

CAPITULO II

LEISHMANIASIS VISCERAL

LEISHMANIA DONOVANI Laveran y Mesnil, 1903

SINONIMIA.—*Piroplasma donovani* Laveran y Mesnil 1903

L. donovani R. Ross, 1903.—**L. donovani** var. **arechibaldi** Castellani y Clarmers, 1919.—**L. nilolica** E. Brumpt, 1913.—**L. infantum** Nicolle 1908.—**L. chagasi** da Cunha y E. Chagas, 1939.—**L. canis** Nicolle, 1908.

MORFOLOGIA Y HABITAT.—En su tamaño, forma, estructura y ciclo biológico es idéntica a la **L. tropica** y **L. brasiliensis**; se diferencia de ellas en su localización, en las manifestaciones clínicas de la enfermedad que ocasionan y en el carácter de las lesiones histopatológicas.

Las **formas aflageladas** se encuentran como parásitas en el huésped humano; se localizan y multiplican dentro de las células reticuloendoteliales del bazo, hígado, médula ósea, ganglios, pulmones, testículos, riñones y dentro de las células de las lesiones ulcerativas que se producen en la mucosa digestiva y en la piel; durante los accesos febriles se les encuentra con frecuencia en los monocitos y en los leucocitos polinucleares de la sangre circulante. Tienen una especial tendencia a invadir y multiplicarse en los histiocitos de los vasos sanguíneos y linfáticos, circunstancia que favorece la emigración de dichos parásitos desde sus localizaciones primitivas hacia otros órganos, provocando de esta

manera la propagación o metástasis de la enfermedad. En los cortes histológicos de los órganos atacados es posible encontrar algunas Leishmanias extracelulares libres, debido principalmente a la destrucción de las células parasitadas.

Las **formas flageladas** o **leptomonas** se les encuentra dentro de los mosquitos **Phlebotomus** infectados, como también en los cultivos de dichos parásitos. Wenyon ha tenido ocasión de observar formas flageladas en frotis practicados con pulpa esplénica obtenida de un perro infectado experimentalmente con una cepa de origen humano, procedente de la India; Maitra en 1924 observó también leptomonas en la sangre de una mujer que adolecía de Kala-azar.

EVOLUCION.— La **L. donovani** realiza su ciclo evolutivo o vital a través de dos clases de huéspedes: vertebrados e invertebrados. Si partimos de una infección humana tenemos: dichos protozoos al reproducirse por división binaria dentro de las células de las vísceras y especialmente de los vasos sanguíneos y linfáticos llegan a romper estas células, pasando algunas Leishmanias al torrente circulatorio y luego, a los capilares periféricos, para ponerse al alcance de los mosquitos **Phlebotomus**; cuando estos insectos pican, las Leishmanias pasan de la sangre periférica del hombre al tubo digestivo de los vectores, en donde se multiplican revistiendo la forma de leptomonas; estos flagelados no tardan en ganar las glándulas salivales para luego pasar a un nuevo huésped humano en el momento de la picadura.

CULTIVOS.—Rogers y después Leishman, al recoger en una solución de citrato de sodio sangre esplénica de un enfermo muerto con kala-azar, con el objeto de volverle incoagulable, consiguieron casualmente cultivar en dicha solución la **Leishmania donovani**, tomando ésta formas flageladas. Posteriormente se han realizado, con bastante éxito, cultivos de este Trypanosomideo en los medios utilizados para el cultivo de la **L. tropica** y de la **L. brasiliensis**. Row al cultivar la **L. donovani** en el embrión de pollo, consiguió la reproducción del parásito bajo sus dos formas: flagelada y aflagelada.

RESERVORIO DEL VIRUS.—En la India el hombre parece ser el único huésped de este parásito; más el hecho de

haberse comprobado la infección natural en un perro de Shanghai, se admite que los caninos son también reservorios del virus, sobre todo si tenemos en cuenta que las inoculaciones por vía intraperitoneal practicadas en perros jóvenes con cepas de **Leishmania donovani** son positivas. Aprovechando otras cepas, se ha inoculado con éxito también a varias especies de ratones, al macacos y a un marsupial joven. R. Kirk nos cita que el Kala-azar experimental practicado en un mono africano se acompañó de lesiones buconasales, clínicamente comparables a las que se observa en la leishmaniasis tegumentaria de América. De acuerdo con las experiencias de algunos investigadores, las inoculaciones practicadas con cepas chinas dan infecciones intensas en el Hamsters y en los ratones domésticos, infecciones ligeras, en el **Mus rattus**, en el ratón, en la rata blanca y en la ardilla **Sciurotomias davidianus**. Brumpt y Galliard demostraron, por otra parte, la extrema receptibilidad del Spermofila a un virus que fué aislado de un paciente de kala-azar, que contrajo su enfermedad en la China.

