

INTRADERMO REACCION A LA HISTOPLASMINA ENTRE LOS ESCOLARES DE TINGO MARIA

MANUEL VILLA

División de Servicios Sanitarios Locales del S.C.I.S.P.
Lima, Perú.

FÉLIX PÉREZ

Centro de Medicina Preventiva del Rimac.
Lima, Perú.

RAÚL VARGAS

Departamento de Estadística del S.C.I.S.P.
Lima, Perú.

INTRODUCCION

La Provincia de Tingo María está situada en la llamada selva alta. Su capital, la ciudad de Tingo María, es atravesada por la carretera de penetración que va hasta Pucallpa. Su altitud sobre el nivel del mar es de 670 metros. Su temperatura máxima promedio es de 30°C. y la mínima promedio 19°C. La humedad relativa promedio es de 85 por ciento. La precipitación pluvial es de 3,000 mm. por metro cuadrado. Es una ciudad de reciente formación que, por su fácil comunicación con Lima, es escogida como zona turística. Desde 1936 se presentan casos de una enfermedad de etiología desconocida (WEISS, 1950) denominada "Fiebre de Tingo María", la cual se relacionaba a la visita a una cueva llamada "de las lechuzas". Muchos de estos casos fueron observados en el Hospital de Tingo María, del Servicio Cooperativo Inter-Americano de Salud Pública.

La sintomatología de esta enfermedad es variada: proceso febril acompañado, unas veces, por trastornos intestinales diarreicos, otras por

trastornos del aparato respiratorio, y en otros casos por un síndrome pulmonar bien definido, con lesiones comprobadas a los rayos X. Estos datos clínicos y radiológicos hicieron pensar en diferentes agentes etiológicos, mencionándose la posibilidad de rickettsiosis, espiroquetosis, virosis y micosis.

El Servicio Cooperativo Inter-Americano de Salud Pública realizó, en 1954, una encuesta tuberculino-radiológica en Tingo María, observándose, en esta ocasión, un gran número de personas con calcificaciones pulmonares, sospechosas de histoplasmosis.

Con estos antecedentes se elaboró un plan escalonado de trabajo consistente en:

1. Investigar la presencia de *Histoplasma capsulatum* en la tierra de la "Cueva de las Lechuzas", cuyos resultados positivos fueron dados a conocer por LAZARUS y AJELLO (1955).
2. Realizar una encuesta epidemiológica mediante la intradermo reacción a la histoplasmina en el medio escolar de la zona de Tingo María, cuyos resultados son expuestos en el presente trabajo.
3. Coordinar estos estudios con las investigaciones clínicas que realicen instituciones médicas.

MATERIAL Y METODOS

La muestra utilizada en esta encuesta comprendió la población escolar de la zona urbana de la ciudad de Tingo María y la zona rural que comprende los poblados de Las Palmas, La Bella, Naranjillo, Shapajilla, Puerto Nuevo y Pumahuasi. El número de encuestados ascendió a 696 y las edades fluctuaron entre 4 y 18 años.

El Instituto Nacional de Salud Pública proporcionó las diluciones de histoplasmina y tuberculina utilizadas en esta encuesta. Siguiendo la técnica recomendada por FURCOLOW (1947), a partir de una solución madre (HKC7), proveniente de los laboratorios del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de Norte América, Kansas City Field Station, se diluyó la histoplasmina en una proporción de 1:1,000. Se empleó tuberculina (OT) a una dilución de 1:1,000.

Se tuvo especial cuidado en utilizar equipo de trabajo (jeringuillas, agujas, pinzas, etc). nuevo y debidamente individualizado para cada antígeno.

Tanto la histoplasmina como la tuberculina se aplicaron intradérmicamente a la dosis de 0.1 cc. de las soluciones al 1:1,000. en el ter-

cio medio de la cara anterior de ambos antebrazos, utilizando el izquierdo para la histoplasmina y el derecho para la tuberculina.

La lectura de la prueba se realizó a las 48 horas de aplicada la inyección, interpretándose los resultados como: positivos, negativos y dudosos, de acuerdo a la siguiente pauta: reacción positiva una induración de 5 mm. o más; dudosa una induración menor de 5 mm. en su diámetro mayor, o eritema de más de 5 mm.; negativa, falta de induración o eritema menor de 5 mm.

