia del sitio del inóculo.

Los conejos inoculados con la mezcla mucina-Klebsiella, uniformemente desarrollaron abscesos multiloculados hasta de 10 cms. de diámetro. Algunos se ulceraron a la piel y presentaron secreción de un material de aspecto caseoso. Al momento de la biopsia estas lesiones habían evolucionado hasta 1-5 cms. de diámetro. Al cabo de 12 semanas las lesiones habían desaparecido en la mayoría de los animales. Al examen microscópico se observaban numerosas áreas de necrosis residual ricas en polimorfonucleares y detritos celulares, rodeadas de granulomas con características morfológicas similares a las del Escleroma, compuestos por macrófagos grandes, parecidos a las células de Mikulicz, de citoplasma eosinófilo granular unas veces, vacuolado otras. El núcleo era vesiculoso central o periférico con nucléolo prominente. El estroma estaba compuesto por tejido de granulación infiltrado predominantemente por plasmocitos, polimorfonucleares, macrófagos y linfocitos. Frecuentemente bandas de tejido colágeno de reciente formación atravesaban el campo. Con cierta frecuencia se observaron cuerpos de Russell y raras células gigantes. Coloraciones especiales revelaron gránulos irregulares PAS positivos dentro del citoplasma de los macrófagos y en las áreas necróticas. Los cuerpos de Russell también tomaron positivamente este colorante. El mucicarmín fue negativo.

Por coloraciones inmunofluorescentes con globulinas de conejo anti-klebsiella se pudieron detectar bacterias intracelulares en dos

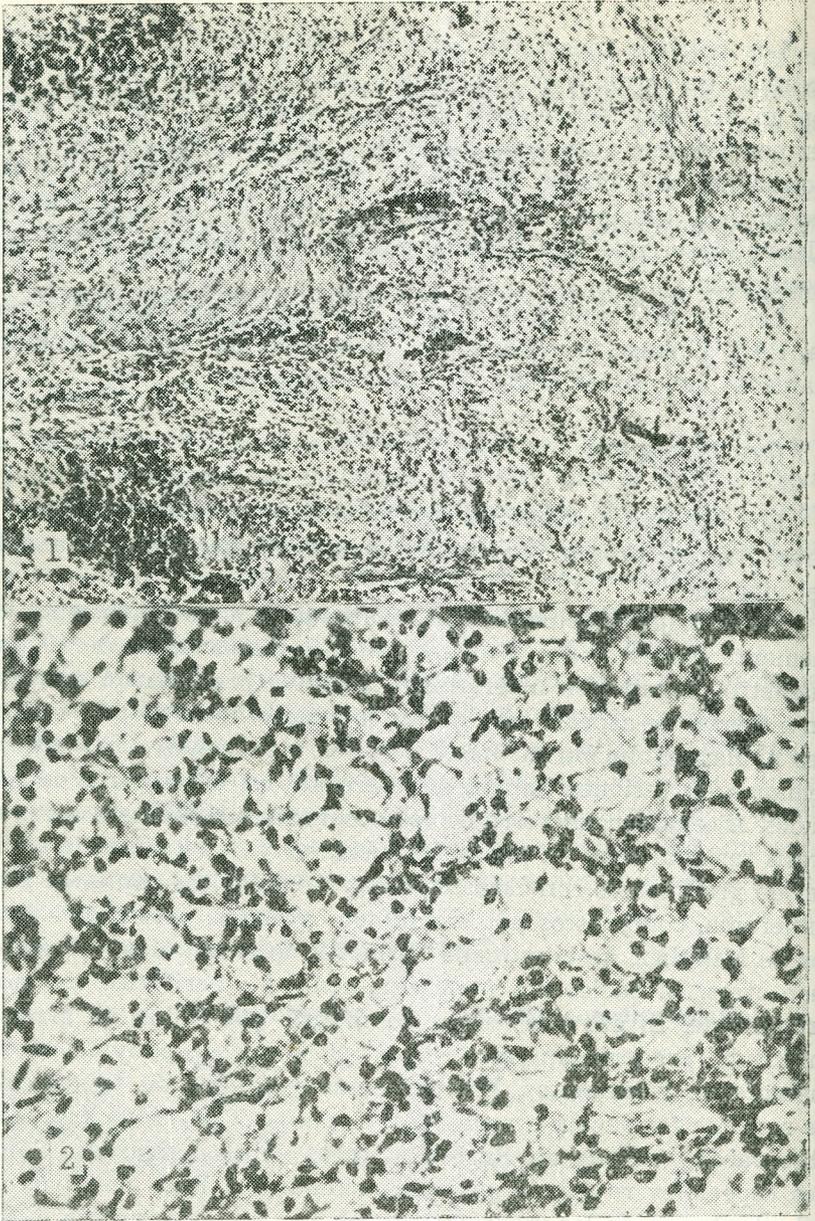


Fig. Nº 1 - Conejo inoculado con mezcla de *K. rhinoscleromatis* y mucina. Se observan áreas necróticas rodeadas por un infiltrado a predominio de células espumosas semejantes a las de Mikulicz, plasmocitos y linfocitos. Coloración: H & E. 80 X.

Fig. Nº 2 - El mismo caso anterior a mayor aumento muestra la semejanza del cuadro histológico al Escleroma humano. Algunas de estas células presentaban bacterias en su interior y la mayoría contenían abundantes gránulos PAS positivos.

casos y ninguna en los otros cuatro. Algunos de los macrófagos contenían también gránulos irregulares fluorescentes, posiblemente mucopolisacárido capsular. Los cultivos fueron negativos en cinco casos y positivo solamente en uno.

De los conejos inoculados con mucina, dos desarrollaron granulomas parecidos a los producidos por la inoculación de la mezcla. Los otros dos no presentaban lesiones al momento de la biopsia. En ninguno de los dos casos se observaron bacterias por métodos fluorescentes pero sí algunos gránulos intracelulares. Los cultivos fueron negativos.

Los conejos inoculados con **K. rhinoscleromatis** solamente a excepción de uno, no presentaron lesiones apreciables macroscópicamente al momento de biopsia. Uno de los conejos desarrolló un absceso después de la segunda inoculación. Una semana después se tomó biopsia la que reveló un área necrótica rodeada de fibrosis e infiltrado inespecífico. En un área de aproximadamente 3 mms. y en la pared del absceso se observó un grupo de macrófagos con las características descritas en los animales inoculados con la mezcla. Los cultivos y la inmunofluorescencia fueron negativos para bacterias pero se vieron gránulos fluorescentes intracelulares que también fueron PAS positivos.

DISCUSION

La reproducción experimental del Escleroma a partir de cultivos puros de **K. rhinoscleromatis** ha fracasado. Lavoba (9,10), en su artículo titulado "Bases experimentales para vacuno-terapia en el Escleroma", dice haber producido una lesión inflamatoria con características análogas a esta enfermedad por la inoculación de cultivos puros de **K. rhinoscleromatis** en la cola de ratones. Desafortunadamente el autor no da detalles sobre los métodos empleados, no presenta fotografías, no hace descripción anatómica, ni menciona haber recuperado el germen de las lesiones y manifiesta que éstas desaparecen después de 25-30 días.

Kouwenaar (11), afirma que se pueden producir granulomas típicas por la inoculación de **K. rhinoscleromatis** en la piel o el ojo de ratones, ratas, cobayos o conejos, pero que sin embargo estas lesiones desaparecen después de algunas semanas.

Usando mucina como adyuvante hemos obtenido lesiones histológicamente comparables al Escleroma. Aunque no creemos haber re-

producido aún la enfermedad con todas las exigencias biológicas, creemos alentador el hecho de haber reproducido lesiones semejantes a las de este proceso. La ausencia de bacterias, en la mayoría de los conejos inoculados con la mezcla, al momento de la biopsia y la regresividad de las lesiones, podrían explicarse por la falta de adaptación de la *Klebsiella* al nuevo hospedero o también por la capacidad extraordinaria de los conejos para producir anticuerpos o quizá por la falta de producción de mucina en los tejidos inoculados. Este material estaba ausente al momento de hacer las biopsias. La mucina quizá sea necesaria para la protección de la bacteria y podría ser útil para conseguir su adaptación a los animales de experimentación.

La reproducción de lesiones parecidas al Escleroma en dos de los cuatro conejos inoculados con mucina, creemos es debida a contaminación ya que lastimosamente no se tomaron precauciones rigurosas para evitarla. La presencia de gránulos fluorescentes parece estar en favor de ello así como también la experiencia de otros autores de que la mucina sola no produce lesiones en los animales de laboratorio. (6, 7, 8).

No creemos imposible la reproducción de lesiones semejantes con cultivos puros de *K. rhinoscleromatis*, sin embargo para ello posiblemente sea necesario adaptar previamente el germen al nuevo hospedero. En uno de los conejos inoculados por nosotros con *Klebsiella* solamente, apareció un área con células de tipo Mikulicz y plásmocitos.

Para mantener al bacilo activo y las lesiones con carácter progresivo posiblemente sea necesaria la adaptación del germen al animal de experimentación. Pueden también existir otros factores aún no conocidos, entre ellos posiblemente alguno relacionado con problemas de hipersensibilidad, posibilidad sugerida por el cuadro histológico del Escleroma y en nuestros experimentos además, por la aparición de lesiones solamente después de la segunda o tercera inoculación.

Nuestro propósito con la presente publicación no es el presentar la solución del problema etiopatogénico del Escleroma sino más bien el de sugerir a los investigadores en este campo, explorar nuevos horizontes tomando en cuenta los resultados obtenidos por nosotros. Varios de los comentarios hechos aquí son de carácter netamente especulativo y merecen, a nuestro entender, investigaciones ulteriores para su verificación.

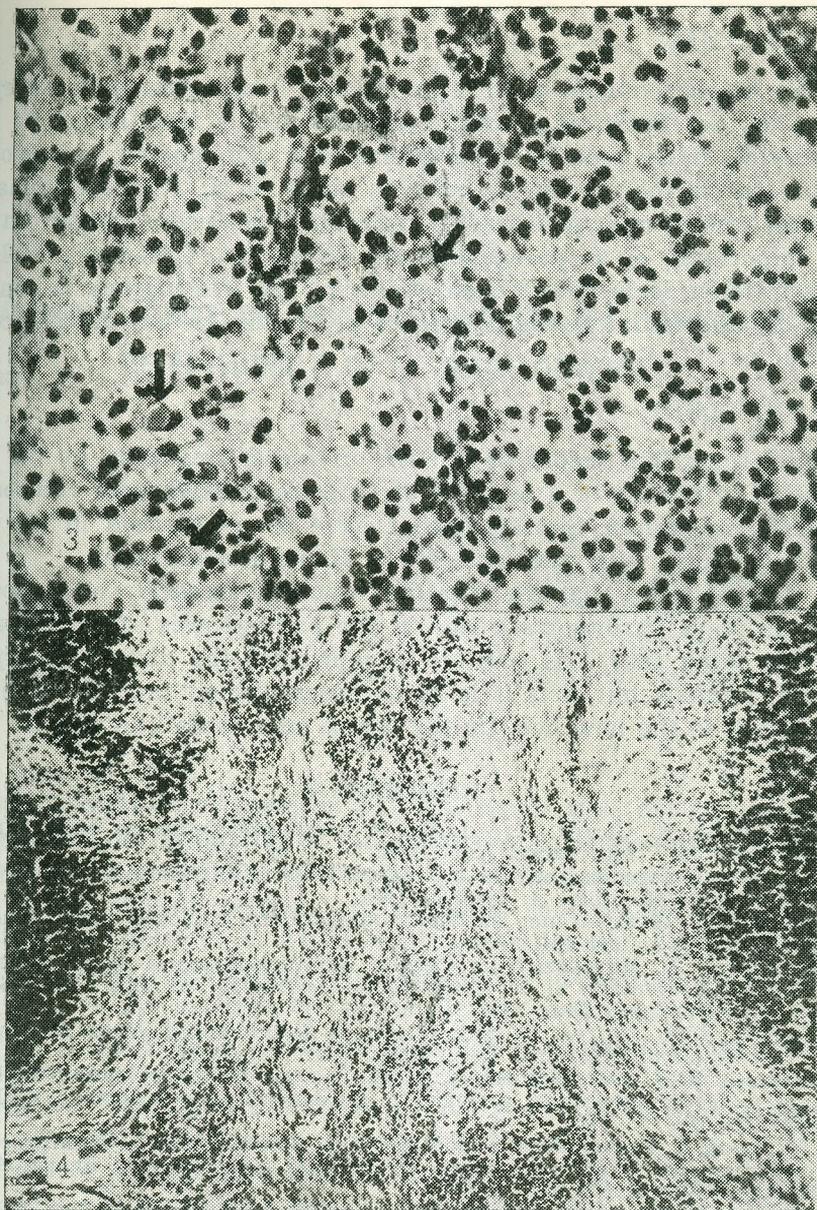


Fig. N° 3 - Conejo inoculado con la mezcla *Klebsiella*-mucina. Se observan células tipo Mikulicz de citoplasma espumoso e infiltrado plasmolinfocitario. Algunos plasmocitos (marcados con flechas) muestran cuerpos de Russell. Coloración: H & E. 300 X.

Fig. N° 4 - Conejo inoculado con cultivos puros de *K. rhinoscleromatis*. En medio de dos abscesos se observan células semejantes a las de Mikulicz e infiltrado plasmolinfocitario. Coloración: H & E. 80 X.

RESUMEN

Se ha reproducido en conejos lesiones histológicamente semejantes a las del Escleroma, constantemente por la inoculación de una mezcla de cultivos de *K. rhinoscleromatis* con mucina, y ocasionalmente por la inoculación de cultivos puros de *K. rhinoscleromatis*. Se cree que el mucopolisacárido capsular o derivados juegan un papel importante en la patogénesis del Escleroma. Creemos posible la reproducción de la enfermedad evolutiva una vez lograda la adaptación del germen al nuevo hospedero por medio de adyuvantes como la mucina.

SYPNOSIS

Scleroma like lesions have been produced constantly by the inoculation in rabbits of a mixture of cultures of ***Klebsiella rhinoscleromatis*** and mucin. Similar lesions have been observed in one animal inoculated with pure cultures of *K. rhinoscleromatis*.

It is believed that the capsular mucopolysaccharide of rhinoscleromatis plays an important role in the pathogenesis of Scleroma.

We think that it is possible to reproduce the disease in experimental animals but first it is to be accomplished the adaptation of the bacilli to the new host by the use of adjuvants like mucin.

REFERENCIAS

- 1 Hoffmann, E., Correa, P., y Luján R. Inmunofluorescencia en el Rinoscleroma. Rev. Lat. Amer. Anat. Pat. 7: 67-76, 1963.
- 2 Cerbón, J. Estudios microbiológicos en *Klebsiella rhinoscleromatis*. Rev. Lat. Amer. Microbiol. 4: 191-197, 1961.
- 3 Levine, M. G. Scleroma: Further studies on the etiologic agent. Amer. J. Clin. Path., 21: 546-549, 1951.
- 4 González, A., Márquez, H., y Cerbón, J. Ultraestructura del Escleroma. Trabajo presentado al IV Congreso de Anatomía Patológica. San Salvador, El Salvador, Dic., 1963.
- 5 Welsh, R. A., Correa, P., and Herrán, R. Light and Electron Microscopic observation of Scleroma. Exp. Molec. Path., 2: 93-101, 1963.
- 6 Strauss, R. E. and Kligman, y A. M. The use of gastric mucin to lower resistance of laboratory animals to systemic fungus infections. J. Infec. Dis. 88: 151-155, 1951.
- 7 McLeod, C. The mode of action of mucin in experimental meningococcus infection; Effect of mucin upon the defense mechanism of mouse. Amer. J. Hyg., Sec. B. 34: 51-63, 1941.
- 8 Olitzki, L. Mucin as a resistance-lowering substance. Bact. Rev. 12º 149-172, 1948.
- 9 Labova, T. A. Eksperimentalnoe Obosnovanie vaktsinoterapii skleromy. Vrach. Delo, 10: 1041-1043, 1957.
- 10 Labova, T. A. Experimental Basis of Vaccine Therapy of Scleroma. Abstracts of Soviet Medicine, 2: 408. (Abstracto). 1958.
- 11 Kouwenaar, W. Rhinoscleroma. Docum. Med. Geogr. Trop. 8: 13-22, 1956.

EVALUACION CLINICA DEL EFECTO HIPOTENSOR DEL CLORHIDRATO DE PARGILINA Y DE LA METILCLOTIACIDA

Dres. Jaime Borrero *
Gilberto Martínez *
Cicerón Cárdenas *
Darío Restrepo *
Antonio Escobar *

La aparición de hipotensión postural en el curso del tratamiento con fármacos del grupo de los inhibidores de la mono-amino-oxidasa hizo que varios derivados de este tipo se utilizaran en el tratamiento de la hipertensión arterial; sin embargo, su toxicidad, proscribió su utilización clínica (1, 2). La síntesis por Taylor y Col (3), del Clorhidrato de N-benzil-N-metil-2 Propinilamina (Clorhidrato de Pargilina) y su aparente carencia de serios efectos tóxicos, frecuentes con derivados de la MAO, hizo revivir el interés en este grupo de drogas como hipotensores de utilidad clínica. Desde entonces, han aparecido diversos informes en la literatura médica acerca de su uso, aisladamente, o en combinación con diuréticos Sulfamídicos (4, 5, 6, 7).