Según Brumpt, los gatos, caballos y puercos jóvenes son refractarios al virus del Kala-azar.

TRANSMISION.—Las experiencias llevadas a cabo en la India por Konwles, Napier y Smith (1924), y posteriormente por Christophers, Shortt y Barraud, como también las demostraciones experimentales en el Hamster, acerca del rol que juega el **Phlebotomus argentipes** en la trasmisión del kala-azar llevadas a cabo por Shortt (1931), Napier, Smith, Krishnan (1933), Halder y Ahmed (1941), y la reproducción de la leishmaniasis visceral en tres voluntarios mediante repetidas picaduras por dicho flebótomo, alcanzadas por Swaminath, Shortt y Anderson (1942), nos demuestran que este mosquito trasmite el kala-azar.

En condiciones experimentales, Shortt y otros investigadores han podido transmitir el kala-azar a los animales extremadamente sensibles (ratones, hamsters) haciéndoles ingerir órganos de animales infectados o cultivos de **Leishmania donovain**.

El descubrimiento de Forkner y Zia (1934), sobre la presencia de leishmanias en la secreción nasal de enfermos con kala-azar y las comprobaciones verificadas por Shortt y Swaminath,

hacen aceptar la posibilidad de la transmisión accidental del kala-azar mediante la expulsión de gotas de secreción nasal.

Por cuanto en las formas disenteriformes de la enfermedad, se ha descubierto Leishmanias en las gleras de las heces fecales, y a veces también en las orinas, Brumpt planteó la posibilidad del contagio interhumano por medio de las heces contaminadas; pero en forma excepcional, si se tiene en cuenta sobre todo la poca resistencia de las leishmaniasis en el medio ácido y especialmente frente al ácido clorhídrico.

C. Low y Cooke (1926) reportaron un caso de transmisión hereditaria; se trataba de un niño que nació en Inglaterra; su madre adolecía de kala-azar contraído en la India.

Se han determinado muchísimas especies de **Phlebotomus** como transmisoras de la leishmaniasis visceral, figurando como principales las siguientes:

En la India: **P. argentipos; P. sergenti; P. papatasi; P. perniciosus; P. tobbi**, etc.

En la China: **P. chinensis; P. sergenti**.

En Sicilia: **P. major; P. papatasi y P. perniciosus**.

En España: **P. papatasi**.

En el Brasil: **P. longipalpis y P. intermedius**.

El Prof. Pifano, en algunas áreas venezolanas, en donde han sido reportados casos de Kala-azar, ha capturado numerosos ejemplares de **P. panamensis**, trasmisor de la leishmaniasis tegumentaria en dicho país.

ACCION PATOGENA.—La **Leishmania donovani** produce en el hombre la leishmaniasis visceral o kala-azar.

LEISHMANIASIS VISCERAL O KALA-AZAR

SINONIMIA.—Esplenomegalia tropical.— Enfermedad negra.— Fiebre de Dum-dum.—Ponos. Kala-duk.

HISTORIA.—Esta enfermedad, con el nombre de kala-azar, existió ya antes de 1882; pero fué en dicho año que Mc Naught llamó por primera vez la atención en un informe sanitario, considerándole como una forma grave de paludismo. Pa-

ra R. Ross la palabra **kala-azar** viene del sánscrito **kala** que quiere decir negro, mortal y de **jwar** que significa fiebre, enfermedad.

En cuanto a su origen etiológico, fué confundida al principio con diferentes dolencias: G.M. Giles (1889) consignaba que "la enfermedad así llamada en Gauhati era indudablemente anquilostomiasis" en una población atacada de paludismo crónico, por cuanto encontró huevos de uncinaria en las heces de la mayoría de los enfermos. Cuando la enfermedad azotó Nowgong, produciendo un descenso del 31,50% de la población, Leonard Rogers (1899), como él mismo reconoce, "sufrió una confusión un tanto semejante a la de Giles" debido a que el 80% de la población presentaba en la sangre el parásito del paludismo; casi a continuación expresa: "Dos años más tarde una autoridad tan elevada en paludismo como Ronald Ross, después de una breve investigación en Assam, confirmó la opinión del autor de que el kala-azar era una forma de paludismo, y expresó una fórmula matemática para probarlo". La diferenciación entre las dos enfermedades se vino haciéndose difícil, ya que muchos de sus síntomas eran bastante parecidos, sin ser raros los casos en los cuales las dos entidades nosológicas estaban asociadas.