Los resultados de la intradermo reacción que se exponen a continuación se indicarán: H+ para las reacciones que resulten histoplasmina positivas, H— para las negativas, Hd para las dudosas; así mismo T+ para las reacciones tuberculina positivas, T— para las negativas, y Td para las dudosas.

RESULTADOS

Las pruebas de la intradermo reacción a la histoplasmina y tuberculina realizadas entre los 696 escolares encuestados dieron los siguientes resultados:

H+	292	(41.9%)
H—	391	(56.2%)
Hd	13	(1.9%)
T+	294	(42.2%)
T—	402	(57.8%)

Al relacionar los resultados de las pruebas histoplasmínica y tuberculínica, el total de encuestados puede agruparse en:

H+	T+	141	(20.2%)
H+	T—	151	(21.7%)
H—	T+	146	(21.0%)
H—	T—	245	(35.2%)
Hd		13	(1.9%)

Los tres grupos de escolares que resultaron: H+, H—, Hd de acuerdo a la prueba histoplasmínica, reaccionaron a la prueba tuberculínica en la siguiente forma:

De los 292 histoplasmino positivos:

48.3	por ciento resultaron	T+
51.7	por ciento resultaron	T—

De los 391 histoplasmino negativos:

37.3	por ciento resultaron	T+
62.7	por ciento resultaron	T—

De los 13 histoplasmino dudosos:

53.8	por ciento resultaron	T+
46.2	por ciento resultaron	T—

Teniendo en consideración que los escolares examinados pertenecen tanto a la zona urbana como rural, se clasificaron para su estudio en dos grupos de acuerdo al lugar de residencia, pensando que pudiera existir alguna influencia de la residencia habitual en la positividad de la prueba.

De los 484 residentes en la zona urbana se halló:

201	(41.5%)	H+
274	(56.6%)	H—
9	(1.9%)	Hd

De los 212 residentes en la zona rural se encontró:

91	(42.9%)	H+
117	(55.2%)	H—
4	(1.9%)	Hd

Entre estos dos grupos no se ha hallado ninguna diferencia estadística significativa con respecto a la sensibilidad a la histoplasmina.

No se ha encontrado, en esta encuesta, que el sexo tenga influencia alguna en la reacción histoplasminica, como se puede demostrar con las cifras que aparecen en el Cuadro I, las cuales podrian hacer suponer lo contrario debido a la mayor proporción de hombres que dieron resultado positivo: 44.6 por ciento con relación a 39.2 por ciento en las mujeres.

Cuadro I. — Positividad de la prueba histoplasminica de acuerdo a la edad y al sexo.

EDAD	AMBOS SEXOS		HOMBRES		MUJERES				
	Número en encuesta	Positivos	%	Número en encuesta	Positivos	%	Número en encuesta	Positivos	%
4-6	49	15	30.6	29	9	31.0	20	6	30.0
7-9	238	74	31.0	125	45	36.0	113	29	25.6
10-12	235	109	46.4	118	53	44.9	117	56	47.9
13-15	153	84	54.9	57	43	64.2	86	41	47.7
16-18	21	10	47.6	13	7	53.8	8	3	37.5
TOTAL	696	292	42.0	352	157	44.6	344	135	39.2

En cuanto a la edad, observando el Cuadro I se aprecia que la positividad de la reacción histoplasminica se eleva de 30.6 por ciento en forma más o menos continua hasta un máximo de 54.9 por ciento, esto es, desde los cuatro años de edad hasta los 15. Existe fluctuaciones entre ambos sexos pero dichas fluctuaciones pueden considerarse debidas únicamente al azar, careciendo de significado estadístico.

No habiendo hallado, en esta encuesta, que la residencia en la zona urbana o rural tenga influencia en la positividad de la reacción histoplasminica, se ha tratado de investigar la relación que pueda existir con el tiempo de residencia de los escolares en el área. Para tal efecto se ha dividido a estos en nativos y no nativos del lugar, con los resultados que puede verse en el Cuadro II.

De las 696 lecturas realizadas resultaron 292 positivas (42.0%). Puede apreciarse que con menos de un año de residencia la positividad es de 35.1 por ciento entre las personas que llegan a la zona.