El objeto del presente informe es presentar los resultados obtenidos con el Clorhidrato de Pargilina (**), Clorhidrato de Pargilina en asociación con la Metilclotiácida y la Metilclotiácida (***) sola, en el

* Depto. de Medicina Interna y Sección Cardiología, Universidad de Antioquia.

** (Eutonil, Abbott).

*** (Endurón, Abbott).

tratamiento de un grupo de pacientes ambulatorios con hipertensión arterial esencial.

MATERIAL Y METODOS

Se examinaron en la Consulta Externa del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, un total de 98 pacientes enviados con el diagnóstico de Hipertensión arterial esencial. Estudios previos habían descartado la presencia de hipertensión arterial secundaria. En todos ellos se suspendió la medicación hipotensora por lo menos un mes antes de ser examinados, y se efectuaron dos controles de presión arterial, con intervalos de una semana y previos 10 minutos a reposo, en decúbito y de pie, lo que permitió excluir del estudio a 16 pacientes por hallárseles cifras tensionales normales en la segunda visita. Se tomó como cifras tensionales para cada posición el promedio de tres lecturas consecutivas.

Se practicó un examen físico completo de cada paciente, fluoroscopia, electrocardiograma, citoquímico de orina, hemoglobina, hematocrito, leucograma, urea, creatinina y pruebas de funcionamiento hepático (Hanger, Turbidez del timol, Transaminasas, Bilirrubina y Colesterol con sus esteres). A 23 pacientes se les practicó un ionograma completo. A 10 de ellos se les repitió este último examen durante o al final del período de estudio. A todos los pacientes se les practicó control fluoroscópico, electrocardiográfico, urea, creatinina, hemoglobina, hematocrito y leucograma por lo menos una vez durante la duración del período de observación. Las pruebas de funcionamiento hepático se repitieron al final del período de evaluación en 34 pacientes.

El sistema de trabajo empleado fue el siguiente: Los pacientes fueron examinados y prescritos siempre por los mismos médicos quienes sugerían los períodos de duración de los tratamientos, y fueron enviados a un tercer investigador, quien sin tener acceso a las historias clínicas, llevó sus propios controles, seleccionó en forma alterna los pacientes que debían recibir clorhidrato de Pargilina, Metilclotiacida, Clorhidrato de Pargilina y Metilclotiacida, o Placebo. La Pargilina, Metilclotiacida y los Placebos correspondientes fueron suministrados por la casa ABBOTT en forma de tabletas idénticas y solo el investigador responsable de entregar la droga en forma directa al paciente, conoció lo que estos recibían. El cambio, de una droga a otra, se decidió por: a). Aparente fracaso terapéutico; b). A-

parente éxito terapéutico; c). Aparentes reacciones secundarias a la droga.

El Clorhidrato de Pargilina se administró en tabletas de 10 y 25 mgs. y la Metilclotiácida en tabletas de 5 mgs. Los pacientes eran controlados a intervalos semanales. Al comienzo de la experiencia se administró la Pargilina a dosis de 10 mgs., con incrementos de 10 mgs. por semana, pero luego se adoptó el esquema único de 25 mgs. iniciales con incrementos semanales de 25 mgs., hasta un máximo de 200 mgs. el cual no se sobrepasó en ningún caso. Pasados los primeros 3 meses de control, algunos de los pacientes se citaron a intervalos mensuales. En el esquema de administración conjunta Pargilina-Metilclotiácida, se inició con 25 mgs. de Pargilina y 5 mgs de Metilclotiácida y se incrementó en 25 mgs. semanales la dosis de la primera hasta un máximo de 175 mgs. diarios, sin sobrepasar la dosis diaria de 10 mgs. de Metilclotiácida. Cuando se usó la Metilclotiácida únicamente, nunca se sobrepasó la dosis diaria de 10 mgs. (dos tabletas).

El investigador responsable del suministro de las drogas entregó al paciente únicamente la cantidad suficiente hasta su próxima visita a la Consulta.

En la evaluación final, dos investigadores quienes no habían participado en las etapas previas del estudio, revisaron todas las historias clínicas de los pacientes controlados (hasta el final del período de investigación, seleccionados arbitrariamente desde el comienzo como un año), los protocolos de administración de los fármacos para identificar los pacientes que habían recibido Pargilina, combinación Pargilina Metilclotiácida, Metilclotiácida sola o Placebo. En esta revisión final se descartaron todos los pacientes cuyo período de control había sido inferior de los 3 meses (no regresaron o eran notoriamente incooperativos). Quedaron un total de 48 pacientes quienes son el objeto de este trabajo.

Los 48 pacientes se controlaron por períodos de 3 a 12 meses, siendo el promedio de duración del período de observación de 6 meses por paciente.

Sexo: 35 enfermos fueron del sexo femenino, y los 13 restantes del sexo masculino.

Edad: Las edades extremas fueron de 30 y 75 años con un promedio de edad para el grupo total de 51.9 años.

Composición de los grupos tratados: 31 pacientes recibieron Pargilina únicamente, 13 Metilclotiácida, y 11 la combinación Pargilina-Metilclotiácida, o sea que un total de 42 pacientes fueron tratados con

CUADRO N° 1

PRESION MEDIA + DEL GRUPO CONTROL Y DE CADA UNO
DE LOS GRUPOS AL FINAL DEL TRATAMIENTO

Control mm Hg		Placebo mm Hg		Pargilina mm Hg		Metilclot. mm Hg		Metil. Parg. mm Hg	
Acos.	de pie	Acos.	de pie	Acos.	de pie	Acos.	de pie	Acos.	de pie
127	137	134	115	124	94	123	108		
160	148.3			149	124			149	138
123	131			113.6	111				
133.3	142.6	117.3	130.3						
131.6	128.3			119	116				
122	123.3			106.3	94.3				
138.3	131.3			147	118.3				
130.6	133.3					107.6	105.6	130.3	96.3
124.6	121.6							112.3	96.3
125.3	130.3	96.6	102.3						
154	151.3	143.6	141.3			116	112.3		
166.6	153.3	157.6	147.3						
117.6	124.6	114.3	115						
138.6	135	128.3	127.6					120	119
167	155	165.3	157.6						
132	139	136	140.6						
134.6	130.6			132	108				
147.6	156.6	136	149.3	112.3	103.6			136.6	127.3
132	121.3					104.3	99.3		
165	151	145	139	132	87				
163	173			139					
153	133	164	165	159	141	147	151	160	111
115	127			102	99				
132	138	120	126	124	135				
139	148	147	147	117	112	136	130		
150	159	147	145						
150	152	153	163	134	123	122	130		
125	121			121	100				
141	150	125	126			99	104		
151	140			131	116				
133	120					14	112		
124	116			127	96				

Control mm Hg		Placebo mm Hg		Pargilina mm Hg		Metilclot. mm Hg		Metil. Parg. mm Hg	
Acos.	de pie	Acos.	de pie	Acos.	de pie	Acos.	de pie	Acos.	de pie
163	142	138	139	122	117				
130	133	119	111						
146	143	140	143	130	117	118	117		
133	131			130	119				
138	135	123	121	115	102				
138	133			128	99				
169	169	129	105						
157	163	147	147					153	140
130	132	126	135			124	129	132	124
179	178			150	129	165	161	142	111
149	149	131	131	126	110			138	115
175	150	164	155			150	148	167	138
133	135	122	110						
160	162			146	111				
119	114			131	117				
133	139			141	122				

* Presión media: presión diastólica más 1/3 de la presión diferencial.

Clorhidrato de Pargilina. A 24 casos del grupo se les administró Placebo por períodos variables de tiempo.

Clasificación de los pacientes: La severidad de la hipertensión se clasificó como en estudios similares (8), en ligera, moderada y severa. En el primer grupo se incluyeron 15 pacientes con presiones sistólicas mayores de 150 mm. Hg pero menores de 180 y diastólicas de 95 a 105 mm. Hg sin cardiomegalia o con cardiomegalia grado 1 y fondo de ojo grado 1. El segundo grupo lo constituyeron 19 pacientes con presión sistólica de 180 a 200 mm. Hg diastólicas mayores de 105 y menores de 120 con cardiomegalias intermedias y fondo de ojo con cambios hipertensivos I a II. El grupo denominado severo, lo formaron 14 enfermos con presiones sistólicas superiores a 200 mm. Hg, diastólicas por encima de 120, con cardiomegalia grado III a IV, evidencia de compromiso vascular en otras áreas, alteraciones en el fondo de ojo grado III a IV o combinaciones de las alteraciones anteriores. No se incluyó en el estudio a ningún paciente con insuficiencia cardíaca.

Para evaluar el efecto hipotensor de las drogas se tomó como punto de referencia, el promedio de las presiones de control, ante

CUADRO Nº 2

VARIACIONES EN LA PRESION MEDIA + OBTENIDAS CON PLACEBO, PARGILINA, METILCLOTIACIDA Y PARGILINA - METILCLOTIACIDA EN RELACION A LA PRESION MEDIA CONTROL EN CADA PACIENTE, POSICION DECUBITO

Placebo mm Hg	Pargilina mm Hg	Metilclot. mm Hg	Metil. Parg. mm Hg
+ 7	-- 3	-- 4	-- 11
- 16	-- 11	-- 23	-- 1
- 10	-- 8	-- 38	-- 13
- 9	-- 13	-- 28	-- 19
- 4	-- 16	-- 7	-- 11
- 11	+ 9	-- 3	+ 7
- 2	-- 28	-- 28	-- 4
+ 4	-- 2	-- 42	+ 2
- 12	-- 13	-- 19	-- 37
- 20	-- 33	-- 28	-- 11
+ 11	-- 24	-- 6	-- 8
- 12	+ 6	-- 14	105 X= 9.6
+ 8	-- 13	-- 25	
- 3	-- 8	265 X= 20.4	
+ 3	-- 19		
- 16	-- 16		
- 25	-- 4		
- 11	-- 20		
- 6	+ 3		
- 15	-- 41		
- 4	-- 16		
- 18	-- 3		
- 11	-- 23		
- 11	-- 10		
192 X= 89.0	-- 40		
	-- 10		
	-- 29		
	-- 23		
	-- 14		
	-- 12		
	-- 8		
	442 X= 14.3		

+ Presión media: presión diastólica más 1/3 de la presión del pulso.
X= Media aritmética del grupo.

de iniciar el tratamiento, en decúbito y de pie, y se obtuvo la presión diastólica más $1/3$ de la presión del pulso, la cual se comparó con la presión media obtenida del promedio de los valores de la presión arterial en las 3 últimas visitas de control. Se tomó un descenso mayor de 20 mm. Hg en la presión media con relación al control inicial, como índice mínimo de efecto hipotensivo de las drogas.

Para el análisis estadístico se utilizaron 2 procedimientos:

- 1) La prueba significativa de los promedios.
- 2) La prueba de la variación de las medias.

Se decidió emplear dos tipos de análisis para mayor seguridad en la valoración de los resultados.

RESULTADOS

En el cuadro N° 1 se pueden apreciar las presiones medias comparativas de cada paciente en posiciones decúbito y de pie en los grupos control, Placebo y en cada uno de los tratados.

En los cuadros Nros. 2 y 3 se ven las variaciones que en cada paciente se obtuvieron con la administración de Placebo o los fármacos en las dos posiciones estudiadas.

En el cuadro N° 4 se puede observar que el Clorhidrato de Pargilina produjo un descenso de la presión media mayor de 20 mm. Hg con relación a la presión inicial de control en 23 de 31 pacientes (74%), pero sólo en (29%), fue efectivo para disminuirla en posición decúbito siendo en el resto únicamente hipotensión postural. En los 11 pacientes que recibieron la combinación Pargilina-Metilclotiacida, se obtuvo efecto hipotensor en 7 (64%), pero de nuevo, en 6 de ellos éste se produjo sólo en posición de pie; o sea, que de un total de 42 pacientes medicados con Pargilina, sola o en combinación, se observó descenso apreciable de la presión arterial en 30 (71.4%), pero en la gran mayoría de ellos fue postural, ya que sólo en 10 (23.8%), se produjo este efecto en posición decúbito. La Metilclotiacida provocó un descenso de la presión arterial en ambas posiciones en 7 de 13 pacientes tratados (53.8%).

Con la administración del Placebo las presiones en decúbito descendieron en forma notoria en 4 de los casos (16.6%) y en posición de pie en 3 (8.3%), aunque el promedio de disminución para cada grupo fue de 5.9 y 3.7 mm. Hg, respectivamente.

Aunque un análisis superficial haría aparecer los resultados an-

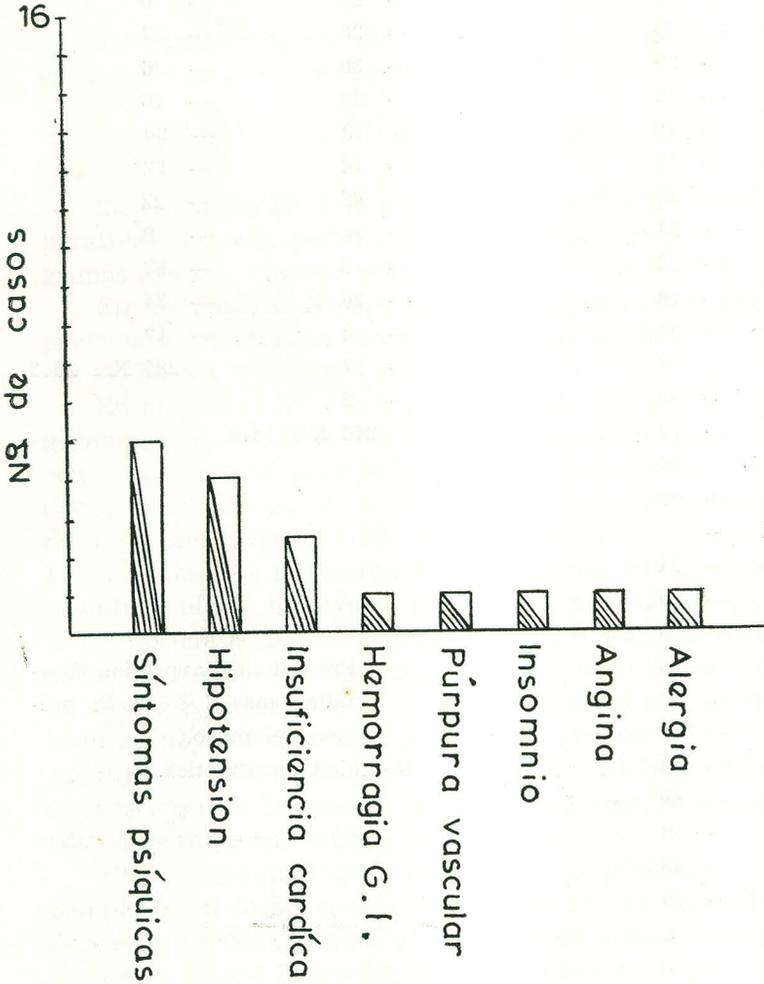
CUADRO N° 3

VARIACIONES EN LA PRESION MEDIA + OBTENIDAS CON PLACEBO, PARGILINA, METILCLOTIACIDA Y PARGILINA - METILCLOTIACIDA EN RELACION A LA PRESION MEDIA CONTROL EN CADA PACIENTE, POSICION ERECTA

Placebo mm Hg	Pargilina mm Hg	Metilclot. mm Hg	Metil. Parg. mm Hg
- 17	- 43	- 29	- 10
- 13	- 24	- 28	- 37
- 10	- 20	- 39	- 26
- 6	- 12	- 22	- 16
- 10	- 29	+ 18	- 30
- 7	- 13	- 18	- 22
+ 3	- 28	- 22	- 23
+ 2	- 23	- 46	- 8
- 8	- 52	- 8	- 67
- 12	- 64	- 26	- 34
+ 32	- 52	- 3	- 12
- 12	+ 8	- 17	285 X= 25.9
- 1	- 22	- 2	
- 14	- 3	242 X= 18.6	
+ 10	- 36		
- 24	- 29		
- 3	- 21		
- 22	- 24		
- 0	- 20		
- 14	- 25		
+ 3	- 26	+ Presión media: presión dias-	
- 18	- 12	tólica más 1/3 de la pre-	
+ 5	- 33	sión del pulso.	
- 25	- 35	X= Media aritmética.	
166 X= 69	- 69		
	- 16		
	- 49		
	- 39		
	- 51		
	+ 3		
	- 17		
	872 X= 28		

GRAFICA Nº 2

CAUSAS DE SUSPENSION DE LA PARGILINA EN 16 PACIENTES



teriores como altamente significativos, la aplicación de un estudio estadístico cuidadoso, (cuadros Nros. 5 y 6), revela que de los tres grupos de tratamiento sólo tiene significación estadística el efecto producido por el Clorhidrato de Pargilina sobre la presión arterial en posición de pie.

Los resultados obtenidos con la Metilclotiácida en posición decúbito, y con la combinación Metilclotiácida-Pargilina en posición de pie, hacen pensar por la proximidad en que se encuentran al límite de la significación estadística, que posiblemente el tamaño de la muestra en cada caso fue insuficiente.

EFFECTOS SECUNDARIOS

De los 24 pacientes que recibieron Placebo, 7 (29.5%) se quejaron de: astenia (3), mareos (2), sudoración (2), urticaria (1), nerviosidad (1) y vértigo (1).