En los focos mediterráneos, según Laverán, el Kala-azar existió desde principios del siglo XIX, si se atiende al hecho de que Roeser en 1835 descubrió una megaloesplenía en los niños de la isla de Spetzia, en donde el kala-azar es endémico hasta ahora. Gabbi refiere que Cardarelli (1880) hizo en Nápoles la descripción clínica de la leishmaniasis visceral.

En cuanto al hallazgo del agente son muy significativas estas palabras de Rogers: "En 1903 el problema del parásito del kala-azar que había desconcertado a todos los investigadores fué resuelto de una manera muy interesante". El 30 de Mayo de 1903, W. B. Leishman publicó en Londres su trabajo "Sobre la posibilidad de la ocurrencia de la tripanosomiasis en la India" en el cual aseguraba que un soldado procedente de Dum-dum y muerto en 1900 en el hospital de Ne Netley (Inglaterra) debido a una disentería, gran emaciación y fiebre, reveló a la autopsia: bazo fuertemente hipertrofiado, presencia de úlceras cicatrizadas en la mucosa del intestino grueso, y que al examen microscópico de los frotis del bazo descubrió la existencia de un gran

número de cuerpos redondos y ovalos de 2 a 3 micras de diámetro, cuerpos que, al ser coloreados por el procedimiento de Romanowsky, mostraban en su interior dos masas de cromatina, siendo la una gruesa y redondeada y la otra, pequeña, ordinariamente en forma de bastón, y que consideraba elementos no descritos hasta entonces. Leishman que estudiaba en 1903 la nagana, tuvo la idea de que el agente de la Fiebre de Dum-dum, observada en 1900, podría ser un trypanosoma. Donovan en esta misma época (julio de 1903), en el hospital de Madras, al examinar la sangre obtenida por punción del bazo practicada en vida a un niño que acusaba fiebre irregular y gran esplenomegalia y que tenía en la sangre el hematozoario del paludismo, encontró estos cuerpos descritos por Leishman, a los cuales se negó a considerarlos como productos resultantes de la transformación de los trypanosomas. Algunos de estos frotis fueron enviados a Mesnil y Laveran (1903) para su estudio, quienes dieron a dichos gérmenes el nombre de **Piroplasma donovani**.

Ronald Ross en sus notas publicadas en 1903 llegó a sostener que los parásitos descubiertos por Leishman y Donovan eran esporozoarios pertenecientes a un género nuevo y propuso para dichos gérmenes el nombre de **Leishmania Donovanii**. Bendley primero y Rogers después, señalaron definitivamente la presencia de cuerpos de **Leishman-donovani** en la pulpa esplénica de los enfermos de Kala-azar. En 1904 Rogers consiguió cultivar la sangre obtenida por punción esplénica en tubos estériles, que contenían solución de citrato de sodio, descubriendo, con tal motivo, las formas flageladas del parásito. Al año siguiente P. Manson y Low publicaron sus observaciones sobre la presencia de los cuerpos de **Leishman-donovani** en la pulpa obtenida de dos punciones esplénicas. Con los estudios realizados posteriormente por Leishman, Marchand, Ledinghan y otros investigadores, el conocimiento de esta enfermedad, desde el punto de vista etiológico, clínico y de su distribución geográfica, fué cada vez ampliándose y despertando mayor interés en los médicos tropicalistas.

En 1918, Pittaluga y De Buen pusieron de manifiesto la abundancia de **Phlebotomus** en las zonas endémicas del kala-azar; luego F. P. Mackie (1922), teniendo en cuenta el papel que desempeñan estos insectos en la transmisión de la leishmaniasis cutánea, pensó que dichos mosquitos serían también los vectores

más probables de la leishmaniasis visceral y afirmó haber encontrado Crithidias en dichos mosquitos después de siete días de haberlos alimentado en un enfermo con kala-azar.