En este cuadro se puede ver, también, que después del primer año no existe regularidad en el incremento de la positividad con el aumento en el tiempo de residencia. Ello se debe a que se ha incluido en el total al grupo de niños nativos del lugar, que por tener un promedio de tiempo de residencia mayor que el de los nativos y un porcentaje de positividad menor, produce una caída al nivel de 6 años de residencia.

Tomando el grupo de escolares no nativos, de 430 lecturas efectuadas, resultaron 208 positivas (48.4%). Los porcentajes de positividad aumentan en forma más o menos regular con el tiempo de residencia.

En el grupo de niños nativos, de las 266 lecturas resultaron 84 positivas (31.6%). El incremento que se nota en la positividad con relación al tiempo de residencia no tiene gran valor estadístico.

Pensando que el lugar de procedencia podía tener alguna influencia en las cifras halladas para los reactores positivos a la histoplasmina, se ha confeccionado el Cuadro III, el cual relaciona el tiempo de residencia con el lugar de procedencia. Puede apreciarse que el 58.4 por ciento de los procedentes del departamento de San Martín han dado reacción positiva. Esta proporción es la más elevada de todos los grupos consignados en dicho cuadro, siguiendo en importancia los procedentes del departamento de Huánuco (excluida la provincia de Tingo María, lugar de la encuesta) con un 46.7 por ciento de positivos. Con relación a la residencia en Tingo María, los procedentes del De-

CUADRO II. — Positividad de la prueba histoplasminica en los nativos y no nativos de la region de acuerdo al tiempo de residencia.

TIEMPO DE RESIDENCIA	TODOS LOS NIÑOS			NO NATIVOS			NATIVOS		
	Total de Lecturas	Histop. +	%	Total de Lecturas	Histop. +	%	Total de Lecturas	Histop. +	%
Menos de 1 año	37	13	35.1	37	13	35.1
1 — 2	89	38	42.7	89	38	42.7
3 — 5	154	75	48.7	147	73	49.7	7	2	28.5
6 — 8	194	74	38.1	85	46	54.1	109	28	25.6
9 — 11	158	63	39.9	59	31	52.5	99	32	32.3
12 — 14	56	26	46.4	13	7	53.8	43	19	44.2
15 — 17	8	3	37.5	8	3	37.5
TOTAL	696	292	42.0	430	208	48.4	266	84	31.6

partamento de Huánuco, San Martín y otros lugares de la selva muestran un incremento en la positividad conforme aumenta el tiempo de permanencia.

Existiendo la presunción de que la "Cueva de las Lechuzas" ejerce marcada influencia en la infección por *H. capsulatum*, se tuvo especial cuidado en investigar entre los encuestados quiénes habían visitado la cueva, para relacionar esta visita con la positividad de la reacción histoplasminica, habiéndose encontrado que:

De los 107 escolares que habían visitado la cueva:

53	(49.5%)	fueron	H+
52	(48.6%)	fueron	H—
2	(1.9%)	fueron	Hd

De los 589 escolares que no habían visitado la cueva:

239	(40.6%)	fueron	H+
339	(57.5%)	fueron	H—
11	(1.9%)	fueron	Hd

DISCUSION

Entre los 696 escolares que fueron sometidos a la prueba de la intradermo reacción resultó un alto porcentaje (41.9%) de niños con reacción positiva. Entre los reactores positivos a la tuberculina (42.2%) había un grupo de 79 niños vacunados con B.C.G., lo que hizo presumir que el número de escolares reactores a la tuberculina hubiera sido menor (30.9%) si no hubieran sido vacunados. Si relacionamos los resultados de ambas pruebas notamos un grupo interesante, el formado por los histoplasmino positivos y tuberculino negativos, que alcanzaron a 151 niños, esto es que el 21.7 por ciento del total de encuestados eran sensibles a la histoplasmina pero no a la tuberculina.

Este hallazgo es aún más interesante si observamos sólo el grupo de 292 escolares histoplasmino positivos en relación con su reacción a la tuberculina, pues el 51.7 por ciento de este grupo eran tuberculino negativos, proporción que podríamos suponer mayor (63.7%) si consideramos que 35 niños habían sido vacunados con B.C.G. y reaccionaron positivamente a la tuberculina por este hecho. Esto nos está indicando que entre el grupo de histoplasmino positivos, un elevado por-

Cuadro III.— Positividad de la prueba histoplasminica de acuerdo al tiempo de residencia por lugar de procedencia.