CUADRO N° 4

EFFECTOS DE LOS DIVERSOS HIPOTENSORES EMPLEADOS

Medicamento	Nº de casos	Efecto hipert.	Efet. Hip. en dec.	Efectos Colat.
Pargilina	31	23 (74.1%)	9 (29.%)	21 (65.9%)
Metilclotiácida	13	8 (66.7%)	7 (53.8%)	6 (46.1%)
Metilclotiácida Pargilina	11	7 (36.6%)	1 (9.1%)	5 (45.4%)
Placebo	24	7 (29.1%)	4 (16.6%)	
Pargilina Total	42	30 (71.4%)	10 (23.8%)	26 (61.9%)

En 6 (46.1%) de los 13 enfermos tratados con Metilclotiácida se observó: cefalea en 3, insomnio en 2, mareos, náuseas y palpitaciones en 1.

En 21 (67.7%) de los 31 pacientes tratados exclusivamente con Pargilina se observaron efectos colaterales. Cuando se prescribió Clorhidrato de Pargilina y Metilclotiácida se presentaron en 5 pacientes (45.4%), reacciones colaterales.

26 pacientes (61.8%) de 42 que fueron tratados con Pargilina sola o en combinación, presentaron reacciones secundarias siendo las principales: sudoración (20), y mareos posturales (20) (Ver Fig. N° 1).

En 4 pacientes adicionales de ese mismo grupo se observó: una disminución de la cifra de hemoglobina, mayor de 3 gms. y del hematocrito mayor de 5% al final del período de control. Durante el período del tratamiento con Clorhidrato de Pargilina (100mgs), se presentó en un paciente infarto del miocardio, con insuficiencia cardíaca, y una muerte por accidente cerebrovascular en un enfermo que recibía 50 mgs. de Pargilina y 10 mgs. de Metilclotiacida.

Las alteraciones neurológicas observadas incluyeron: Dislalia, temblor extrapiramidal, desorientación en tiempo y espacio, fotopsias, obnubilación mental, pérdida del conocimiento y convulsiones.

Fue necesario suspender el tratamiento en 16 pacientes (Fig. N° 2) por: síntomas psíquicos severos en 5, (ansiedad, excitabilidad psicomotora, ideas de suicidio, conducta bizarra), con dosis entre 50 y 150 mgs. de Clorhidrato de Pargilina. Hipotensión postural en 4 (dosis de 40 a 100 mgs. de Pargilina). En 2 enfermos se presentó insuficiencia cardíaca durante el tratamiento (dosis de 100 y 200 mgs. de Pargilina). Por hemorragia gastrointestinal, por púrpura vascular, por insomnio rebelde y por angina persistente en otros 4 casos que recibían dosis de 30 a 100 mgs. Por urticaria y por edema angioneurótico en un paciente que recibía 125 mgs. de Pargilina y 10 de Metilclotiacida.

CUADRO N° 5

ANALISIS ESTADISTICO DE LAS VARIACIONES DE LA PRESION ARTERIAL EN POSICION SUPINA

Clasificación	Valor del período mm Hg	Diferencia con control mm Hg	P.
Control	141.6		
Placebo	135.7	5.9	0.63
Pargilina	128.5	13.1	0.23
Metilclotiacida	125.1	16.5	0.10
Metilclotiacida Pargilina	140.0	1.6	0.92

Valor necesario para alcanzar una P. O.05 = 18.8.

Valor necesario para alcanzar una P. O.01 = 26.5

DISCUSION

La efectividad comparada de otros tratamientos hipotensores con diversos fármacos varía del 17% al 72% aumentando los efectos secundarios en forma paralela a la actividad hipotensora (8, 9, 10). En este estudio encontramos un 74%, dato estadísticamente significativo, de respuesta hipotensora al usar el Clorhidrato de Pargilina.

Queremos, sin embargo, llamar la atención acerca de la frecuencia de reacciones secundarias en nuestra experiencia, pues si bien algunos síntomas, (mareos posturales, astenia, cefalea, etc.) son inherentes a casi todo régimen hipotensor, o pueden deberse a la enfermedad en sí, el elevado porcentaje de casos en los cuales fue necesario suspender el tratamiento, ignorando el médico tratante y el mismo paciente si en un momento dado estaba recibiendo fármaco activo o Placebo, limita mucho la utilización clínica del medicamento.

Aunque la reactivación de ulcus péptico y la hemorragia gastrointestinal severa en uno de los pacientes pudo haber sido coincidental, el descenso significativo en los valores de la hemoglobina en 4 casos adicionales, así como el púrpura vascular que presentó un enfermo, hacen necesarios nuevos estudios de laboratorio conducentes a esclarecer en forma definitiva esos aspectos.

En contraposición a la experiencia de otros (11), observamos la aparición de angina durante el tratamiento con Clorhidrato de Pargilina. El mecanismo por el cual esto se produjo nos es desconocido. No conocemos la medida en que la droga afecta el flujo coronario.

CUADRO N° 6

ANALISIS ESTADISTICO DE LAS VARIACIONES DE LA PRESION ARTERIAL EN POSICION DE PIE

Clasificación	Valor del promedio mm Hg	Diferencia con el control mm Hg	P.
Control	140.2		
Placebo	136.5	3.7	0.78
Eutonil	112.8	27.4	0.02
Endurón	123.6	16.6	0.18
Eutonil-Endurón	119.5	20.7	0.12

Valor necesario para alcanzar una P. O.05 = 25.01

Valor necesario para alcanzar una P. O.01 = 26.5

Coincidiendo con la experiencia de Stnick y Col. (12), observamos la aparición de Insuficiencia cardíaca congestiva durante la terapéutica con Pargilina, en dos pacientes, en uno de ellos concomitante con un infarto del miocardio el cual podría explicarla; no así en el otro caso en el que no sabemos si la relación es directa o simplemente coincidental en vista de los hallazgos de Brest y Col. (13), quienes encontraron que la droga no disminuye el débito cardíaco.

El ascenso en los valores de úrea en algunos de nuestros casos si se concilia con la disminución observada en la filtración glomerular. (13).

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Se presentan los resultados obtenidos en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial en 48 pacientes ambulatorios observados por períodos de 3 meses a un año con Clorhidrato de Pargilina, Metilclotiacida y la combinación de las dos.

2. El Clorhidrato de Pargilina es un potente hipotensor ortostático.

3. Se discuten los efectos colaterales y las reacciones secundarias al tratamiento.

4. En vista de los resultados obtenidos en esta experiencia creemos que son necesarios estudios más profundos acerca del mecanismo de acción del Clorhidrato de Pargilina y sus efectos tóxicos.

SYNOPSIS

Pargiline Hydrochloride and Methyl-clothiazide were given to a total of 48 patients, alternating with identical placebos, and using a double blind method of control, for periods ranging from 3 to 12 months. Although Pargiline seems to be a potent orthostatic hypotensive drug, the hypotensive effect did not reach statistical significance when the effect was evaluated in the supine position; besides, the high incidence of secondary reactions, that forced to stop the drug in one third of the patients, and the severity of some of the observed collateral effects (reactivation of peptic ulcer, confusional reactions, cerebral hemorrhage, congestive heart-failure, angina, orthostatic hypotension), makes it necessary the permormance of further studies on the mechanism of action and the toxicity of the drug before wide scale clinical use is recommended.

Los cálculos de significación estadística fueron verificados por el Dr. William Mejía y el señor Marcelo Huerta del Departamento de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina y de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Antioquia.

Los autores hacen público su reconocimiento a la Compañía Farmacéutica ABBOTT International por el suministro de las drogas empleadas en el presente estudio.

REFERENCIAS

- 1 Sjordsma, A. New Biochemical approaches to treatment of hypertension. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 88: 933, 1960.
- 2 Moser, M. Amine Oxidase Inhibitors in the treatment of essential hypertension. *J. Am. Geriatrics Soc.*, 9: 440, 1961.
- 3 Taylor, J. D., Wykes, A. A., Gladish, Y. C. and Martin, W. B. New inhibitor of Monoamineoxidase. *Nature*, 187: 941, 1960.
- 4 Ford, R. V. Clinical and Pharmacologic observations on a monoamine oxidase inhibitor (Pargyline Hydrochloride) Hypertension. *Current Therapy Rev.*, 3: 378, 1961.
- 5 Bryant, J. M., Torosday, S., Schwartz, N., Fletcher, L., Jr., Fertig H. Schwartz, M. S., and Quan, R. B. F. Antihypertensive properties of Pargyline Hydrochloride. *J.A.M.A.*, 178: 132, 1962.
- 6 Maronde, R. F., Haywood L. J., Finstein D. and Sobel Ch. The monoamine oxidase inhibitor Pargyline Hydrochloride, and Reserpine. *J.A.M.A.* 184: 7, 1963.
- 7 Bryant, J. M., Schuartz, N., Torosday S., Fertig, H. Fletcher. L. Jr., Schwartz M. S., Quan R. B. F. Long term antihypertensive effect of Pargyline HCl with and without diurectic sulfonamides. *Ann. of the N. Y. Acad. of Ss.* 107: 1023, 1963.
- 8 Wolf, R. L., Mendlowitz, M., Weigl, A., Cohen, E. S., Kornfeld, P., Dobo S., Gitlow. S. E., and Naftchi, N. E. The Drug treatment of Hypertension. *J. Mt. Sinai Hosp.* 28: 191, 1961.
- 9 Moyer, J. H. and Brest, A. N. The present status of Veratrum alkaloids and adrenergic blocking agents. Hypertension, Recent advances. The second Hahnemann symposium on Hypertensive disease. Lea and Febinger, Philadelphia 1961. Pag. 296.
- 10 Mendlowitz, M., Parets, A. D., Gold, T., and Drachman, S. R. Drug therapy in Primary Hypertension in relation to the severity of the disease. *J. Chron. Ds.*, 7: 484, 1958.
- 11 Pollack, P. J. The use of Pargyline Hydrochloride in the treatment of Hypertension. *Current Therap. Res.*, 5: 264, 1964.
- 12 Sutnick, A. J., Fewell, J. W. and Soloff, L. A. Clinical observations on the antihypertensive effect of Pargyline Hydrochloride. *Ann. J. of the Med. Sci.*, 245: 166, 1963.
- 13 Brest, A. N. Onesti, G., Heider, Ch., Moyer J. H. Cardiac and Renal Hemodynamic Response to Pargyline. *Ann. of the New York, Acad of Sci.* 107: 1016, 1963.

**SARCODIOSIS: BREVE REVISION, CON ENFASIS EN SUS MANIFESTACIONES
INTRATORACICAS Y PRESENTACION DE UN CASO**

Dr. Ernesto González Caicedo *

Introducción

Sarcoidosis es una entidad observada con bastante frecuencia en los países del Norte de Europa y en los Estados Unidos. Incluye manifestaciones polimorfas, de gran interés para el clínico, y que requieren muchas veces, considerable agudeza para su adecuado reconocimiento y correcto diagnóstico.

Son relativamente pocos los casos diagnosticados en Latinoamérica, y tenemos la impresión de que la entidad es prácticamente desconocida entre nosotros. El autor espera que este trabajo, en el que revisan aspectos diversos, con énfasis en las manifestaciones intratorácica y se presenta un caso demostrativo, estimule la búsqueda de la entidad en nuestro medio, para que podamos pronto absolver el interrogante acerca de su verdadera incidencia en Colombia.

Breve recuento histórico

Los primeros estudios hechos en sarcoidosis se refirieron primordialmente a las manifestaciones cutáneas de la enfermedad; así,

* Instructor en Medicina, Departamento de Medicina, Universidad de Tulane, Escuela de Medicina. New Orleans, Louisiana, EE. UU.

Hutchinson (1), en 1899 y posteriormente Besnier (2), describieron lesiones que este último autor denominó "Lupus. Pernio". Tenneson (3), en 1892 hizo el primer estudio histológico de las lesiones; y César Boeck introdujo la palabra "sarcoide" en la literatura médica, impresionado con la semejanza microscópica que dichas lesiones guardaban con las observadas en casos de sarcoma (4). Este mismo autor hizo posteriormente, otras contribuciones importantes al conocimiento de la entidad: describió las lesiones en los ganglios linfáticos, membranas mucosas y órganos internos; reconoció los cambios óseos y postuló la teoría de que la entidad era de origen infeccioso, relacionada íntimamente con el bacilo tuberculoso; adoptó por esta razón el nombre de "Lupoide miliar benigno" (5).

En 1914, Schauman (6), contribuyó a ordenar las diferentes teorías e ideas imperantes entre los estudiosos de la época; este autor fue de opinión de que las distintas manifestaciones observadas constituían una misma entidad; llamó la atención sobre la uniformidad del cuadro anatomopatológico encontrado en las diversas lesiones; y pensando en un granuloma infeccioso, lo llamó "linfogranuloma benigno", para distinguirlo de la forma maligna, o enfermedad Hodgkin. Posteriormente, numerosos trabajos comenzaron a aparecer en la literatura Europea y Americana. Los investigadores fueron dándose cuenta de que se trataba de una entidad relativamente frecuente, de manifestaciones variadas, en la que prácticamente todo órgano o sistema podría estar comprometido; y a pesar de que la lesión histológica fundamental no es un sarcoma, el término "Sarcoidosis" ha permanecido hasta nuestros días, ya, al parecer, definitivamente consagrado por el uso.

Incidencia

Determinar la verdadera incidencia de Sarcoidosis es un problema complejo, debido principalmente a que la mayoría de los casos son de curso benigno, y no producen síntomas que lleven al paciente a consulta médica; la enfermedad es frecuentemente de curso limitado, y reversible en la gran mayoría de los casos; y es común que el diagnóstico se sospeche al hacer una radiografía de tórax de rutina.

En los Estados Unidos, la raza negra es especialmente vulnerable. La mortalidad en esta raza fue seis veces más grande que en blancos, en el período 1954-1958. (7). En estudios hechos en la ciudad

de Nueva York (8), la incidencia de la enfermedad fue de 70 por 100.000 habitantes en gente de color, mientras que en áreas predominantes blancas, la relación fue sólo de 7 por 100.000. En estudios hechos en la población militar de los Estados Unidos, las diferencias son aún más notables; la rata de incidencia fue 26 veces más alta en negros que en blancos durante la segunda guerra mundial (9). Otros investigadores encuentran cifras semejantes (10).

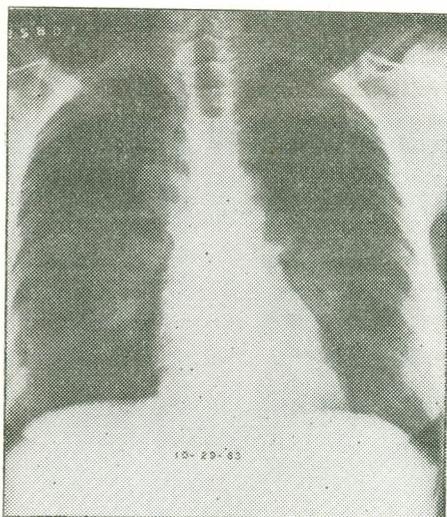


Fig. 1 - Obsérvense las enormes adenopatías hiliares bilaterales y paratraqueales derechas. También hay compromiso de ganglios sub-carineales. Mínimo infiltrado lineal en campos pulmonares inferiores.

Parece también definitivamente establecido que la entidad es más frecuente en mujeres. Datos colectados de diferentes hospitales así lo demuestran. Israel y Sones en Filadelfia muestran un total de 160 casos, 55 ocurrieron en hombres, mientras que 105 correspondieron a mujeres (11). En la Clínica Mayo, la relación fue de 76 hombres y 118 mujeres, para un total de 194 casos (12).

En el Estado de Louisiana, EE. UU., y durante el período comprendido entre 1949 y 1959, se encontró que la enfermedad ocurrió aproximadamente 65% más frecuentemente en mujeres; la distribución racial fue notable, siendo siete veces más alta en individuos de raza negra que en blancos (13). En Europa, la predilección de la entidad por sujetos del sexo femenino, está ilustrada por las series de

Löfgren (14) en Estocolmo (51 hombres, 161 mujeres, para un total de 212 pacientes). Hedwall en Upsala, Suecia (15) y Douglas (16) en Edinburgo traen cifras similares.

En cuanto a la América Latina, la única información que hemos podido obtener es la suministrada por Puriel y Navarrete (17). Estos dos autores uruguayos reportan la existencia de 194 casos, de los cuales 67 proceden de su país; los otros, principalmente de la Argentina, Brasil y Chile. No sabemos hasta que punto la exigua incidencia señalada representa un hecho real. Posteriores estudios habrán de aclarar esta situación en nuestros países.

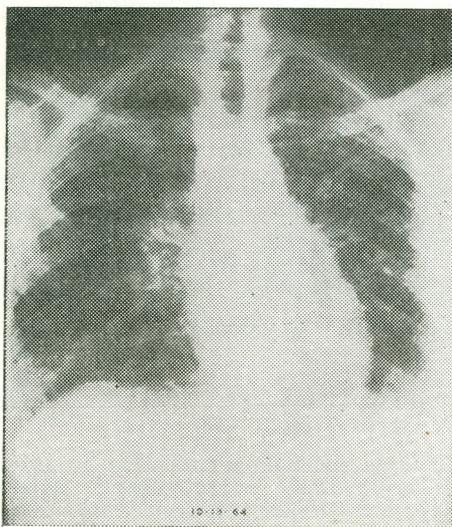


Fig. 2 - Extenso compromiso bilateral, con lesiones mal definidas, en ocasiones groseramente nodulares, a veces de tipo linear.