Historia del Kala-azar en la América.—El doctor Carlos Changas, por el año de 1911, al realizar estudios en el valle del Amazonas, encontró algunos pacientes con hepatomegalia y esplenomegalia; en ausencia de la infección palúdica sospechó en el kala-azar. El primer caso comprobado en la América se debe al doctor L. E. Migone; se trataba de un enfermo de nacionalidad italiana que había llegado a Santos (Brasil) en 1897; posteriormente pasó a Matto Grosso, luego a Puerto Esperanza, en donde enfermó con escalofrío, fiebre y diarrea; en 1911 le volvió su enfermedad presentándose estos mismos síntomas y además fatiga; según refería el paciente: "la fiebre venía todos los días después de mediodía; la diarrea le apremiaba y a la vez se apercibió que algunos de sus órganos internos se hinchaban". A mediados de 1911 el enfermo fué en busca de asistencia médica a Asunción (Paraguay) internándose en el Hospital de Caridad.

"Este hombre —nos relata Migone— era ya seco, débil, muy anémico, con manchas pigmentadas en la cara, en el dorso y pecho, como también en el dorso de las manos; el vientre distendido y la respiración jadeante; la lengua muy cargada; la fiebre de 38 a 39 y medio todas las tardes, era precedida de escalofríos; epistaxis abundante le molestaba; la diarrea disenteriforme también le consumía; el hígado muy perceptible como también el bazo le llenaban el vientre. Estos últimos órganos eran de superficie lisa y sensible a la presión. El sistema ganglionar muy poco alterado. . . . Nosotros volvimos a insistir con el tratamiento antipalúdico; ocho días después como la quinina no produjera ningún resultado nos decidimos a examinar mejor. Le dedicamos al estudio de la sangre una atención especial y en efecto encontramos con sorpresa ejemplares de Leishmania, lo que nos obligó a dirigirnos directamente sobre la sangre aspirada del hígado y del bazo para mejor comprobar su presencia. . . . En estas preparaciones hemos encontrado más fácilmente y bien netos los corpúsculos de Leishmania. Así nos convencimos por la constancia de formas de Leishmania, de que se trataba de un caso de Kala-azar y no de caquexia palustre como a primera vista y clínicamente se creía". Después de conseguir con la aplicación de 0,60 grs., de 606 Ehrlich una ligera mejoría, al enfermo inesperadamente le apremió la diarrea y murió.

En 1926 los doctores Mazza, Cornejo y Arias comprobaron la existencia de la leishmaniasis visceral en América, gracias al descubrimiento de dos casos autóctonos de Kalá-azar infantil en la provincia de Salta (Argentina). En 1934, Inda, Vivoli y Vaccareza reportaron en dicha provincia la presencia de otro caso en un adulto yugoeslavo, al realizar el protocolo de autopsia. En 1936, C. Romaña reportó dos casos de leishmaniasis visceral infantil procedentes del Chaco Argentino. El primer caso, según dicho investigador, se trataba de un niño que presentaba la piel blanca con pigmentación ligeramente oscura en las piernas y en el abdomen, micropoliadenitis en las ingles, axila, cuello y nuca, mucosa de color anémico; el abdomen era de gran tamaño, encontrándose en su mayor parte ocupado por el hígado y el bazo considerablemente aumentados. En su trabajo dice el autor: "El hígado es duro y ligeramente doloroso, deslindándose bien en los movimientos respiratorios. El bazo es aún más duro que el hígado, de superficie lisa, poco móvil y no doloroso".

Los médicos brasileros Bezeira, Magalhaes, Piraje, Fróes y otros vinieron sosteniendo la posible existencia del kala-azar en Recife y Bahía, aunque las investigaciones parasitológicas fueron siempre negativas. Según E. Chagas los trabajos de H. Penna en 1934 condujeron a señalar una frecuencia considerable de la leishmaniasis visceral en el Brasil; el doctor H. A. Penna, como Miembro de la Fundación Rockefeller, al realizar sistemáticamente los estudios histopatológicos encaminados a descubrir lesiones hepáticas de la fiebre amarilla, en 47.000 viscerotomías encontró 41 casos de leishmaniasis visceral, cuyos diagnósticos parasitológicos fueron comprobados por el doctor Henrique Aragao, autoridad en esta materia. A raíz de este descubrimiento el Instituto "Oswaldo Cruz" organizó una Comisión que estuvo integrada por E. Chagas, A. Marqués da Cunha, G. de Oliveira Castro y L. Castro Ferreirã, con el objeto de llevar a cabo investigaciones sobre el kala-azar en las regiones de donde procedía el material estudiado por Penna. El doctor C. Romaña formó también parte de esta Comisión con el encargo de realizar estas mismas investigaciones en el norte de la Argentina. La Comisión, trasladada a dichas regiones, practicó punciones esplénicas, hepáticas, biopsias de los ganglios linfáticos y otros exámenes en muchos enfermos sospechosos, así como también viscerotomías en forma sistemática. Los primeros resultados positivos fueron

dados a conocer en 1935 y al año siguiente llegó a la conclusión de que el kala-azar existía en varios Estados del Brasil. En Diciembre de 1937 la Comisión, a la cual se habían incorporado los doctores Deane, Guimaraes y Paumgarten, reportó ocho observaciones clínicas y publicó los estudios epidemiológicos sobre el problema, mediante los cuales demostraron que el kala-azar americano no era importado del Mediterráneo, ni del Asia, sino que se trataba de una molestia autóctona, con gran incidencia en este Continente y que ofrecía caracteres que le distinguía claramente del kala-azar del Viejo Mundo.