LUGAR DE PROCE- DENCIA	TOTAL		MENOS DE 1 AÑO		1 A 3 AÑOS		4 A 6 AÑOS		7 AÑOS O MAS					
	Nº de niños	Histop. + %	Nº de niños	Histop. + %	Nº de niños	Histop. + %	Nº de niños	Histop. + %	Nº de niños	Histop. + %				
Todos los lugares Naturales de la zona de Dpto. de Huánuco (1)	696	42.0	37	13	35.1	121	50	41.3	175	86	49.1	363	143	39.4
Dpto. de San Martín	266	31.6	—	—	—	—	—	—	28	7	25.0	238	77	32.4
Otros dptos. de la Selva (2)	167	46.7	16	5	31.3	53	22	41.5	62	33	53.2	36	18	50.0
De la Sierra (2)	149	58.4	15	7	46.7	26	14	53.8	46	28	60.9	62	38	61.3
De la Costa	42	38.1	4	1	25.0	17	4	23.5	13	7	53.8	8	4	50.0
	36	30.6	—	—	—	13	5	38.5	15	5	33.3	8	1	12.5
	36	44.4	2	—	—	12	5	41.7	11	6	54.5	11	5	45.5

(1) No incluye los naturales de Tingo Maria.

(2) No incluye el Dpto. de Huánuco.

centaje no era sensible a la tuberculina, descartándose cualquier factor de error por supuesta reacción cruzada.

Otro hecho de valor epidemiológico ha sido el haber encontrado que tanto en la zona urbana como rural los escolares han reaccionado a la prueba de la histoplasmina en forma proporcionalmente semejante, demostrando que el grado de sensibilidad es similar para los escolares de ambas zonas.

Ni la edad ni el sexo han mostrado influir en la reacción histoplasminica (Cuadro I). Esto es, que ambos sexos son igualmente sensibles a la histoplasmina y que la edad no influye en la sensibilidad, pues, las diferencias halladas en los grupos de edades anotadas en el Cuadro I no tienen valor estadístico significativo.

Era lógico suponer que el tiempo de residencia en la zona estudiada tuviera influencia para adquirir la sensibilidad a la histoplasmina, por el mayor riesgo que implica el contacto con el agente infeccioso durante un tiempo más prolongado. Con el objeto de investigar este hecho se agrupó a todos los encuestados, de acuerdo al tiempo de residencia en la zona, en nativos y no nativos del lugar y según el resultado de la prueba histoplasminica, (Cuadro II). Se puede apreciar que los escolares con menos de un año de residencia en la zona ya presentan positividad a la prueba en una proporción de 35.1%, lo que hace suponer que se sensibilizan precozmente, o que ya vienen sensibilizados.

Con el tiempo de residencia los porcentajes de positividad encontrados aumentan en forma irregular. Con el objeto de investigar la causa de esta irregularidad, el grupo fue dividido en nativos y no nativos de la zona. En el grupo de no nativos se pone de manifiesto una cierta regularidad en el incremento de la positividad con el tiempo de residencia. La tendencia a la mayor positividad al aumentar el tiempo de residencia no ha sido producida simplemente por azar y responde perfectamente al concepto de la adquisición de una infección conforme el tiempo de exposición al riesgo se hace mayor.

Sin embargo, se debe hacer notar que el aumento de positividad durante el primer año de residencia es mucho mayor que el aumento que se observa en cualquiera de los períodos de tiempo expuestos en el Cuadro II, no obstante el mayor lapso de dichos períodos. En el grupo de nativos del lugar se aprecia, igualmente, un incremento más o menos regular en la positividad de la reacción conforme el tiempo de residencia aumenta.

En este mismo cuadro encontramos un hecho interesante, si relacionamos el porcentaje de positividad hallado para el grupo de no nativos (48.4%) con el porcentaje de positividad que presentan los nativos (31.6%). La diferencia (16.8%) es estadísticamente significativa, de donde podemos suponer que en el proceso de la sensibilización, el ser nativo o no de la zona juega un rol importante. Mayor investigación al respecto podría aclarar este hecho, que indudablemente debe estar conectado con factores de resistencia.