La edad de aparición de la enfermedad es difícil de establecer, ya que necesariamente los estudios sólo pueden referirse a la edad en que se hizo el diagnóstico. Sin embargo, parece claro que es rara en niños, y que su mayor incidencia se encuentra entre la tercera y la cuarta década de vida; así lo demuestran estudios hechos por medio de investigaciones radiológicas masivas (18). También es esta la experiencia en el estado de Louisiana, EE. UU. (13), y en la mayor parte de las series en ese país.

La mayor fuente de datos histológicos procede hoy día de biopsias obtenidas de piel, ganglios linfáticos, tejidos pre-escalénicos, y aún de estructuras profundas, como hígado, bazo, pulmón, glándulas salivares y médula osea. El cuadro histológico de todas estas estructuras es muy consistente: esencialmente se trata de un granuloma de tipo tuberculoso, compuesto de células epitelioides, pequeño número de linfocitos, y frecuentemente, células de tipo Langhans. El granuloma se diferencia de los que se ven típicamente en tuberculosis, por las siguientes características, de acuerdo con Uehlinger (19):

1. Las células epitelioides no están situadas en forma compacta, y no tienen distribución radial.
2. El granuloma no muestra ni caseificación central, ni incluye el anillo periférico de linfocitos.

El proceso histológico fundamental se repite una y otra vez, en una forma que ha sido llamada "monótona", en todos los órganos envueltos por la enfermedad. La transformación final del granuloma se hace por hialinización y fibrosis en cicatrices completamente acelulares.

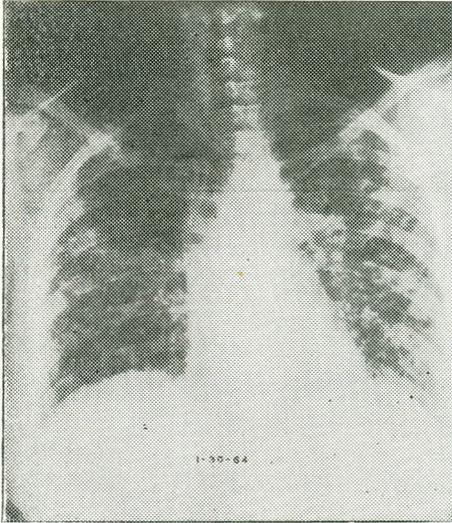


Fig. 3 - Extenso infiltrado bilateral de tipo miliar. Sarcoidosis comprobada con biopsia pre-escalénica.

Prácticamente, todos los órganos de la economía pueden estar comprometidos; sin embargo, la enfermedad tiene predilección por ciertas estructuras, como lo demuestran datos colectados de la literatura. James (20), señala la siguiente distribución en 261 pacientes en los que el diagnóstico se ha hecho o por biopsia o confirmado con una prueba de KVEIM positiva: (tabla 1).

En la clásica monografía de Longscope y Freiman (21), los autores incluyen casos de autopsia colectados de fuentes diversas, así como los suyos propios; los porcentajes son semejantes a los citados, si tenemos en cuenta que ciertas áreas, como ojos, piel, etc., no son examinados rutinariamente en todas las autopsias. Del análisis de estas y otras series, se desprende que el compromiso intratorácico, es la manifestación más común de la enfermedad.

Etiología

La causa fundamental de la entidad es aún desconocida. Por muchos años, la teoría de que la Sarcoidosis es una forma de tuberculosis, ha sido muy popular. Los argumentos han sido la semejanza de la lesión histológica básica, y el hecho de que ambas entidades coe-

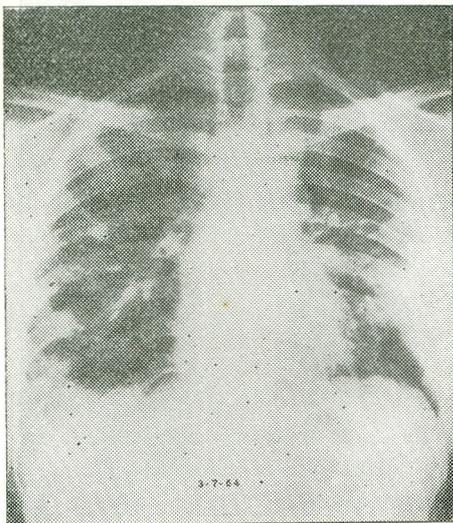


Fig. 4 - Sarcoidosis, semejando metastasis pulmonares. Obsérvense las lesiones nodulares en el hemitórax derecho.

xisten frecuentemente en el mismo paciente. Sin embargo, como ya se señaló antes, importantes diferencias existen en la histología de las lesiones; en cuanto a la coexistencia de Sarcoidosis y tuberculosis en el mismo individuo, hay muchas diferencias de opinión acerca de cuan frecuentemente ocurre; y siendo la tuberculosis una enfermedad de alta incidencia, es difícil excluir en estos casos la presencia del azar. Por otra parte, casi nadie ha sido capaz de producir tuberculosis en el animal de experimentación, mediante la inoculación de material procedente de enfermos con Sarcoidosis; y cultivos para *Mycobacterium tuberculosis* obtenidos de pacientes con sarcoide, son habitualmente negativos. También debe señalarse la alta incidencia de tuberculino-negativos en sarcoidosis; la distinta predilección por órganos extratorácicos que demuestran las dos entidades; y el hecho de que la reacción de Kveim, frecuentemente positiva en sarcoidosis, es casi siempre negativa en el tuberculoso.

Además, hay otros hechos que no pueden pasarse por alto: tuberculosis es más frecuente en hombres, siendo lo opuesto, cierto en sarcoidosis; mientras que la incidencia de tuberculosis está declinando en muchos países, el diagnóstico de sarcoidosis continúa haciéndose con igual o mayor frecuencia que hace algunos años, y precisamente en países que han obtenido éxitos más notables en la lucha antituberculosa. Por lo tanto, la relación etiológica de las dos entidades es puesta en duda cada vez con más énfasis.

La semejanza de las lesiones de sarcoidosis con otros cuadros patológicos ha sido repetidamente señalada; entre ellas mencionaremos la Brucelosis (22), la intoxicación por berilio (23), y Silice (24). Pero los intentos de encontrar una relación causal entre ellas, han fracasado hasta ahora. El hecho es que el granuloma observado en sarcoidosis no es, ni mucho menos, patognomónico de esta entidad, y puede ser observado en las condiciones anotadas arriba, y en muchas otras.

Recientemente se ha observado que el lugar de nacimiento de personas con sarcoidosis guarda una distribución similar a la de bosques de pino en los Estados Unidos (25). Se ha mostrado que la inyección intracutánea de suspensiones con polen de este árbol, produce, en el animal de experimentación, lesiones semejantes a las de sarcoidosis; estas lesiones se limitan al lugar de la inyección y a los ganglios linfáticos regionales (26). Posteriormente, administrando este material a conejillos, vía intranasal, se lograron producir lesiones granulomatosas en los pulmones de los animales (27). Sin embargo, en estudios adelantados en otros países (19, 28), no se ha encontrado nin-

guna relación entre la existencia de bosques de pino y la incidencia de la enfermedad. Esta teoría, por lo tanto, permanece en el terreno especulativo y debe ser confirmada por subsecuentes investigaciones.

Es la sarcoidosis una enfermedad producida por un agente específico, o se trata de un síndrome que reconoce múltiples causas?

Este es un interrogante que aún no se ha podido absolver; por muchas autoridades como Israel (29), creen que, dada la uniformidad del cuadro clínico, datos de laboratorio e historia natural observados en Europa y en América, se trata de una entidad bien definida, muy probablemente debida a un agente común, cuya causa aún desafía los esfuerzos de la investigación científica.

Consideraciones Clínicas

Hoy se acepta que para hacer el diagnóstico de sarcoidosis bastan un cuadro clínico compatible, y una biopsia que muestre lesiones granulomatosas de las características ya descritas; o en su defecto, una prueba de Kveim positiva (30). El cuadro clínico suele mostrar un comienzo muy insidioso, y es notable como muchos pacientes con extenso compromiso torácico a los rayos x muestran a veces, poco o ningún síntoma.

En la experiencia del autor, los casos que buscan ayuda médica lo hacen generalmente por síntomas vagos de malestar general, febrículas, pérdida de peso, tos seca y disnea de esfuerzo; algunos acusan dolores torácicos poco intensos; a veces, hay síntomas oculares y lesiones cutáneas. El paciente consulta en ocasiones, por haber observado ganglios linfáticos hipertrofiados, o tumefacción de las glándulas parótidas. No son infrecuentes los dolores articulares vagos. El examen físico general muestra frecuentemente adenopatías axilares, inguinales, cervicales o supraclaviculares; a veces, hepato y/o esplenomegalia. Con frecuencia, conjuntivitis y granulomas conjuntivales. El oftalmólogo puede demostrar uveítis granulomatosa activa o inactiva, con una frecuencia que se ha señalado hasta en un 50% (31).

Las lesiones cutáneas adoptan las siguientes formas, de acuerdo con Longscope y Freiman (21-b): 1. Nódulos pequeños, ligeramente elevados. 2. Masas grandes que forman conglomerados, envuelven los tejidos subcutáneos y hacen protrusión sobre la piel. 3. Placas grandes, aplanadas, que cubren considerables áreas de la piel del tronco o extremidades.

Los pequeños nódulos constituyen las lesiones más frecuentemen-

te observadas; aparecen generalmente en la cara, alrededor de órbitas, sobre las orejas, los hombros y las extremidades superiores. Varían desde unos pocos milímetros de diámetro hasta aproximadamente un centímetro, y son de color amarillo o púrpura; frecuentemente muestran una umbilicación en su centro. En todo caso en que se sospeche sarcoidosis, deben obtenerse radiografías de los huesos de las manos y de los pies. Frecuentemente, con incidencias de aproximadamente un 17% (21, 32, 33), se observan quistes, en forma de áreas circunscritas de rarefacción, especialmente en falanges de huesos metacarpianos y metatarsianos.

TABLA 1

Sistemas comprometidos en 261 pacientes con diagnóstico histológico de sarcoidosis. Adaptado de James, D. G.: Amer. Rev. Resp. Dis. 84: 1961. (Suplemento, p. 15)

	Por ciento
Intratorácico	84
Ganglios linfáticos	38
Ojos	31
Piel	21
Bazo	15
Hueso	7
Glándulas salivares	7

Debe hacerse énfasis nuevamente en el hecho de que un porcentaje muy considerable de casos se descubre mediante radiografías de tórax de rutina, obtenidas en personas asintomáticas.

Todas estas manifestaciones descritas pueden presentarse en un mismo paciente en forma sucesiva, y aún coexistir simultáneamente en algunos casos; el cuadro sigue su desarrollo irregular, con remisiones y exarcebaciones que duran años, y aunque en general, es de curso benigno, y muy frecuentemente se estaciona o cura sin dejar secuelas, en ocasiones puede llevar a invalidez y muerte; esta última generalmente es secundaria a insuficiencia respiratoria y/o cor pulmonale.

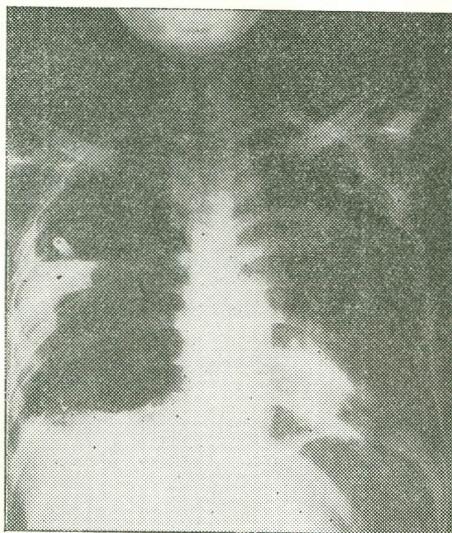


Fig. 5 - Este caso presenta varias de las complicaciones tardías observadas en sarcoidosis torácica. Hay una gran bula en la porción superior del hemitórax derecho, infectada secundariamente (imagen hidro-aérea). En el lado izquierdo hay otra cavidad, que no se ha reproducido bien en la fotografía.

Diagnóstico Histológico

Con un cuadro clínico poco claro como el que suele acompañar a la sarcoidosis, es indispensable obtener confirmación histológica para establecer el diagnóstico. Ya hemos visto que la lesión fundamental es una granuloma sin signos de caseificación, cuyas características más importantes se describieron. Afortunadamente, es posible obtener biopsias "compatibles" con sarcoidosis en un alto porcentaje de casos, y los ganglios linfáticos proporcionan un excelente material, ya que son palpables en un elevado número de pacientes y arrojan biopsias positivas en un 62% de estos (31). También las lesiones cutáneas constituyen magnífica fuente de información. Las biopsias de grasa pre-escalénica, aún en la ausencia de ganglios regionales palpables, ofrecen también muchas posibilidades de éxito (34). Igualmente biopsias hepáticas con aguja, un procedimiento que en manos experimentadas envuelve muy poco riesgo para el paciente, puede ser de mucha ayuda cuando otros medios han fallado; se

ha reportado un porcentaje de biopsias hepáticas positivas tan alto como el señalado para las de ganglios linfáticos (35). Otros procedimientos menos corrientemente empleados incluyen punciones de médula ósea, biopsias musculares, y, como último recurso, biopsia abierta de pulmón.

Reacción de Kveim

Descrita primero por William y Nickerson (36) y perfeccionada por Kveim (37), esta prueba se basa en la inyección intracutánea de material procedente de enfermos con sarcoidosis, (usualmente extractos de ganglios linfáticos o bazo). En los casos positivos, se produce un nódulo palpable, que llega a tener 3-8 mm. de diámetro al cabo de 4 a 6 semanas; se hace entonces una biopsia que muestra un típico granuloma, sarcoidotico. Cuando no se produce un nódulo, se considera la prueba como negativa y por lo tanto, no se produce a hacer la biopsia. La prueba es positiva en un alto porcentaje de pacientes con sarcoidosis activa; las cifras colectadas de la literatura muestran porcentajes que fluctúan entre el 86 y el 74% con pocos falsos positivos (38, 39). Sin embargo, existen dos desventajas importantes: 1.

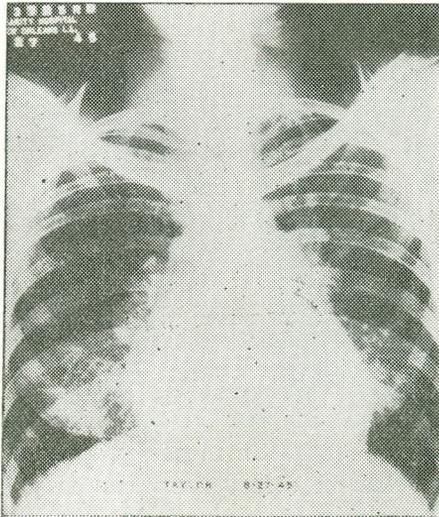


Fig. 6 - Imágenes que semejan un fino retículo (pulmón en "panal de abeja"), en ambas regiones paracardiácas inferiores. Obsérvese el agrandamiento de la silueta cardíaca, secundaria o cor pulmonable.

frecuentemente negativa en casos crónicos e inactivos; y 2. Es difícil obtener reactivos uniformemente estandarizados y de potencia idéntica, que hagan comparables los resultados obtenidos por diferentes investigadores.

Exámenes de Laboratorio

Ciertos exámenes complementarios ayudan en el diagnóstico de esta entidad; entre ellos citaremos la elevación de las proteínas plasmáticas, especialmente las gama-globulinas. Puede haber hipercalcemia con hipercalciuria que, en forma transitoria, se observa en más de un 25% de los pacientes (40), siendo, en pocas ocasiones de tal intensidad que se convierte en indicación para el uso de esteroides. El fósforo sérico, por otra parte, suele permanecer normal (41). La causa de la hipercalcemia ha sido atribuida generalmente a excesiva absorción intestinal de calcio (42); otros autores piensan que se trata de un fenómeno de hipersensibilidad a la vitamina D. (43, 44).

La reacción a la tuberculina es generalmente negativa en sarcoidosis, una situación que ha sido calificada de "anergia" tuberculínica. Este es un hecho que se observa en un porcentaje de casos que van desde el 60% (45), hasta más del 80% (32) datos que son estadísticamente significativos, ya que la proporción de tuberculino-negativo en la población general suele ser mucho menor que las cifras citadas. Además, pacientes vacunados con BCG no desarrollan hipersensibilidad a la tuberculina, como ha sido demostrado por Israel (46). Tampoco hay reacción a antígenos preparados por otras cepas de bacilos ácido-alcohol resistentes, como *M. butyricum*, *M. smegmatis*, *M. leprae* y otros (47). Las causas de este fenómeno permanecen desconocidas.

Curso y Pronóstico

La enfermedad es notable por su curso irregular, con exacerbaciones y remisiones a lo largo de meses y años; es frecuente observar lesiones migratorias en diferentes órganos y sistemas, curación de ciertos focos y aparición simultánea de otros nuevos; períodos de estancamiento, seguidos de recidivas.