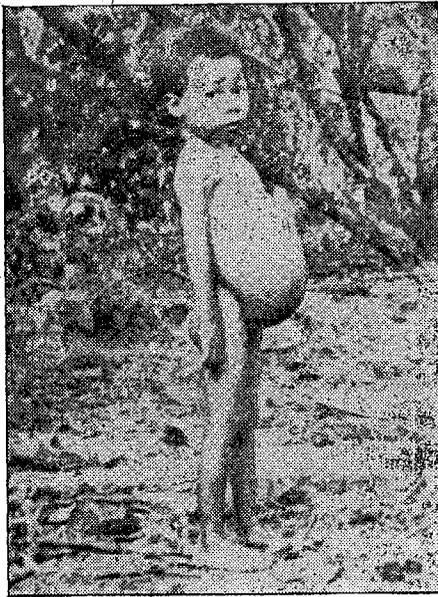


Fig. Nº 29.— Caso de kala-azar estudiado en el Brasil por Chagas y más Miembros de la Comisión.

A continuación de estos importantes trabajos emprendidos por el Instituto "Oswaldo Cruz", en el Brasil, fueron sucediéndose numerosas observaciones sobre esta dolencia, que se le había venido considerando como exótica. A. C. Oliveira (1938). A. Tavares y Fonte (1941); R. Albuquerque, S. Brito y M. O. Morais (1942); R. Pondé, F. O. Mangabeira y J. Jansen (1942); O. Versiani (1943); O. M. Barros y J. Jansen (1944); E. Almeida (1945) y algunos otros investigadores han contribuido al conocimiento de la leishmaniasis visceral en el país carioco. Coutinho informa que hasta abril de 1941 en 230.705 viscerotomías se han registrado en el Brasil 153 casos de kala-azar.

El hallazgo de enfermos con kala-azar no se ha dejado esperar en otros países de nuestro Continente, especialmente en la América Meridional. En el Paraguay, Gatti, Boggino y Prieto (1939) diagnosticaron por necropsia un caso; Boggino y Máas (1945) descubrieron la enfermedad en una mujer que no había salido del Paraguay; O. Monteiro de Barros y G. Rosenfeld, en 1942 describieron un caso procedente de Bolivia; en Venezuela Martínez y Pons (1941) reportaron el primer caso clínico en un adulto; Potenza y Anduze (1942) descubrieron el segundo caso por viscerotomía, y M. Franco Palacios (1945) hace el reportaje del tercer caso en una niña de ocho años; siguen luego las observaciones: de P. Misle Peña y colaboradores (1946), de L. Potenza y J. Barnola (1950), de P. Oropeza, de E. Vizcarrando y A.



Fig. N° 30.—Otro de los casos de kala-azar en el Brasil diagnosticado por la misma Comisión.

Gil y de algunos otros facultativos, cuyas observaciones han pasado inéditas. El Profesor Pifano ha tenido el acierto de reunir todos los casos diagnosticados de Kala-azar en Venezuela, los cuales ascienden al número de 14 hasta 1954.

En Colombia, Gast Galvis (1944), al examen histopatológico de la muestra de un hígado de una niña de tres años de edad muerta en el Departamento de Santander, descubre el primer caso colombiano. En el Ecuador, J. F. Heinert, a principios

del presente siglo, sentó clínicamente el diagnóstico de kala-azar en un enfermo adulto, pero sin la respectiva comprobación parasitológica; luego después, A. Valenzuela (1930) presentó en una sesión científica dos enfermos adultos sospechosos de leishmaniasis visceral, con fiebre, gran esplenomegalia, melanodermia,



Fig. N° 31.—Caso ecuatoriano de Kala-azar en el cual se puede distinguir el gran desarrollo del abdomen, la emaciación del tórax y de las extremidades, algunas placas hipocrómicas en la muñeca y en el abdomen (Leishmanoides dérmicas?). Original.