Visto que los niños no nativos de la región presentan un índice de sensibilidad significativamente mayor que el de los nativos, se trató de investigar la relación que pudiera existir entre dicho índice y el lugar de procedencia, para lo cual se confeccionó el Cuadro III en el que se consigna, además, el tiempo de residencia en el área.

Los resultados obtenidos muestran el hallazgo interesante de que los procedentes de los departamentos de Huánuco y San Martín presentan los más altos índices de positividad, notándose también que esta positividad aumenta en forma más o menos regular con el tiempo de residencia en la zona.

Considerando los procedentes de la sierra y de la costa en un solo grupo, el índice de positividad es de 37.5 por ciento, que comparado con el 58.4 por ciento que muestran los procedentes del departamento de San Martín, nos da una diferencia de 20.9 por ciento, diferencia que ha probado ser estadísticamente significativa. Por otro lado, los naturales de la zona presentan sólo 31.6 por ciento de positividad, que comparada con los dos grupos mencionados arrojaría una diferencia significativa con el grupo procedente de San Martín, mas no con el grupo procedente de la sierra y costa. Con estos datos podemos pensar que muchos de los procedentes de San Martín vienen a la zona ya sensibilizados. Igual razonamiento podemos hacer para los procedentes del departamento de Huánuco, cuyo 46.7 por ciento de positividad es mayor que la positividad encontrada para los naturales de la zona, siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Como se mencionó anteriormente, el *H. capsulatum* ha sido aislado de la tierra proveniente de la "Cueva de las Lechuzas". ARELLANO y GÁLVEZ (1955) demostraron la presencia de dicho hongo en enfermos que sufrían la llamada "fiebre de Tingo María".

Por estos hechos se pensó en el gran valor epidemiológico que podría tener la visita a la "Cueva de las Lechuzas", la cual es considerada factor importante en el desarrollo de esta enfermedad. En esta

encuesta hemos relacionado la visita a la cueva con el resultado de la reacción histoplasminica, para investigar la influencia que dicha visita pueda tener en la sensibilidad a la histoplasmina. Vemos que entre los escolares que visitaron la cueva, el 49.5 por ciento reaccionaron positivamente. De otro lado, entre los que no visitaron la cueva se halló un 40.6 por ciento con reacción positiva, existiendo una diferencia de 8.9 por ciento a favor de los visitantes. Esta diferencia, sometida a pruebas estadísticas, indica que se pudo haber presentado simplemente por azar. Además, el 48.6 por ciento de los que habían visitado la cueva, continuaban siendo negativos. Con estos resultados no se puede concluir que la "Cueva de las Lechuzas" haya sido factor determinante para la sensibilización de este grupo de escolares. Las observaciones empíricas indican que los que visitan la cueva están expuestos a adquirir la "Fiebre de Tingo María" y la aseveración popular dice que los foráneos son más susceptibles a adquirir dicha enfermedad que los residentes en la zona. Esta creencia puede ser explicada, empíricamente, considerando que la cueva puede ser un reservorio de *H. capsulatum* que actúa como un factor de infección masiva y que los foráneos están más expuestos a sufrir la enfermedad por tener menor resistencia. Estos conceptos deberán ser estudiados detenidamente mediante investigaciones especiales. El presente estudio no puede demostrar el exacto valor que la visita a la cueva tenga como factor determinante para la sensibilización a la histoplasmina.

SUMARIO

En 1955 se realizó una encuesta entre 696 escolares de las zonas urbana y rural de Tingo María para investigar la reacción histoplasminica y tuberculínica en este grupo. con el objeto de conocer el grado de sensibilidad a la histoplasmina que pudiera existir en dicha área. Los resultados obtenidos han sido los siguientes:

1. El 41.9 por ciento de escolares de la zona de Tingo María han presentado positividad a la intradermo reacción a la histoplasmina.
2. Entre el grupo que presentó reacción positiva a la histoplasmina, el 51.7 por ciento mostraron ser negativos a la tuberculina, lo que constituye el 21.7 por ciento del total de niños.
3. La proporción de niños sensibles a la histoplasmina está distribuida uniformemente en toda el área de Tingo María tanto urbana como rural.