En Filadelfia se observaron 211 pacientes durante 20 años, encontrándose que se recuperaron completamente de la enfermedad el

34.6%, mejoraron 31.8%, y en 16.1% hubo agravamiento definitivo. La mortalidad fue de un 9.5% (48). Otras cifras de mortalidad colectadas por diferentes autores, fluctúan ampliamente: desde un 6.0% en Inglaterra (49), hasta un 28% en Baltimore (21-c).

Se ha demostrado también que el tipo de compromiso pulmonar tiene relación importante con el pronóstico. Scadding (50), en un grupo de 136 pacientes, mostró que aquellos con adenopatía hilar sola, curan en un 84%; los que tienen tanto adenopatías hiliares como infiltración pulmonar, lo hicieron en un 53%; mientras que el pronóstico fue mucho más sombrío para aquellos cuyos rayos X mostraron signos de fibrosis pulmonar. Es digno de anotarse que en Europa se considera como un signo favorable la aparición de eritema nudoso como parte del cuadro (51); esta manifestación cutánea es observada con poca frecuencia en los Estados Unidos.

Tratamiento

Los esteroides córtico-suprarenales constituyen hasta ahora la terapia más efectiva de que se dispone, y se obtienen mejorías subjetivas en un elevado porcentaje de casos. Sin embargo, aún no está aclarado hasta que punto estas drogas van a alterar el proceso his-

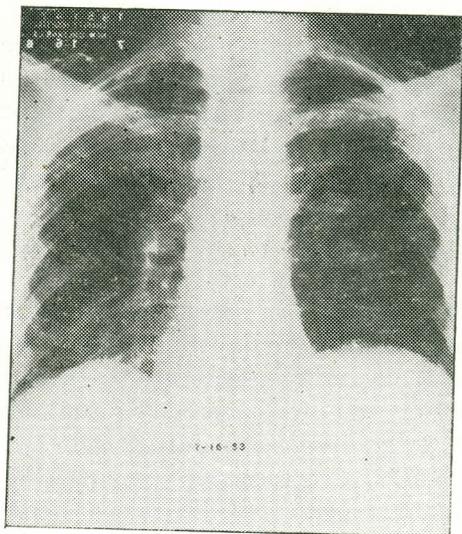


Fig. 7 - Paciente E. L.: Sarcodosis crónica, con fibrosis pulmonar bilateral.

tológico mismo; y no es infrecuente encontrar pacientes que, a pesar del tratamiento, progresan hacia la fibrosis pulmonar.

En el ya citado Reporte del Grupo Médico de la Conferencia Internacional de Sarcoidosis reunida en Washington en junio de 1960 (30), se acordaron indicaciones precisas para el uso de esteroides:

1. Enfermedad ocular activa.
2. Compromiso pulmonar progresivo, mostrado por aumento en la sintomatología, cambios radiológicos, o empeoramientos de la función pulmonar.
3. Hipercalcemia o hipercalciuria persistentes.
4. Compromiso del sistema nervioso central.
5. Lesiones cutáneas deformantes.
6. Sarcoidosis del miocardio.

En general este es un esquema usado ampliamente; se suele iniciar con prednisona, 50-60 mg. diarios (o cualesquiera de los otros esteroides sintéticos, en cantidades equivalentes); dosis que se va disminuyendo en forma progresiva en un lapso de aproximadamente tres meses, hasta obtener el máximo grado de beneficio. A veces, es necesario aumentar la medicación cuando hay signos de recidivas; en otras ocasiones, basta con pequeña dosis de mantenimiento que, de acuerdo con cada caso, pueden interrumpirse al cabo de meses, o deberán continuarse indefinidamente. La Cloroquina ha sido usada en forma bastante extensa, y con buenos resultados (52, 53). Sin embargo, se ha reportado casos de severo daño a la retina como consecuencia de su empleo, por lo cual, el uso de esta droga en sarcoidosis debe mirarse con cierto recelo.

Sarcoidosis Endotorácica

Como ya hemos mostrado, la sarcoidosis endotorácica constituye la manifestación más común de la enfermedad, y la que más frecuentemente lleva al diagnóstico. Por eso nos parece oportuno detenernos en sus diversas manifestaciones, y presentar algunas radiografías ilustrativas. Estas diversas manifestaciones han sido clasificadas de diferente manera. Creemos que, de acuerdo con nuestra experiencia, las siguientes constituyen las formas más usuales.

1. Adenopatía hiliar sola. Se observa compromiso de los ganglios hilares (traqueobronquiales y paratraqueales) que pueden adquirir

proporciones gigantescas (Fig. 1). En presencia de este cuadro radiológico, el diagnóstico diferencial debe hacerse con el grupo de los linfomas, enfermedad de Hodgkin, tuberculosis ganglionar, y a veces, con tumores mediastinales y metastasis hiliares.

Parece definitivamente establecido que esta forma de sarcoidosis precede siempre al compromiso pulmonar y extrapulmonar (51); de modo que se trataría del estadio inicial de la enfermedad. Es probablemente este tipo de lesión en nuestra Clínica; cuando el paciente consulta, generalmente ha pasado ya a otra forma más avanzada.

2. Compromiso del parénquima pulmonar. Habitualmente, coexisten el compromiso parenquimatoso y el de los ganglios hiliares. Esta es la forma más frecuentemente encontrada por nosotros.

De acuerdo con su aspecto radiológico, este grupo puede dividirse así: I. Sin fibrosis pulmonar:

a). Infiltración mal definida, que tiende a confluír (Fig. 2).

b). Imágenes nodulares pequeñas, a veces con zonas radiolúcidas en su centro, que tienden a confluír y a formar infiltrados de tipo neumónico; es semejante a la forma "acino nodular" de tuberculosis.

c). Infiltraciones finamente nodulares, de tipo miliar (Fig. 3).

d). Nódulos grandes, redondeados, de diversos tamaños, pero generalmente mayores de 5 mm., y que se asemejan a los observados en metastasis pulmonares procedentes de sarcomas y tumores renales (Fig. 4).

En la práctica, es muy frecuente observar algunos elementos de fibrosis en los tipos que acabamos de mencionar. Sin embargo y dentro de las conocidas limitaciones que existen para afirmar o negar la presencia de fibrosis por solo medios radiológicos, se puede admitir que el proceso de cicatrización no es aún muy extenso, y que este grupo tiene, en general, mejor pronóstico que el que describiremos a continuación:

II - Con fibrosis pulmonar:

a). Infiltrado finalmente linear, que se extiende en forma radial a partir de los hilios.

b). Gruesas bandas fibrosas, en forma de parches, a veces confluentes; puede haber signos de retracción en lóbulos o segmentos pulmonares. En ocasiones, se observan cavidades que pueden representar bulas enfisematosas o dilataciones bronquiectásicas. El llamado "pulmón en panal de abeja", se observa a veces, y es semejante

al que ha descrito en esclerosis tuberosa, escleroderma pulmonar y algunas de las xantomatosis. Este cuadro representa la transformación de bronquiolos y alvéolos en pequeñas dilataciones quísticas. Cuando hay infección sobreagregada, se puede observar la formación de abscesos, con niveles hidroaéreos (Figuras 5, 6). Es fácil imaginarse que estos son los casos que presentan un peor pronóstico, terminando muchas veces en insuficiencia respiratoria y falla ventricular derecha.

Presentación de un caso ilustrativo

Con el fin de mostrar la historia natural de la enfermedad y discutir algunos aspectos de las alteraciones en la función pulmonar, mostraremos este caso, seguido durante varios años en la Clínica de Tórax de la Facultad de Medicina de la Universidad de Tulane.

E. L., hombre de raza negra de 33 años, consultó al Charity Hospital de New Orleans por primera vez en septiembre de 1965, quejándose de sudoración nocturna y fiebre, desde hacía un mes; dolor en el lado izquierdo del tórax; tos seca, debilidad y pérdida de peso (15 libras); dolor abdominal poco intenso, localizado en epigastrio y ambos hipocondrios. Una radiografía de tórax mostró "extensos infiltrados bilaterales". El examen físico fue prácticamente negativo. Múltiples exámenes de esputo no revelaron bacilos tuberculosos. La tuberculina (PPD intermedia), fue negativa, lo mismo que las pruebas cutáneas con histoplasmina, blastomicina y coccidioidomicina. Otros estudios estuvieron en límites normales. El paciente fue dado de alta con diagnóstico de "infiltración pulmonar de causa desconocida", y enviado a la consulta Externa de Medicina para ser seguido allí. El paciente continuó presentando sintomatología semejante en los meses subsiguientes, cuando comenzó a sospecharse el diagnóstico de sarcoidosis. En enero de 1956 fue hospitalizado nuevamente; se le hizo biopsia de ganglios pre-escalénicos, reportada como "inflamación granulomatosa sin necrosis, compatible con sarcoidosis". No se encontraron bacilos ácido-alcohol resistentes. Las radiografías de tórax mostraron esencialmente el mismo cuadro observado en la primera admisión; cinco cultivos de esputo para bacilos tuberculosos fueron negativos. Otros exámenes de laboratorio mostraron: Hemoglobina: 14 gm. Leucograma: 5.430 leucocitos, con 67% segmentados, 3% eosinófilos, 7% monocitos y 23% linfocitos; parcial de orina: normal. Un nuevo PPD intermedio fue también negativo. Las proteínas séricas tota-

les fueron de 6.9%. El tratamiento; como se quejaba varios días, fue vista una uveítis aguda gran y de las manos fueron sarcoidosis, y se le for cíclico. El enfermo como trabajo habitual. Sin e de ese año, se apreció " ca, las proteínas séricas de 3.57% y globulinas ciente continuó con do INH 300 mg. diarios y joraron, y sólo se que definitiva inversión de 7.8% de proteínas séric se había modificado. I por lo cual se le hizo calcio sérico, sin embar plicación no estuvo re comenzaron a aparecer llo. Dos biopsias fueron dosis de prednisona fu lesiones cutáneas regre ses después.

Actualmente, el p grafías de tórax tomad bios; el paciente es cap recido nuevas lesiones. recibiendo ningún trat

Pruebas de función espirometrías, con los r

En abril de 1964 s do gases arteriales, en sidad de Tulane. Tabl

Este enfermo ilus con su evolución prok ganos y sistemas (en ojos). A pesar del ext radiografías (Fig. 7), e

les fueron de 6.9%. El paciente estuvo afebril durante toda su hospitalización; como se quejaba de dolor ocular y lacrimación desde hacía varios días, fue visto por los Oftalmólogos, quienes encontraron una uveítis aguda granulomatosa bilateral. Radiografías de los huesos y de las manos fueron negativas. Se le dio de alta con diagnóstico de sarcoidosis, y se le formuló Cortizona, Isoniazida y ácido-amino salicílico. El enfermo comenzó a sentirse mejor, ganó peso y volvió a su trabajo habitual. Sin embargo, en una radiografía tomada en agosto de ese año, se apreció "aumento de las sombras hiliares". En esta época, las proteínas séricas totales fueron de 6.82 gm.% con albúminas de 3.57% y globulinas de 3.25%. Durante los meses siguientes, el paciente continuó con dosis de mantenimiento de esteroides, así como INH 300 mg. diarios y PAS, 10 gm. al día. Los síntomas oculares mejoraron, y sólo se quejaba de tos seca ocasional. En 1960 ya había definitiva inversión de la relación albúmina-globulinas (2.89, 4.91), con 7.8% de proteínas séricas totales. El cuadro radiológico del tórax no se había modificado. En 1962 el paciente presentó cálculos renales, por lo cual se le hizo una nefrolitotomía izquierda. Los niveles de calcio sérico, sin embargo, fueron normales; aparentemente esta complicación no estuvo relacionada con su sarcoidosis. A fines de 1962, comenzaron a aparecer múltiples lesiones papulares en brazos y cuello. Dos biopsias fueron nuevamente compatibles con sarcoidosis y la dosis de prednisona fue aumentada a 30 mg. diarios, con lo cual las lesiones cutáneas regresaron, y fue posible suspender el esteroide meses después.

Actualmente, el paciente está en estado estacionario; las radiografías de tórax tomadas con intervalos de 3 meses no muestran cambios; el paciente es capaz de trabajar (obrero manual), y no han aparecido nuevas lesiones. Acude a la Clínica periódicamente, y no está recibiendo ningún tratamiento.

Pruebas de función pulmonar. Desde 1956 se le han hecho varias espirometrías, con los resultados que se pueden observar en la tabla 2.

En abril de 1964 se le hicieron pruebas más completas, incluyendo gases arteriales, en el Laboratorio de Función Pulmonar, Universidad de Tulane. Tabla 3.

Este enfermo ilustra el curso de un caso de sarcoidosis crónica con su evolución prolongada y lenta, y el compromiso de varios órganos y sistemas (en este caso, ganglios linfáticos, pulmones, piel y ojos). A pesar del extenso compromiso pulmonar que muestran las radiografías (Fig. 7), el paciente no está severamente incapacitado y

TABLA 2

Paciente E. L.: Valores de Espirometría (Desde enero 1956 hasta junio 1963)

Fecha	Cap. Vital*		Cap. Vit. Cr. (3 Sec.*		Cap. Res. Max.*	
	Observ.	% Val. Pr.	Observ.	% Val. Pr.	Observ.	% Val. Pr.
1/56	3.068	57	3.068	100	160	88
X/59	3.877	73	3.752	97	179	98
V/60	3.420	64	3.420	100	132	72
VI/63	2.280	43	2.218	97	113	62

* **Cap. Vital.** Capacidad vital expresada en centímetros cúbicos.
Cap. Vit. Cr. (3 sec.) Capacidad vital cronometrada, tres segundos, expresados en centímetros cúbicos.
Cap. Resp. Máxima. Capacidad Respiratoria Máxima, expresada en litros por minuto.
% Val. Pr. Porcentajes de los valores observados sobre los valores predichos, los cuales son tomados de las tablas preparadas por Kory, R. C., Callahan, R., Boren, H. G. y Snyder, J. C.: *Clinical Spirometry in Normal Men.* Amer. J. Med. **30**: 243, 1961.

es capaz de hacer su trabajo, que le impone cierto grado de actividad física. Es característico el modo como se presentó la enfermedad, con síntomas vagos y poco severos; es de notar que cuando el paciente fue visto por primera vez en 1956, probablemente llevaba años de padecer la enfermedad, pues las radiografías iniciales ya mostraban algunos signos de fibrosis. Aunque el diagnóstico de sarcoidosis se sospechó desde un principio, la posibilidad de tuberculosis no se descartó hasta mucho después, y el paciente recibió INH y PAS por un largo tiempo, a pesar de que biopsias habían mostrado granulomas sin caseificación o necrosis, y cuando no se habían podido demostrar bacilos ácido-alcohol resistentes ni en los tejidos ni en múltiples exámenes de esputo. Posteriormente presentó una uveítis granulomatosa típica, y aparecieron alteraciones en las proteínas plasmáticas con inversión de la relación albúmina-globulinas.

Las pruebas de función pulmonar son características del grupo llamado "ventilatorio restrictivo", que consiste esencialmente en disminución de los volúmenes pulmonares, demostrada por reducción de la capacidad vital, del volumen residual y de la capacidad pulmonar total, sin evidencia de obstrucción al flujo aéreo, (capacidad vital cronometrada normal), y capacidad respiratoria máxima normal o menos reducida proporcionalmente que la capacidad vital.

Paciente E. L.:
Función Pulmonar

Volúmenes Pulmonares

- Capacidad Vital (ml.)
- Volumen de Reserva Expiratoria
- Capacidad Funcional Residual
- Volumen Residual (ml.)
- Capacidad Pulmonar Total

Volumen Residual

- Capacidad Pul. Tot. %

Mecánica Respiratoria

- Capacidad Resp. Máxima (litros)
- Volumen minuto en reposo
- Volumen Espirator. Forzado
- Volumen Espirator. Forzado
- Capacidad Vital Cronometrada

- 1 segundo (en % Capacidad Vital)
- 3 segundos (en % Capacidad Vital)

Distribución de la Ventilación

(Prueba de la respiración Única)

Intercambio Gaseoso

Difusión para el monóxido de carbono

(respiración única) en ml./min.

Gases Arteriales

Saturación de oxígeno arterial

Tensión parcial del CO₂ (en mm. Hg)

pH

* **Valores predichos:** Para el grupo de pacientes con función pulmonar restrictiva, Kory, R. C., Callahan, R., Boren, H. G. y Snyder, J. C.: *Clinical Spirometry in Normal Men.* Amer. J. Med. **30**: 243, 1961.

Para Capacidad Funcional Residual y Capacidad Pulm. Total %: Needham y colaboradores: *Respiratory Function Tests.* W. B. Saunders, Philadelphia, 1961.

Los valores normales para la difusión son tomados de las referencias están incluídas.

Otros valores normales son tomados de las referencias.

Todos los datos reportados fueron convertidos a Temperatura y Humedad Saturadas con vapor de agua (T_h, P_h).