NOTESE, además, que este niño acusa hernia umbilical, anomalía que es muy frecuente entre los niños negros de la provincia de Esmeraldas y de algunas tribus negras del Africa.

leucopenia, cuya enfermedad había resistido al tratamiento con la quinina y que mejoraron con la medicación salvarsánica; aun-

que clínicamente parecían corresponder a casos de kala-azar, Valenzuela —dice— que se inclinó a considerarlos como anti-guos palúdicos. L. A. León (1949) en Esmeraldas, en un niño de tres años de edad, con enorme esplenomegalia, hepatomegalia, adenitis de los ganglios superficiales, emaciación del tórax y de las extremidades, con algunas manchas hipocrómicas en el abdomen y en las extremidades superiores (principio de leishmanoides dérmica? (Fig. N° 31), diagnosticó clínicamente leishmaniasis visceral, habiendo comprobado su naturaleza parasitaria en los frotis hemáticos (Fig. N° 32) y en los frotis practicados con material obtenido por punción hepática (Fig. N° 34).

Para terminar esta breve relación histórica en Sud América, debemos indicar que el doctor H. Floch, al tratar de las hiperesplenias parasitarias en la Guayana Francesa y al referirse al problema del kala-azar en el Brasil, dice que esta enfermedad tiene todas las probabilidades de existir también en la Guayana Francesa.

Veamos cómo se han sucedido los casos de Kala-azar en Centro América: En Guatemala M. A. Cabrera y J. Romeo de León (1949), clínicamente han diagnosticado un caso en una niña de 23 meses de edad; J. Báez Villaseñor, J. Ruiloba, E. Rojas, A. Treviño y C. Campillos (1952) han reportado otro en México, estado Guerrero, y en 1950, M. Bloch y G. Guillén Alvarez hacen el diagnóstico del primer caso de Kala-azar en El Salvador, en un niño de 3 años de edad, y luego el mismo doctor Guillén nos ofrece en 1954 el estudio de 3 casos más, diagnosticados clínicamente, en dicho país. Por consiguiente, se va demostrando que la leishmaniasis visceral, sobre todo en los niños, no es una enfermedad rara en Centro América.

Acercas del origen de esta dolencia en la América, Brumpt emitió la hipótesis de que era una entidad mórbida originaria de Europa y de haber sido importada al Nuevo Mundo por los inmigrantes italianos, portugueses y españoles. Adler, en cambio, fundándose en las experiencias sobre la evolución de la **Leishmania brasiliensis** en el **Phlebotomus papatasi** cree que el kala-azar americano es una enfermedad autóctona de este continente, coincidiendo de esta manera con el modo de pensar de Chagas y sus colaboradores.

DISTRIBUCION GEOGRAFICA.—**Asia:** India (Madras, Assam, Bengala, etc.); China, Manchuria, Mongolia, Transcaucasia y Turkestan ruso.

Africa: A lo largo del litoral mediterráneo: Marruecos, Argelia y Túnez; en Sudan, Kassala y Abisinia.

Europa: Sicilia, Malta, Creta, Hydra, algunas islas del Mediterráneo, la bota itálica, Grecia, Yugoeslavia, sur de Francia (Marcella, Vosgos, Tolon, Mónaco, etc.), en algunas provincias de España (Barcelona, Tarragona, Valencia, Granada, Cádiz, Cáceres, Salamañca), en Portugal (a lo largo del Duero y en la desembocadura del Tajo y Sado).

En cuanto a la gravedad, los focos del Viejo Mundo revisten caracteres alarmantes; sólo en Calcuta, Napier estudió como 2.000 casos; en Catania se diagnosticó 1.424 casos en un período de 10 años, y en Hydra se ha calculado que el 39% de las defunciones de los niños se debe al kala-azar.

AMERICA DEL SUR:

Argentina: En el territorio Chaco, en Salta y Tabacal.

Paraguay: En el territorio Chaco.

Bolivia: En Santa Ana.

Brasil: Región amazónica (focos del Pará y Marañón); región del Noreste (focos de Piauhy y Ceará, de Pernambuco, Alagosa y Sergipe), y región del Altiplano (Altiplano Bahiano).

Venezuela: Estados Aragua, Bolivar, Carabobo, Cojedes, Guárico, Distrito Federal y Estado Lara.

Colombia: Departamento de Santander. (Municipio de San Vicente de Chucurí).

Ecuador: Provincia de Esmeraldas (Tambillo), y, posiblemente, en las provincias amazónicas.