4. El tiempo de residencia en la zona ha demostrado influir en la positividad de la reacción histoplasminica; esto es, que conforme se prolonga el tiempo de residencia, aumenta la proporción de niños histoplasmino positivos.

5. Los escolares procedentes de los departamentos de San Martín y Huánuco (excluida la zona de Tingo María) han mostrado tener los más altos porcentajes de positividad a la prueba. Hechos los cálculos estadísticos se concluye que estas dos áreas podrían ser también zonas contaminadas por el *H. capsulatum*.

6. No se ha demostrado en esta encuesta que la "Cueva de las Lechuzas" tenga una influencia mayor que el resto del área de Tingo María para adquirir la sensibilidad a la histoplasmina. Se sugiere realizar posteriores estudios que determinen hasta qué punto la mencionada cueva tiene valor como factor predominante en la epidemiología de la reacción a la histoplasmina.

7. Toda la zona cubierta por la encuesta parece estar contaminada por el *H. capsulatum*.

SUMMARY

In 1955 a survey was made among 696 school children resident in both the urban and rural parts of Tingo María to investigate their histoplasmin and tuberculin reactions in order to ascertain the sensitivity to histoplasmin that possibly could exist in that area. The findings were the following:

1. Of the school children of the Tingo Maria area 41.9 per cent showed a positive reaction to the histoplasmin test.

2. Of the group showing positive reaction to histoplasmin 51.7 per cent were tuberculin negative. This proportion amounts to 21.7 per cent of the total number of children.

3. The proportion of children who are sensitive to histoplasmin is evenly distributed throughout the urban and rural area of Tingo María.

4. The length of residence in the area has proved to influence the positivity of the histoplasmin reaction; the longer the length of residence the larger the proportion of children who are histoplasmin positive.

5. The school children coming from the departments of San Martín and Huánuco (Tingo Maria area excluded) have shown the hig-

hest proportions of positivity to the test. Based on statistical computations conclusions could be drawn to point to those zones as likely contaminated with *H. capsulatum*.

6. Whether the "Cueva de las Lechuzas" has a greater influence than the rest of the area in producing sensitization to histoplasmin, has not been proved in this survey. It is suggested that further studies be made to determine the importance of the cave as a factor in the epidemiology of the histoplasmin sensitivity.

7. The whole area surveyed appears to be contaminated by the *H. capsulatum*.

RECONOCIMIENTOS

Debemos expresar nuestro agradecimiento al personal de la Unidad Sanitaria del Servicio Cooperativo Inter-Americano de Salud Pública de Tingo María y en especial a su jefe, doctor Wilfredo Flores B. por su colaboración y asistencia para la realización de la presente encuesta. Al doctor Furcolow de Kansas City Field Station, Servicio de Salud Pública de Estados Unidos de Norte América, por sus sugerencias y por habernos proporcionado la histoplasmina. Al Instituto Nacional de Salud Pública, Lima, Perú, por habernos suministrado la tuberculina. Al Departamento de Higiene Industrial por las facilidades brindadas para la tabulación mecánica de los datos.

REFERENCIAS

- ARELLANO, R. C. y GÁLVEZ-BRANDON, J.
1955 El agente etiológico de la fiebre de "Tingo María" *An. Fac. Med.* Lima. 38: 1092-1098.
- FEREBEE S. H. y FURCOLOW, M. L.
1947 Histoplasmin sensitivity among siblings. *Pub. Health Rep.* 62: 834-847.
- FURCOLOW, M. L. y MANTZ, H. L.
1947 The roentgenographic appearance of persistent pulmonary infiltrates associated with sensitivity histoplasmin. *Pub. Health Rep.* 62: 1711-1718.
- HIGH, R. H., ZWERLING, H. B. y FURCOLOW, M. L.
1947 Disseminated pulmonary calcification. *Pub. Health Rep.* 62: 20-29.
- LAZARUS, A. S. AJELIO, L.
1955 Aislamiento de *Histoplasma capsulatum* del suelo de una cueva en el Perú. *Rev. Med. Exper.*, Lima, 9: 5-15.
- WEISS, H. P.
1950 Informe médico sobre la región del Huallaga Medio. Fiebre de Tingo María. *En Informe sobre el Huallaga.* Publicación del Organismo Coordinador de la Hilea Amazónica. Ministerio de Relaciones Exteriores. Lima. pp. 114-115.