T A B L A 3

Paciente E. L.: Estudios practicados en el laboratorio de
Función Pulmonar, Universidad de Tulane. Abril 13, 1964

Volúmenes Pulmonares	Observ.	Val. Pred.	Porcent.
Capacidad Vital (ml.)	4.044	5.340*	76
Volumen de Reserva Expiratoria (ml.)	1.692		
Capacidad Funcional Residual (ml.)	3.092	3.876	80
Volumen Residual (ml.)	1.398	2.245	62
Capacidad Pulmonar Total (ml.)	5.442		
Volumen Residual	26	33	
Capacidad Pul. Tot. %			
Mecánica Respiratoria			
Capacidad Resp. Máxima (L./min.)	147	182*	88
Volumen minuto en reposo (L./min.)	7.3	5-6	
Volumen Espirat. Forzado (ml. en 1 seg.)	3.632	4.300*	84
Volumen Espirat. Forzado (ml. en 3 seg.)	4.044		
Capacidad Vital Cronometrada:			
1 segundo (en % Capacidad Vital)	90%	∟ 75	
3 segundos (en % Capacidad Vital)	100%	∟ 90	
Distribución de la Ventilación			
(Prueba de la respiración Unica)	2%	1.5%	
Intercambio Gaseoso			
Difusión para el monóxido de carbono (respiración única) en ml./min./mm. Hg.	11.27	32.01	35
Gases Arteriales			
	Reposo	Ejerc.	Val. Norm.
Saturación de oxígeno arterial (en %)	89	89	∟ 94
Tensión parcial del CO ₂ (en mm. Hg.)	38	37	38-42
pH	7.432	7.423	7.38-7.42

* **Valores predichos:** Para capacidad vital, Capacidad Respiratoria Máxima, Volumen Expiratorio Forzado: Kory y colaboradores: Amer. J. Med. **30:** 243, 1961.

Para Capacidad Funcional Residual, Volumen Residual y **Volumen Residual Cap. Pulm. Total %:**

Needham y colaboradores: Thorax **9: 313, 1954.**

Los valores normales para la prueba de la respiración única de Comroe y para la difusión son tomados de los trabajos citados en el texto, y cuyas referencias están incluidas en la Bibliografía.

Otros valores normales son los encontrados en nuestro laboratorio.

Todos los datos reportados en milímetros o en litros por minuto han sido convertidos a Temperatura Corporal, Presión barométrica ambiente, saturados con vapor de agua (B.T.P.S.).

En los estudios practicados en abril de 1964 se aprecia que ha habido mejoría notable en la capacidad vital, en relación con los practicados con anterioridad. La capacidad respiratoria máxima, por el contrario, se ha alterado muy poco. Así, aquella está disminuída ahora al 76% de su valor predicho; mientras que esta muestra sólo mínimo grado de alteración (88% del valor predicho). No hay obstrucción al flujo aéreo, como lo muestran las determinaciones de la capacidad vital cronometrada; la distribución intrapulmonar del gas inspirado es prácticamente uniforme: en la prueba de la respiración única de Comroe (55), el incremento de nitrógeno es del 2%, cifra que puede considerarse como normal. El volumen residual, determinado por el método del helio está moderadamente disminuído (62). Hay ligera hiperventilación en reposo, como lo demuestra el Volumen Minuto respiratorio (7.3 litros); sin embargo, la presión parcial del CO₂ arterial (pCO₂), está en los límites bajos de lo normal.

Los cambios más notables están representados por la baja capacidad de difusión para el monóxido de carbono (CO), medida por la prueba de Respiración Única (57), que en este caso es sólo un 35% del valor predicho. La saturación del oxígeno arterial está también disminuída. Estos datos junto con la información proporcionada por la espirometría, apuntan hacia una alteración del intercambio gaseoso al nivel alvéolo-capilar, y es un hallazgo que ha sido encontrado repetidas veces en sarcoidosis. Es de observarse que no hubo caída de la saturación del oxígeno arterial después del ejercicio, como es frecuente en este tipo de trastornos. En un estudio de 37 pacientes con sarcoidosis, Holgrem y Svanborg (58), encontraron cambios similares en la mayoría de estos; en general, en el grupo que mostró sólo adenopatías hiliares bilaterales a los rayos X, sin compromiso del parenquima pulmonar, no hubo cambios en la ventilación alveolar ni en la difusión, pero en algunos se encontró un trastorno ventilatorio de tipo restrictivo. Estos hallazgos se interpretaron como representantes de infiltraciones parenquimatosas de grado tan poco intenso que no se reprodujeron a los rayos X. En un grupo de cinco pacientes con lesiones sarcoidóticas pulmonares, pero sin signos de fibrosis, se encontró un patrón similar, pero con un grado más avanzado de alteraciones en la difusión y mayor trastorno ventilatorio restrictivo. Por otra parte, un grupo que mostraba signos radiológicos de fibrosis pulmonar, fue el que también mostró más profundas alteraciones funcionales, con restricción severa de los volúmenes pulmonares, y bajas

cifras para la difusión. Por cateterismo cardíaco derecho se encontraron signos de hipertensión pulmonar en varios de los sujetos.

En síntesis se puede decir que el patrón funcional en sarcoidosis es el de un cuadro ventilatorio restrictivo, explicable por el reemplazo del parenquima pulmonar por miríadas de formaciones granulomatosas y más tarde, por fibrosis; y que principalmente esta última, es responsable de marcadas alteraciones ventilatorias y del intercambio gaseoso, al proliferar en el intersticio pulmonar, en las paredes de las unidades ventilatorias terminales y en la membrana alvéolo-capilar.

R E S U M E N

Se hace un breve recuento de diversos aspectos de la sarcoidosis; se han revisado su incidencia, patología, etiología; aspectos clínicos y de laboratorio; curso, pronóstico y tratamiento. Nos hemos detenido en sus diversas manifestaciones intratorácicas, mostrando algunas radiografías ilustrativas; y hemos presentado un caso que confiamos ha de mostrar la historia natural de las formas crónicas de la enfermedad, y las alteraciones que se producen en la función pulmonar de estos pacientes.

S Y P N O S I S

An attempt has been made to briefly review several important aspects of sarcoidosis. Its incidence, etiology, pathology, laboratory and clinical features, course, prognosis and treatment were discussed. We have stressed the intrathoracic manifestations, showing some illustrative chest x-rays. A representative case is presented which we feel follows the natural history of the chronic form of the disease and demonstrates the pulmonary function changes in this group of patients.

AGRADECIMIENTO

Queremos expresar nuestro más profundo reconocimiento al Dr. Morton M. Ziskind, Profesor de Medicina, Universidad de Tulane, por habernos permitido usar las radiografías y reportar el caso incluido en el presente artículo.

REFERENCIAS

- 1 Hutchison, J.: Illustrations of Clinical Surgery Consisting of plates, Photographs, Wood cuts, Diagrams, etc. Illustrating Surgical Diseases, Symptoms and Accidents. Also Operative and Other Methods of Treatment with Descriptive Letterpress. London: J. A. Churchill, Folio p. 42, 1875.
- 2 Besnier, E.: Lupus Pernio de la Face; Synovitis fongueuses (Scrofulo-tuberculeuses). Symetriques des Extremités Superieures. Ann. de Dermat. et Syph. **10**: 333, 1889.
- 3 Tenneson, M.: Lupus Pernio. Bull. Soc. franc de dermat et Syph. **3**: 417, 1892.
- 4 Boeck, C.: Multiple Benign Sarcoid of Skin. J. Cutan. and Genito-Urn. Dis., **17**: 543, 1899.
- 5 Boeck, C.: Fortgesetzte Untersuchungen über das multiple benigne Sarcoid. Arch. f. Dermat. u Syph., **73**: 71 & 301, 1905. Nochmals zur Klinik und zur Stellung des benignen Miliarlupoid, Arch. f. Dermat. u Syph. (orig.) **121**: 707, 1916.
- 6 Schaumann, J.: Sur le lupus pernio, Memoire presente en Novembre 1914 a la societe Francaise de Dermatologie et de Syphilegraphie pour le prix Zambaco, P. A. Norstedt et Soner, Stockholm, 1934.
- 7 Moriyama, I. M.: Mortality from Sarcoidosis in the United States. Amer. Rev. Resp. Dis. **84**: 1961, (Suplemento, noviembre, p. 116).
- 8 Abeles, H., Robins, A. B. and Chaves, A. D.: Sarcoidosis in New York City. Amer. Rev. Resp. Dis. **84**: 1961, (Suplemento, noviembre p. 120).
- 9 Gentry, J. T., Nitowsky, H. M. y Michael, M., Jr.: Studies on the epidemiology of sarcoidosis in the United States: The relationship to soil aeras and to urban-rural residence. J. Clin. Invest. **34**: 1839, 1955.
- 10 Gundelfinger, B. F. and Britten, S. A.: Sarcoidosis in the United States Navy. Amer. Rev. Resp. Dis. **84**: 1961, (Suplemento, noviembre, p. 109).
- 11 Israel, H. L., and Sones, M.: Sarcoidosis: Clinical observation on one hundred sixty cases, AMA Arch Inter Med. **102**: 766, 1958.
- 12 Carr, D. T. and Gage, R. P.: The prognosis of Sarcoidosis. Amer. Rev. Tuberc., **69**: 78, 1954.
- 13 Terris, M., Ziskind, M. M., McGill, C., Street, E.: Incidence of Diagnosed Sarcoidosis in Louisiana. Amer. Rev. Resp. Dis.: **87**: 509, 1963.
- 14 Lofgren, S.: Primary Pulmonary Sarcoidosis: 1. Early signs and symptoms. Acta Med. Scand. **145**: 424, 1953.
- 14 Hedvall, E.: The prognosis of sarcoidosis. Acta Tuberc Scand **39**: 249, 1960.
- 16 Douglas, A. C.: Sarcoidosis in Scotland. Amer. Rev. Resp. Dis. **84**: 1961. (Suplemento, noviembre, p. 143).
- 17 Purriel, P. y Navarrete, E.: Epidemiology of Sarcoidosis in Uruguay and other Countries of Latin America. Amer. Rev. Resp. Dis. **84**: 1961. (Suplemento, noviembre, p. 155).

- 18 Bauer, H. J. y Gentz, C.: The result of mass x-ray examination in Stockholm City during the year 1949-1951. *Acta Tuber Scand* **29**: 22, 1954.
- 19 Uehlinger, E. A.: The morbid anatomy of Sarcoidosis. *Amer. Rev. Resp. Dis.* **84**: 1961. (Suplemento, noviembre, p. 6).
- 20 James, G. D.: Clinical Concept of Sarcoidosis. *Amer. Rev. Resp. Dis.* **84**: 1961. (Suplemento, noviembre, p. 14).
- 21 Longscope, W. T. and Freiman, D. G.: A Study of Sarcoidosis. *Medicine* **31**: 1, p. 6, 1952.
- 21b Idem, p. 92.
- 21c Idem, p. 114.
- 22 Spink, W. W. Pathogenesis of Human broucellosis with respect to prevention and treatment. *Ann Intern Med.* **29**: 238, 1948.
- 23 Grier, R. S., Nash, P. y Freiman, D. G.: Skin lesions in persons exposed to beryllium compounds. *J. Indust. Hyg and Toxicol* **30**: 228, 1948.
- 24 Gardner, L. U. The similarity of the lesion produced by silica and by the Tubercle bacillus. *Amer. J. Path* **13**: 13, 1937.
- 25 Cummings, M. M., Dunner, E., Schmidt, H. y Barnell, J. B.: Concepts of epidemiology of Sarcoidosis. *Postgr Med.* **19**: 436, 1965.
- 26 Cummings, M. M. y Hudgins, P. C.: Chemical constituents of pine pollen and their possible relationship to Sarcoidosis. *Amer. J. Med. Sci* **236**: 311, 1958.
- 27 Vogel, R. A., Thrash, A. M.: Pine pollen granuloma in animals. *Amer. Rev. Resp. Dis.* **84**: 1961. (Suplemento, noviembre, p. 81).
- 28 Horwitz, O.: Geograpic epidemiology of Sarcoidosis in Denmark: 1954-1957. *Amer. Rev. Resp. Dis.* **84**: 1961. (Suplemento, noviembre, p. 135).
- 29 Israel, H. L.: Etiologic Concept of Sarcoidosis. *Amer. Rev. Resp. Dis.* **84**: 1961. (Suplemento, noviembre, p. 20).
- 30 Conferencia Internacional sobre Sarcoidosis: Reporte del grupo médico. *Amer. Rev. Resp. Dis.* **84**: 1961. (Suplemento p. 171).
- 31 Singer, E. P. Hensler, N. M. y Flynn, P. F.: Sarcoidosis: An Analysis of forty-five cases in a Large Military Hospital. *Amer. J. Med.* **26**: 364, 1959.
- 32 Ricker, W. and Clark, M.: Sarcoidosis: A Clínico-pathological review of three hundred cases, including twenty tw autopsies. *Amer. J. Clin, Path.*, **19**: 725, 1949.
- 33 Stein, G. N., Israel, H. L. and Sones, M.: A Roentgenograpic study of skeletal lesions in Sarcoidosis. *Acrh. Inter. Med.*, **97**: 532, 1956.
- 34 Breckler, L. A., Hensler, N. M., Hill, H. H. and Hukill, P.: Biopsy techniques in the diagnosis of intrathoracic disease. *Ann. Inter. Med.*, **46**: 706, 1957.
- 35 Mather, G., Dawson, J. and Hoyle, C.: Liver biopsy in Sarcoidosis *Quart. J. Med.*, **24**: 331, 1955.
- 36 Williams, R. H., and Nickerson, D. A. Skin Reaction in Sarcoid. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **41**: 1370, 1935.

- 37 Kvein, A. En ny og specifik kutan-reaksjon ved Boeck's Sarcoid. Nord. Med., **9**: 169, 1941.
- 38 Siltzbach, L. E. and Ehrlich, J. G.: The Neckerson-Kvein reaction in Sarcoidosis. Amer. J. Med., **16**: 790, 1954.
- 39 Nelson, C. T., and Schwimmer, B.: The specificity of the Kvein reaction. J. Invest. Derm., **28**: 55, 1957.
- 40 Israel, H. L.: The occurrence of intrathoracic calcification in Sarcoidosis, Am Rev. Resp. Dis., **84**: 1, 1961.
- 41 Harrel, G. T., and Fisher, S.: Blood chemical changes in Boeck's Sarcoid with particular reference to protein, calcium and phosphatase values. J. Clin. Invest., **18**: 687, 1939.
- 42 Henneman, P. H., Dempsey, E. F., Carrol, E. L. and Albright, F.: The cause of hypercalciuria in sarcoid and its treatment with cortisone and sodium phytate, J. Clin. Invest., **35**: 1229, 1956.
- 44 Vermassen, A.: Extreme hypersensitivity to vitamin D. in an infant whose father has Sarcoidosis, Acta Paediat. Belg. **15**: 331, 1961.
- 45 Reischer, D.: Boeck sarcoid and systemic Sarcoidosis, (Besnier-Boeck-Schaumann disease), a study of 35 cases. Amer. Rev. Tuberc. **49**: 289, 437, 1944.
- 46 Israel, H. L., Sones M., Stein S. C. and Aronson, J. D.: BCG vaccination in Sarcoidosis. Amer. Rev. Tuberc., **62**: 408, 1950.
- 47 Brooke, W. S. and Day, R.: Skin sensitivity to mycobacterial Tuberculin in Sarcoidosis. Bull. Hopkins Hosp., **72**: 101, 1943.
- 48 Sones, M. and Israel, H. L.: Course and Prognosis of Sarcoidosis Philadelphia. Amer. Rev. Resp. Dis. **84**: 1961. (Suplemento, noviembre, p. 60).
- 49 Scadding, J. G. Kerley, P. and Cross, A. G.: Discussion on Sarcoidosis, Proc. Roy. Soc. Biol. Med., **49**: 799, 1956.
- 50 Scadding J. G.: Prognosis of intrathoracic Sarcoidosis in England Brit. Med. J.: **2**: 1165, 1961.
- 51 Hpyle, C.: Prognosis of pulmonary Sarcoidosis. Lancet: **2**: 611, 1961.
- 52 Morse, S. I.: The treatment of Sarcoidosis with chloroquine. Amer. J. Med., **30**: 779, 1961.
- 53 Hirsch, J. G.: Experimental Treatment with Chloroquine. Amer. Rev. Resp. Dis. **84**: 1961. (Suplemento, p. 52).
- 54 Wurm, K.: The stages of pulmonary Sarcoidosis. German, Med. Monthly **5**: 386, 1960.
- 55 Comroe, J. H. y Fowler, W. S.: Detection of uneven ventilation during a single breath of O₂. Amer. J. Med. **10**: 408-413, 1951.
- 56 Meneely, G. R., Ball, C. O. T., Kory, R. C., Callaway, J. J., Merrill, J. M., Mabe, R. E., Roehm, D. C. y Kaltreider, N. L.: A Simplified closed circuit helium dilution method for the determination of the residual volume of the lungs. Amer. J. Med.: **28**: 824, 1960.
- 57 Ogilvie, C. M., Forster, R. C., Blakemore, W. S. y Morton, J. W.: A Standardized Breath Holding technique for the clinical measurement of the Diffusing Capacity of the Lung for Carbon Monoxide. J. Clin. Invest.: **36**: 1, 1957.
- 58 Holmgren, A. y Svanborg, N.: Studies on the Cardiopulmonary Function in Sarcoidosis. Acta Med. Scand. **170**: 1961. (Suplemento 366).

HISTOPLASMOSIS EN BOLIVAR (ANTIOQUIA)

Hernando Posada G. **

EPIDEMIOLOGIA

La histoplasmosis es una enfermedad infecciosa, de naturaleza micótica, causada por **el Histoplasma capsulatum**.

Está distribuída en todo el mundo. El habitar natural del hongo es el suelo, de donde lo adquiere el hombre por inhalación.