AMERICA CENTRAL:

México: Estado Guerrero.

Guatemala: En El Conacaste.

El Salvador: En El Chagüite, en Sensuntepeque y en El Limón, Soyapango.

Sólo en la América Meridional el número de casos diagnosticados clínicamente y por viscerotomías llegan a más de 300. Posiblemente, no se han diagnosticado más debido al desconocimiento que se tiene de esta enfermedad, que se le ha venido considerando como rara y exótica; muchos casos pueden haber pasado confundidos con el paludismo y con otras entidades patológicas que se acompaña de fiebre, esplenomegalia, hepatomegalia y anemia, en razón a la deficiencia o falta de los exámenes de laboratorio, especialmente en el medio rural, deficiencia que se observa en la mayor parte de los países de la América intertropical. Basta recordar el primer caso diagnosticado por Nigone en el Paraguay.

EPIDEMIOLOGIA

FACTORES GEOGRAFICOS.—En el Viejo Mundo casi todos los focos se encuentran en el hemisferio septentrional. En la India el Kala-azar se le observa hasta los 609 mts. sobre el nivel del mar, y su distribución corresponde a los lugares que tienen un alto grado de humedad, con una temperatura que no baja de 20° F. en los meses más fríos. En el Sudán, Archibald encontró una íntima relación entre la leishmaniasis visceral y el alto grado de humedad de las regiones endémicas.

El kala-azar es una enfermedad propia de las áreas rurales y cuando se descubren casos en las ciudades, existe en los antecedentes de estos enfermos la residencia en el campo por un período más o menos largo; sin embargo en las regiones esencialmente endémicas como por ejemplo en la China, se han registrado casos en Peiping; se ha señalado igual cosa en algunas ciudades del Mediterráneo.

FACTORES PERSONALES:—**Edad:** En los focos de la costa del Mediterráneo el kala-azar es una enfermedad de

la infancia; el 93% de los casos se observa en niños menores de cinco años; es excepcional en los adultos. Los focos del Asia, según Napier, se caracterizan también por su alta incidencia en los niños, siendo más frecuente en los comprendidos entre 5 a 15 años de edad; un caso observó en un niño de ocho meses. En Armenia, según Artamanoff, de 314 casos diagnosticados, todos eran niños, y en Turkestán, Chodukín en 120 casos encontró el 95% que correspondía a niños. Pero en las estadísticas los adultos no están libres de la enfermedad.

Sexo: En lo que se refiere al sexo la predisposición a la enfermedad es igual, pues, de 387 casos estudiados por Napier, 204 fueron varones y 183 mujeres, con la aclaración de que eliminando los factores de error, la diferencia prácticamente desaparece.

Raza: En la India contraen indistintamente la enfermedad tanto los europeos, como los asiáticos cuando viven bajo las mismas condiciones; según el citado tropicalista inglés: "La enfermedad es rara entre los europeos e indios de la clase acomodada que viven en casas bien construídas y ventiladas, pero es muy común entre los europeos e indios de la clase pobre".

CONSIDERACIONES EPIDEMIOLOGICAS EN LA AMERICA.—

En el Nuevo Mundo la enfermedad ha sido reportada en regiones cálidas, húmedas y que se encuentran situadas a menos de 900 mts. de altura sobre el nivel del mar, y que tienen una temperatura media anual desde 19° C. hasta 28° C, según las localidades, y con precipitaciones de lluvia desde 600 hasta 2.835 mm. Todos los focos son esencialmente rurales y selváticos, con vegetación arbórea en su mayor parte; hasta la presente se han reportado en América (en el El Salvador) sólo dos casos autóctonos en las urbes. Exceptuando algunos focos brasileros, un venezolano y el foco ecuatoriano, que han sido eminentemente costaneros, los focos en Sudamérica se encuentran dentro del Continente. Dado el carácter esporádico de los casos estudiados, no se ha podido aún establecer las relaciones entre la enfermedad y el período estacional; sin embargo de acuerdo con las observaciones recogidas en el Brasil, la Comisión encargada del estudio de la Leishmaniasis Visceral Americana, en 1936 señaló que la mayor incidencia de la infección se notó en las épo-

cas de mayores lluvias. Debe existir, en este aspecto, un paralelismo entre el kala-azar y la leishmaniasis tegumentaria y, especialmente entre aquella y la leishmaniasis cutáneo-mucosa, ya que los períodos estacionales en los cuales aumentan los casos de infección leishmaniásica corresponden a los períodos de acrecentamiento de los *Phlebotomus*, períodos que al parecer varían entre la América tropical y la subtropical, conforme ya hemos tenido oportunidad de anotar.