El hongo vive en sitios cerrados y se favorece por el estiércol de las aves y de los murciélagos.

FORMAS CLINICAS

Hay muchas clasificaciones prácticas, una de ellas, referente a las formas pulmonares, es la siguiente:

1. Formas pulmonares activas: Son sintomáticas, en especial respiratorias. La radiografía pulmonar muestra lesiones nodulares activas. Usualmente las pruebas serológicas son positivas (1, 2, 3).

2. Formas residuales. Se encuentran en las zonas de alta endemicia histoplasmósica. No suele haber más datos que los de la positividad a la histoplasmina, con estudios negativos para bacilo tuberculoso y el hallazgo radiológico de microcalcificaciones pulmonares. (4, 5).

* Trabajo presentado para ingresar a la ACADEMIA DE MEDICINA de Medellín como Miembro Correspondiente.

** Médico Sub-director del Centro de Salud de Bolívar (Antioquia).

3. Hallazgos de autopsia: En áreas endémicas, cortes seriados de las calcificaciones pulmonares encontradas en autopsia de rutina, pueden mostrar el **Histoplasma capsulatum** (6, 7, 8).

4. Formas pulmonares crónicas: Por lo común son cavitarias o se presentan como un nódulo pulmonar solitario (9, 10).

METODOS DE DIAGNOSTICO

Examen directo, cultivo e inoculación, deben intentarse de todo material sospechoso, con el fin de visualizar o aislar el hongo.

Biopsia: De cualquier tejido sospechoso. Debe siempre hacerse la coloración de plata metenamina que es la de mayor seguridad.

Pruebas serológicas: Son las de fijación del complemento, aglutinación (11) y precipitación (12, 13). Son todas excelentes pruebas diagnósticas y de pronóstico.

Prueba cutánea: Gran arma epidemiológica. Indica contacto previo o presente con el **Histoplasma capsulatum**. Aparece aproximadamente a las dos semanas de contacto con el hongo. Tiene valor diagnóstico la conversión de una histoplasmina negativa en positiva.

TRATAMIENTO

El 95% de los casos curan solos (14). El 5% necesita tratamiento médico o medicoquirúrgico (15, 16).

La droga más utilizada y con mayor éxito es la Amphotericina B. (E. R. Squib and Sons). La dosis adecuada es la de 50 miligramos diarios para un paciente promedio de 60 kilogramos de peso, tanto tiempo como sea necesario. Dosis menores de 25 miligramos al día son ineficaces (14). Es una droga que a veces produce grandes intolerancias, por lo tanto requiere la hospitalización del paciente (17, 18).

Una nueva droga denominada X 50-79 C. (19, 20), se manifiesta excelente por su tolerancia y buena respuesta. Se espera su ensayo en gran escala.

Los Esteroides: No son recomendados por el peligro de diseminar la enfermedad y hacerla más agresiva. (20, 21).

Tratamiento medicoquirúrgico: Está indicado en las formas pulmonares crónicas o en las lesiones extrapulmonares localizadas. Debe hacerse un tratamiento pre y postoperatorio con Amphotericina B. (22, 23, 24).

PREVENCION

Los excursionistas (1), mineros, trabajadores de gallineros o demolidores de edificación, así como las personas que entren a un laboratorio donde se trabaje con **Histoplasma capsulatum**, (7, 25), deben ser advertidos del peligro que para ellos representa, si son histoplasmino-negativos.

Sin embargo se ve el caso de una persona histoplasmino-positiva que se infecta con el **Histoplasma capsulatum** (16, 27).

HISTOPLASMOSIS EN COLOMBIA

En 1944, fue diagnosticado por Gast Galvis (28), el primer caso de histoplasmosis en Colombia. En 1950, Ballesteros Rotter (29), hizo una encuesta con histoplasmina en escolares procedentes de Cartagena, Barranquilla y Bogotá, obtuvo una positividad de 8.9%, 6.5%, y 1.7%, en su orden. Posteriormente, en 1953, fueron diagnosticados dos nuevos casos de histoplasmosis (30); esto motivó la aplicación de histoplasmina a un grupo de niños, con una positividad de 33.5%. Calvo Núñez (31), en 1955, hace el diagnóstico microscópico de histoplasmosis retrospectivamente en un paciente a quien le practicó autopsia. En 1958, De La Vega y colaboradores (32), publican el primer caso en Colombia de histoplasmosis con diagnóstico anatomopatológico y de evolución favorable; con tal motivo hicieron 2 encuestas epidemiológicas en Cartagena, con una positividad a la histoplasmina de 4.6% y de 12.4%, respectivamente. En 1960, Camacho Sánchez (33), informó un caso diagnosticado en Cartagena. En 1961, una encuesta epidemiológica realizada en Medellín (II), mostró un 27.7% de histoplasmino-positivos. Esto motivó en el mismo año el viaje a Codazzi (Magdalena), de un grupo médico de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, donde se obtuvo una positividad a la histoplasmina del 40.7% (34). En 1962, Giraldo L. (35), encontró en Villavicencio una positividad del 28.1%. Orozco G., (36), en 1963, presentó los trabajos realizados en la Facultad de Medicina del Valle del Cauca, con varias encuestas que dieron en su orden una positividad de: 39%, 40.4%, 5.3%, 44.2%, 7.4%, 3%, 6%, 38.5%, 27.5%. De la misma Facultad, J. Takano y colaboradores (37), presentó 14 casos diagnosticados microscópicamente entre 50 autopsias. En el mismo año fueron publicados 3 casos de histoplasmosis operados en Antioquia. (38). Finalmente en 1964, Robledo Villegas M. y Restrepo Moreno A.

(10), presentan el trabajo más completo realizado en Colombia sobre diagnóstico anatomopatológico de histoplasmosis.

A continuación se describen los 7 casos de histoplasmosis, diagnosticados en el Municipio de Bolívar (Antioquia), situado en el suroeste antioqueño, en los límites con el Departamento del Chocó, tiene latitud de 5° 5' 53" y longitud de 1° 56' 30", una altura de 1200 metros sobre el nivel del mar, con una temperatura media de 25°. Región montañosa, con una extensión de 289 kilómetros cuadrados; su principal cultivo es el café; la población calculada para julio de 1964, es de 21.484 habitantes (39).

PRESENTACION DE CASOS

Caso N° 1: LM. M. M., mujer blanca, de 11 años, estudiante. En septiembre de 1963 presenta anorexia, adinamia y enflaquecimiento. Una radiografía de tórax demuestra fina nodulación especialmente en el campo pulmonar izquierdo en zona infraclavicular; algunas lesiones están en vía calcificación (Fig. N° 1). Tuberculina negativa; examen directo y cultivo para B. K. negativos. Eritrosedimentación de 8 y 23 mm. en la 1ª y 2ª hora, respectivamente. A pesar de la negatividad de los exámenes bacteriológicos se instituye un tratamiento antituberculoso intenso a base de estreptomycinina e insoniacida.

En febrero de 1964, el estado general no se ha modificado; una radiografía muestra menor actividad y más tendencia a la calcificación. En el cuello se encuentran adenopatías hasta de dos centímetros de diámetro, lisas, indoloras, no adheridas; de uno de estos ganglios se hace extirpación. La biopsia en cortes seriados teñidos con plata metenamina muestran una estructura ganglionar normal, sin evidencia de inflamación granulomatosa. En marzo de 1964, una nueva tuberculina es negativa.

Mayo de 1964: Nueva tuberculina negativa. Histoplasmina de 11 mm. Paracoccidioidina negativa. Nuevo examen directo del esputo para B. K. negativo. El cultivo del esputo para B. K. y *H. capsulatum*, negativos. Estudios serológicos para histoplasmosis negativos.

Caso N° 2: LA. O. C., hombre blanco de 20 años. Desde su nacimiento vive en su parcela dedicado al cultivo del café. Abril 64: Presenta cuadro gripal de 3 meses de evolución, con expectoración blanquecina, anorexia, gran adinamia y enflaquecimiento. Temp 38°, pulso 130'. Pulmones: Estertores crepitantes en base derecha. Bazo

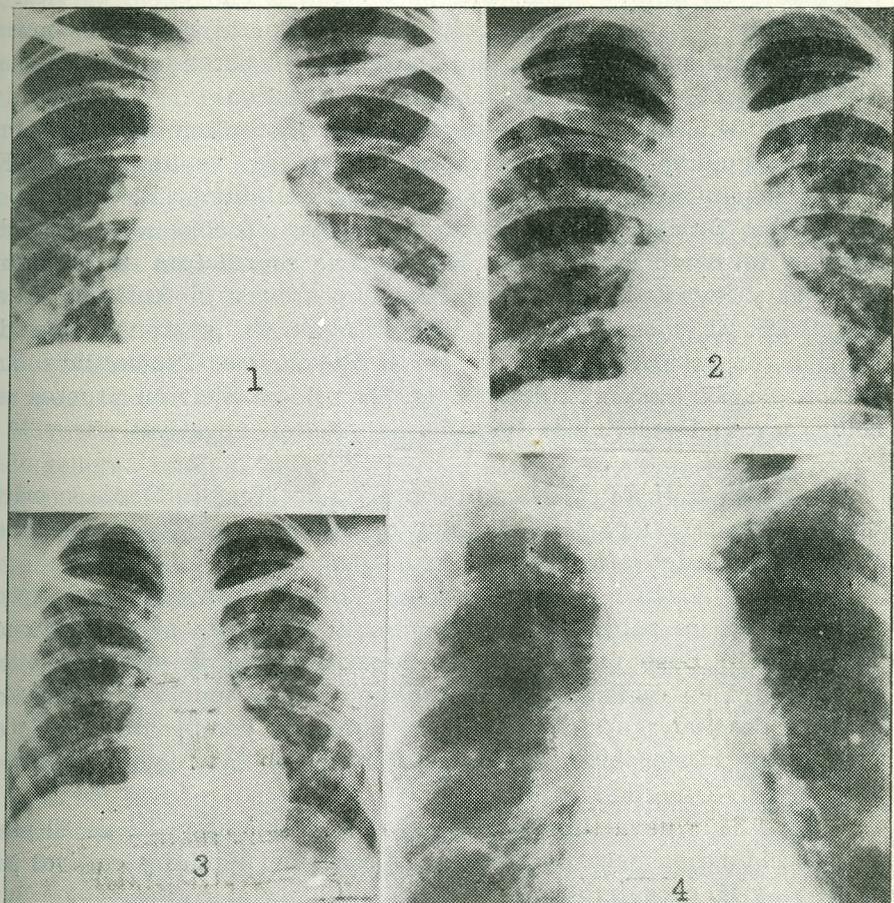


Fig. 1 - Caso N° 1 - Fina modulación, especialmente en el campo pulmonar izquierdo. Algunas lesiones están en vía de calcificación.

Fig. 2 - Caso N° 2 - Nódulos blandos, que comprometen todo el parénquima pulmonar.

Fig. 3 - Caso N° 3 - Nódulos blandos, que comprometen todo el parénquima pulmonar.

Fig. 4 - Caso N° 4 - Múltiples microcalcificaciones pulmonares bilaterales.

percutible en amplia zona. Microadenopatías en región cervical e inguinales, lisas, móviles e indoloras. La radiografía de tórax muestra nódulos blandos, que comprometen todo el parenquima pulmonar bilateralmente. (Fig. N° 2). Tuberculina negativa.

Mayo 64: Nueva tuberculina negativa. Histoplasmina de 11 mm. Paracoccidioidina negativa. Examen directo del esputo para B. K. negativo; igualmente su cultivo para **H. capsulatum** y B. G.

En los Estados Unidos fueron realizadas pruebas serológicas de fijación del complemento para **Histoplasma capsulatum** con antígeno miceliar y levaduriforme. Estas fueron positivas: el Antígeno miceliar al 1:8. El levaduriforme al 1:32. También se hicieron pruebas de fijación con antígeno levaduriforme de **Blastomices Dermatitidis**, que fueron positivas a un título 1:64. Igualmente se hicieron pruebas serológicas con **Coccidioides Immitis**, que fueron negativas.

Caso N° 3: JI. M. M., hombre mestizo de 20 años. Desde su nacimiento vive en su parcela dedicado al cultivo del café, es compañero de labores del paciente anterior.

Abril 64: Cuadro gripal de un mes de evolución con tos y expectoración. Fiebre subjetiva y adinamia. Buen estado general, temperatura 37.4°. Bazo percutible. Adenopatías hasta de un centímetro de diámetro en región inguinal, lisas, móviles e indoloras. La radiografía pulmonar muestra nódulos blandos que comprometen todo el parenquima bilateralmente, más confluentes en las regiones hiliares. (Fig. N° 3). Tuberculina negativa.

Mayo 64: Nueva tuberculina negativa. Histoplasmina de 20 mm. Paracoccidioidina negativa. Examen directo del esputo y cultivos para B. K. y **H. capsulatum** negativos.

Pruebas serológicas realizadas en los Estados Unidos, dieron lo siguiente:

Prueba de fijación del complemento para **histoplasma capsulatum** positivas, con el antígeno miceliar al 1:32, con el antígeno levaduriforme al 1:64.

Las pruebas de fijación con antígeno levaduriforme de **Blastomices Dermatitidis**, fueron positivas a un título de 1:128.

Las pruebas con **Coccidioides Immitis**, fueron negativas.

Caso N° 4: E. E. A., hombre mestizo de 55 años. Durante 15 años fue caficultor pero hace 25 años es latonero.

Mayo 64: Se queja de frecuentes gripas. Aceptable estado gene-

ral; a la auscultación posterior bilateralmente adenopatías inguinales y adenopatías pulmonares (Fig. N° 4). Tuberculina negativa. Paracoccidioidina negativa. Pruebas serológicas con **Coccidioides Immitis** y **H. capsulatum**, ne-

Caso N° 5: JM. Rico (Antioquiense) Hace igual tiempo

Mayo 64: Sufría un estado general, terribles dolores en ambas bases pulmonares. Una radiografía pulmonar muestra nódulos bilaterales de 13 mm. Histoplasmina de 13 mm. Examen directo del esputo para **H. capsulatum**, **Blastomices Dermatitidis** y **Coccidioides Immitis** negativos. Cultivos

Caso N° 6: BA.

Mayo 64: Presenta un estado de enfraquecimiento. Una radiografía de tórax muestra nódulos bilaterales de 13 mm. Para el examen directo del esputo para B. K., negativos. Cultivos para **Blastomices Dermatitidis** y **Coccidioides Immitis** negativos.

Caso N° 7: F.

café, en su juventud. Mayo 64: Consulta con una radiografía de tórax normal. Sedimentación normal. Sedimenta-

ral; a la auscultación respiración ruda en toda la región pulmonar posterior bilateralmente. Bazo percutible en pequeña zona. Microadenopatías inguinales. Una abreugrafía muestra múltiples microcalcificaciones pulmonares bilaterales, distribuídas por todo el parenquina (Fig. N° 4). Tuberculina de 12 mm. Histoplasmina de 8 mm. Paracoccidioidina negativa. Examen directo del esputo para B. K. negativo. Pruebas serológicas para **H. capsulatum**, **Blastomices Dermatitidis** y **Coccidioides Immitis**, negativas. Los cultivos del esputo para B. K y **H. capsulatum**, negativos.

Caso N° 5: JM. A. M., hombre blanco, de 52 años, natural de Pueblo Rico (Antioquia), donde trabajó en un trapiche durante 10 años. Hace igual tiempo vive en Bolívar donde trabaja albañilería.

Mayo 64: Sufre infecciones respiratorias casi continuas. Regular estado general, temperatura 37.8°, pulso 96'. Escasos estertores crepitantes en ambas bases pulmonares. Bazo percutible en pequeña zona. Una radiografía pulmonar muestra abundantes micronodulaciones calcificadas bilaterales, fibrosis hiliar ligera (fig. N° 5). Tuberculina de 12 mm. Histoplasmina de 15 mm. Paracoccidioidina negativa. Examen directo del esputo para B. K., negativo. Pruebas serológicas para **H. capsulatum**, **Blastomices Dermatitidis** y **Coccidioides Immitis**, fueron negativas. Cultivos del esputo para **H. capsulatum** y B. K., negativos.

Caso N° 6: BA. J. M., hombre de raza negra, de 48 años, caficultor.

Mayo 64: Presenta con mucha frecuencia tos húmeda, anorexia y enflaquecimiento. Regular estado general. Estertores crepitantes en ambas bases pulmonares. En la radiografía de tórax se observa abundantes microcalcificaciones distribuídas uniformemente por todo el parenquina pulmonar (Fig. N° 6). Tuberculina negativa. Histoplasmina de 13 mm. Paracoccidioidina negativa. Examen directo del esputo para B. K., negativo. Pruebas serológicas para **H. capsulatum**, **Blastomices Dermatitidis** y **Coccidioides Immitis**, fueron negativas. Cultivos del esputo para **H. capsulatum** y B. K., negativos.

Caso N° 7: F. V. T., mujer mestiza, de 35 años, vive en finca de café, en su juventud vivió en finca con trapiche.

Mayo 64: Consulta por metrorragia y enflaquecimiento. Una radiografía de tórax muestra múltiples microcalcificaciones en ambos campos pulmonares, Sin signos de actividad (Fig. N° 7). Leucograma normal. Sedimentación de 20 mm. en la primera hora y de 55 mm. en

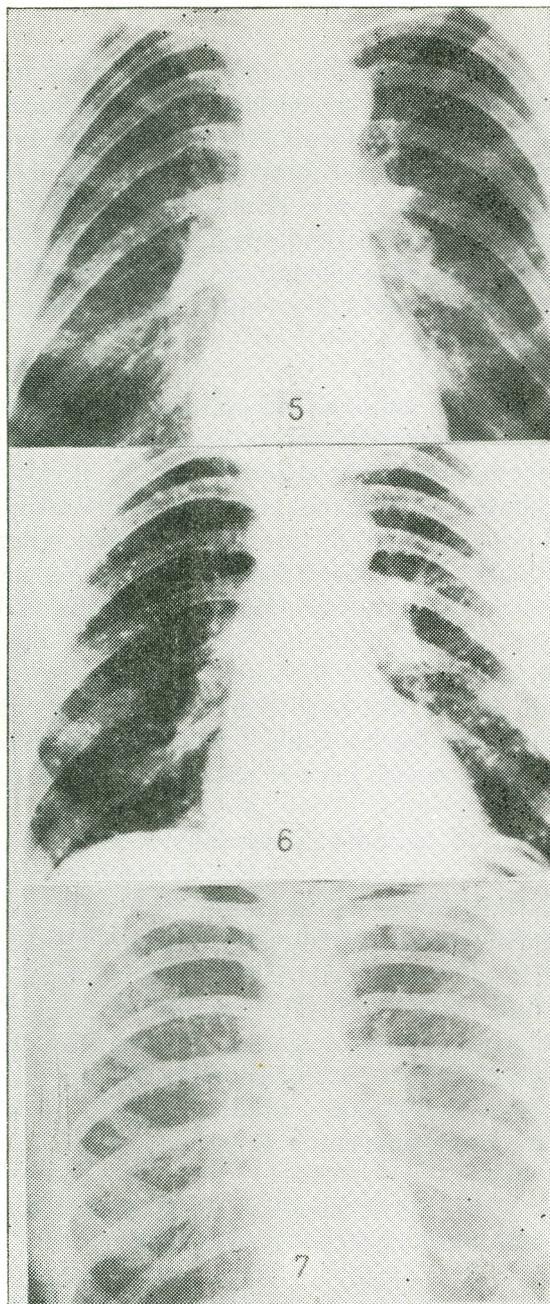


Fig. 5 - Caso N° 5 - Abundantes micronodulaciones calcificadas y fibrosis hiliar.

Fig. 6 - Caso N° 6 - Múltiples microcalcificaciones distribuidas uniformemente por todo el parenquima pulmonar.

Fig. 7 - Caso N° 7 - Múltiples microcalcificaciones en ambos campos pulmonares.

la segunda. Con lo anterior le fue ordenado tratamiento antituberculoso a base de isoniacida.

Junio 64: Paciente enflaquecida, disminución de la ventilación pulmonar a la auscultación. Tuberculina negativa. Histoplasmina de 22 mm. Paracoccidioidina negativa. Examen directo del esputo para B. K., negativo.

Pruebas serológicas realizadas en los Estados Unidos fueron negativas para **Histoplasma capsulatum**, **Blastomices Dermatitidis** y **Coccidioides Immitis**. Cultivos del esputo para **H. capsulatum** y B. K., negativos.

Los casos presentados los dividimos en dos grupos:

Primer grupo: Los comprenden los tres primeros pacientes, sintomáticos, con radiografías de tórax que mostraban nódulos blandos en plena actividad y que comprometían en forma amplia el parenquima pulmonar. Las reacciones tuberculínicas repetidas en distintas oportunidades fueron negativas; el examen directo y el cultivo para B. K., fueron también negativos. La histoplasmina en todos fue francamente positiva. En los casos 2 y 3 las pruebas de fijación del complemento con antígeno miceliar y levaduriforme fueron positivas en forma clara que acredita el diagnóstico de la enfermedad. La fijación del complemento con antígeno levaduriforme de **Blastomices Dermatitidis**, fue positiva en ambos casos. Estas reacciones cruzadas entre estos antígenos son de común ocurrencia en la histoplasmosis en cualquier clase de prueba serológica (40).

Se interpretan estos casos como formas pulmonares activas, a lo cual no se opone el hecho de tener el caso N° 1 estudio serológico negativo, puesto que éste no siempre es positivo (41).

Segundo grupo: Los componen los cuatro pacientes que presentaban una radiografía pulmonar con microcalcificaciones uniformemente distribuidas por todo el parenquima, forma que se sugiere como característica de histoplasmosis (7). Todos fueron histoplasminopositivos. Dos eran además tuberculino positivos, hecho que a una edad mayor de 50 años no tiene por si solo valor diagnóstico para tuberculosis. El examen directo del esputo y el cultivo para B. K., fueron además negativos. Las pruebas serológicas como es lo común en estas formas (6, 42), fueron negativas. Se interpretan estos pacientes como formas residuales pulmonares.

la segunda. Con lo anterior le fue ordenado tratamiento antituberculoso a base de isoniacida.

Junio 64: Paciente enflaquecida, disminución de la ventilación pulmonar a la auscultación. Tuberculina negativa. Histoplasmina de 22 mm. Paracoccidioidina negativa. Examen directo del esputo para B. K., negativo.

Pruebas serológicas realizadas en los Estados Unidos fueron negativas para **Histoplasma capsulatum**, **Blastomices Dermatitidis** y **Coccidioides Immitis**. Cultivos del esputo para **H. capsulatum** y B. K., negativos.

Los casos presentados los dividimos en dos grupos:

Primer grupo: Los comprenden los tres primeros pacientes, sintomáticos, con radiografías de tórax que mostraban nódulos blandos en plena actividad y que comprometían en forma amplia el parenquima pulmonar. Las reacciones tuberculínicas repetidas en distintas oportunidades fueron negativas; el examen directo y el cultivo para B. K., fueron también negativos. La histoplasmina en todos fue francamente positiva. En los casos 2 y 3 las pruebas de fijación del complemento con antígeno miceliar y levaduriforme fueron positivas en forma clara que acredita el diagnóstico de la enfermedad. La fijación del complemento con antígeno levaduriforme de **Blastomices Dermatitidis**, fue positiva en ambos casos. Estas reacciones cruzadas entre estos antígenos son de común ocurrencia en la histoplasmosis en cualquier clase de prueba serológica (40).

Se interpretan estos casos como formas pulmonares activas, a lo cual no se opone el hecho de tener el caso N° 1 estudio serológico negativo, puesto que éste no siempre es positivo (41).

Segundo grupo: Los componen los cuatro pacientes que presentaban una radiografía pulmonar con microcalcificaciones uniformemente distribuidas por todo el parenquima, forma que se sugiere como característica de histoplasmosis (7). Todos fueron histoplasminopositivos. Dos eran además tuberculino positivos, hecho que a una edad mayor de 50 años no tiene por si solo valor diagnóstico para tuberculosis. El examen directo del esputo y el cultivo para B. K., fueron además negativos. Las pruebas serológicas como es lo común en estas formas (6, 42), fueron negativas. Se interpretan estos pacientes como formas residuales pulmonares.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se demuestra la existencia de la enfermedad en el Suroeste Antioqueño. Se sugiere que en pacientes con diagnóstico radiológico compatible con tuberculosis pulmonar y en los cuales los estudios complementarios hayan sido negativos para el bacilo tubérculos, se investigue histoplasmosis.

Se sugiere a los clínicos, radiólogos y neumólogos, así como a los médicos generales, la importancia de considerar la histoplasmosis en sus diagnósticos diferenciales, ya que esta enfermedad puede ser grave y en ocasiones fatal.

La campaña antituberculosa debería orientar el estudio de la epidemia histoplasmósica en Colombia, empleando conjuntamente con la Tuberculina, la prueba de la histoplasmina.

Queda demostrado que el diagnóstico de esta enfermedad micótica puede hacerse por métodos sencillos.

SYPNOSIS

Seven cases of histoplasmosis, found in the town of Bolívar, Antioquia, are described. The existence of the disease in Southwest Antioquia is thus proved. It is suggested that in those cases of suspected pulmonary tuberculosis in which the complementary examinations for . BT., are negative, a differential diagnosis with histoplasmosis be made.

The importance of this disease is stressed to general clinicians, radiologists and chest specialist. In Colombia, the antituberculosis campaign showed perform, together with the tuberculin test, the histoplasmin reaction. This would give further evidence about the that a diagnosis of histoplasmosis can be made by means of relatively simple methods.

Agradecimiento

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a la Dra. Angela Restrepo M., a la Sra. Melba Aristizábal O. y a los Dres. Héctor Abad G., Jaime Borrero R., Francisco L. Carmona M., Marcos Restrepo I., Mario Robledo V. y demás personas que tan gentilmente colaboraron en la elaboración de este trabajo.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se demuestra la existencia de la enfermedad en el Suroeste Antioqueño. Se sugiere que en pacientes con diagnóstico radiológico compatible con tuberculosis pulmonar y en los cuales los estudios complementarios hayan sido negativos para el bacilo tubérculos, se investigue histoplasmosis.

Se sugiere a los clínicos, radiólogos y neumólogos, así como a los médicos generales, la importancia de considerar la histoplasmosis en sus diagnósticos diferenciales, ya que esta enfermedad puede ser grave y en ocasiones fatal.

La campaña antituberculosa debería orientar el estudio de la epidemia histoplasmosica en Colombia, empleando conjuntamente con la Tuberculina, la prueba de la histoplasmina.

Queda demostrado que el diagnóstico de esta enfermedad micótica puede hacerse por métodos sencillos.

SYPNOSIS

Seven cases of histoplasmosis, found in the town of Bolívar, Antioquia, are described. The existence of the disease in Southwest Antioquia is thus proved. It is suggested that in those cases of suspected pulmonary tuberculosis in which the complementary examinations for . BT., are negative, a differential diagnosis with histoplasmosis be made.

The importance of this disease is stressed to general clinicians, radiologists and chest specialist. In Colombia, the antituberculosis campaign showed perform, together with the tuberculin test, the histoplasmin reaction. This would give further evidence about the that a diagnosis of histoplasmosis can be made by means of relatively simple methods.

Agradecimiento

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a la Dra. Angela Restrepo M., a la Srta. Melba Aristizábal O. y a los Dres. Héctor Abad G., Jaime Borrero R., Francisco L. Carmona M., Marcos Restrepo I., Mario Robledo V. y demás personas que tan gentilmente colaboraron en la elaboración de este trabajo.

REFERENCIAS

- 1 González, A. y Cervantes, A. Histoplasmosis epidémica y su prevención. *Rev. Inst. Salubr. Enferm. Trop.* 20 (3): 129-145, 1960.
- 2 Okudaira, M., Straub, M. y Schwarz, J. The etiology of discrete splenic and hepatic calcifications in an endemic area of histoplasmosis. *Am. J. Path.* 39 (5): 599-606, 1961.
- 3 Mital, O. P., Narang, R. K. y Navani, H. Pulmonary histoplasmosis. *J. Indian M. A.* 37 (8): 384-386, 1961.
- 4 Sweany, C. Problems in the diagnosis of histoplasmosis. *Mycopath. et Mycologia Appl.* 15: 283-250, 1961.
- 5 De Jesús, M., Sánchez, V. y otros. Systemic histoplasmosis: Case report. *Bol. Asoc. Med. P. Rico.* 55 (9): 372-380, 1963.
- 6 Mashburn, J. D., Dawson, D. F. y Young, J. M. Pulmonary calcifications and histoplasmosis. *Am. Rev. Resp. Dise.* 84 (2): 208-216, 1961.
- 7 González, A. Histoplasmosis primaria pulmonar aguda. *Micopath. er Mycologia Appl.* 15: 299-305, 1961.
- 8 Muras, O. Manifestaciones radiológicas de la histoplasmosis pulmonar. *El tórax.* 11 (1): 56-65, 1962.
- 9 Diveley, W. y otros. Surgical treatment of cavitary pulmonary histoplasmosis. *J. Thoracic Surg.* 45 (1): 101-111, 1963.
- 10 Robledo Villegas, M. y Restrepo Moreno, A. Histoplasmosis. Presentación de 27 casos diagnosticados por métodos anatomopatológicos y micológicos. *Ant. Med.* 14 (4): 335-351, 1964.
- 11 Posada Posada, D. A. y Posada González, H. Histoplasmosis. Tesis de Grado. Universidad de Antioquia. 1961.
- 12 Heiner, D. C. Diagnosis of histoplasmosis using precipitation reaction in agar gels. *Pediatrics.* 22: 616-627, 1958.
- 13 Mc Millen, W. and Devroe, S. Specific precipitin bands in the serology of histoplasmosis. *Am. Rev. Resp. Dise.* 87 (3): 438-440, 1963.
- 14 Furcolow, M. The use of amphotericin B. in blastomycosis, cryptococcosis and histoplasmosis. *Am. Clin. North. Am.* 47 (5): 119-130, 1963.
- 15 Ochoa, I., Santoscoy, G. y Cervantes, A. Histoplasmosis pulmonar. *Neum. Cir. Tórax.* 23 (3): 217-226, 1962.
- 16 Sweany, H. y colaboradores. Pathologic and some diagnostic features of histoplasmosis in patients antering a Missouri Hospital. *Dis. Chest.* 42 (3): 281-305, 1962.
- 17 Seabury, J. y Dascomb, H. Experience with Amphotericin B. *An N. y Acad. Sc.* 89: 202-220, 1960.
- 18 Greve, M. and Harris, A. Disseminated histoplasmosis treated with Amphotericin B. *Dis. Chest.* 43 (1): 99-102, 1963.
- 19 Drouhet, M. M., Sureau, B. y Col. Histoplasmose bucco-pharyngee chronique recidivante évolutan depus 8 ans. Activité thérapeutique de l'amphotéricine B. et de l'antibiotique X. 5079 C. *Bull. Soc. Fr. Derm et Syph.* 69 (1): 46-53, 1962.

- 20 Gruneberg, E. and Titsworth, E. The effect of cortisone on infection of white mice with histoplasma capsulatum. *A. Rev. Resp. Dis.* 87 (6): 911-913, 1963.
- 21 Furcolow, M. Opportunism in histoplasmosis. *Lab. Invest.* 11 (11): 1134-1139, 1962.
- 22 Gryboski, W., Crutcher, R. y otros. Surgical aspects of histoplasmosis. *Arch. Surg.* 87 (4): 590-599, 1963.
- 23 Pacheco, G., Díaz, G. y Freyria, M. Histoplasmosis torácica. *Neum. Cir. Tórax.* 23 (3): 169-176, 1962.
- 24 Furcolow, M. Comparison of treatment and untreated. Severe histoplasmosis. *JAMA.* 183 (10): 823-829, 1963.
- 25 Vanselow, N., Davey, W. y Bocobo, F. Acute pulmonary histoplasmosis in laboratory Workers: Report of 2 cases. *J. Lab. & Clin. Med.* 59 (2): 236-243, 1962.
- 26 Schwarz, J. and Baum, B. Reinfection in histoplasmosis. *Arch. Path.* 75 (5): 475-479, 1963.
- 27 Furcolow, M. Tests of Immunity in histoplasmosis. *New England. J. Med.* 268 (7): 357-361, 1963.
- 28 Gast Galvis, A. Histoplasmosis en Colombia. *An. Soc. Biol. Bogotá.* 2: 201-207, 1947.
- 29 Ballesteros Rotter, G. Histoplasmosis benigna en Colombia. *Rev. Fac. Med. Univ. Nacional.* 19: 241-245, 1950.
- 30 Gast Galvis, A. y Rodríguez Gómez, A. Sensibilidad a la histoplasmina en escolares del Socorro, Colombia. *An. Soc. Biol. Bogotá.* 6: 21-30, 1953.
- 31 Calvo Núñez, H. Conferencia clinicopatológica. Terceras Jornadas Pediátricas Colombianas. 1955. Cartagena, Editorial El Gráfico, 1956.
- 32 De La Veva, H., Perna Mazeo, A. y Oliveros Lozano, R. Contribución al estudio de histoplasmosis en Colombia. IV Jornadas Pediátricas Colombianas. Editorial El Gráfico, 1960. 415-462.
- 33 Camacho Sánchez, M. Comunicación personal. 1960.
- 34 Restrepo, A., Posada, H., Posada, D. A., Abad, H.; Borrero, J.; Calle, G. y Vélez, F. Encuesta epidemiológica sobre histoplasmosis en Codazzi (Mag.), *Ant. Med.* 11 (9): 562-573, 1961.
- 35 Giraldo, L. Comunicación personal. 1963.
- 36 Orozco, G. La histoplasmosis en Colombia. *Ant. Med.* 13 (5): 373-381, 1963.
- 37 Takano, J., Cuello, C., Hoffmann, E. y Correa, P. Estudio de lesiones pulmonares residuales. *Rev. Lat. Anat. Pat.* 6 (2): 63-69, 1962
- 38 Sierra, F., Jaramillo, G. y Ramírez, A. Histoplasmosis pulmonar. *Ant. Med.* 13 (2): 85-94, 1963.
- 39 Monografía del Municipio de Bolívar. (Ant). 1861-1961. Personería Municipal. 60 p. 1961.
- 40 Saslaw, S. y Campell, C. C. Serologic studies in histoplasmosis. *Am. J. Pub. Health,* 40: 427-435, 1950.