En cuanto a la edad, podemos deducir del siguiente cuadro que el autor ha elaborado a base, aproximadamente, de la tercera parte de los casos reportados, y en los cuales se ha podido obtener dicho dato.

CASUISTICA DEL KALA-AZAR AMERICANO

PAIS	Diagnóstico	Niños Menores de 10 años		TOTAL	AUTOR
			Adultos		
Argentina	Clínico (*)	2	0	2	S. Mazza
Argentina	Clínico	2	0	2	C. Romaña
Argentina	Clínico	0	1	1	C. Fonso Gandolfo y Colbs.
Argentina	Anatomo- patológico	0	1	1	Inda, Vivoli, Vaca- reza.
Paraguay	Clínico	0	1	1	Migone
Paraguay	Clínico	0	1	1	Boggino y Máas
Paraguay	Necropsia	0	1	1	Gatti, Boggino y Prieto.
Brasil	Visceroto- mía	29	12	41	Penna
Brasil	Clínico	19	6	25	C. Chagas y colbs.
Brasil	Clínico	7	1	8	C. Chagas y colbs.
Brasil	Clínico	2	0	2	A. Tavares y Fonte

(*)—Anotamos como diagnóstico clínico el llevado a cabo durante la vida del paciente, ya por examen de la sangre, ya por punciones esplénica, hepática, esternal, tibial o ilíaca.

PAIS	Diagnóstico	Niños/Menores de 10 años	Adultos	TOTAL	AUTOR
Brasil	Clínico	1	0	1	A. C Oliveira
Venezuela	Clínico	0	1	1	Martínez y Pons
Venezuela	Visceroto- mía	1	0	1	Potenza y Anduze
Venezuela	Clínico	1	0	1	Franco Palacios
Venezuela	Punción espl. y Necropsia				P. Misle Peña, M. R. Pedrique y E. Henríquez.
Venezuela	Clínico	2	1	3	J. Lizarraga
Venezuela	Necropsia	1	0	1	L. Potenza y J. Barnola.
Venezuela	Clínico	1	0	1	P. Oropeza
Venezuela	Clínico	1	0	1	E. Vizcarrondo y A. Gil.
Venezuela	Clínico	1	0	1	H. Alvarez y C. Zapata
Venezuela	Clínico	0	1	1	C. Zapata y G. Fi- gueroa.
Venezuela	Clínico	1	0	1	C. Zapata y A. Rie- ra Zubillaga.
Colombia	Clínico	1	0	1	Gast Galvis y Ren- gifo.
Ecuador	Clínico	1	0	1	L. A. León.
México	Clínico	1	0	1	J. Báez, J. Ruiloba, E. Rojas y A. Trevi- ño.
Guatemala	Clínico	1	0	1	M. A. Cabrera y J. Romeo de León.
El Salvador	Clínico	1	0	1	M. Bloch y G. Gui- llén Alvarez.
El Salvador	1 Clín. y 2 por necrops.	3	0	3	G. Guillén Alvarez.
TOTAL		<u>79</u>	<u>28</u>	<u>107</u>	

De los 107 casos, 79 han sido niños menores de 10 años o sea el 74%, y 28 casos han sido mayores de 10 años, o sea el 26%. Por consiguiente el kala-azar en la América ataca también con un marcado predominio a los niños menores de 10 años, sobre todo a los comprendidos entre seis meses y los 5 años de edad. El doctor Figuerido de Salvador, en un estudio estadístico presentado a la Duodécima Reunión Anual de los Dermatolo-Sifilógrafos Brasileños, indicaba que de los 159 casos de kala-azar reportados en Bahía, Brasil, la mayor parte eran niños de 2 a 12 años.

De los 62 casos en los cuales se ha podido conocer el sexo, 42 han sido varones, o sea el 67%, y 20 han sido del sexo femenino, o sea el 33%.

En cuanto a la raza, la enfermedad se ha registrado en individuos de las razas blanca, india, negra y entre mestizos y mulatos.

En la América los casos son eminentemente esporádicos; hasta la presente no se han registrado dos enfermos en el mismo hogar.

RESORVORIO DEL VIRUS.—En los focos asiáticos, como habíamos indicado, el hombre parece ser el único reservorio del germen; en cambio en los focos de la costa del Mediterráneo el perro se encuentra infectado en un porcentaje variado, según los países: Grecia el 4,4%; en Italia el 1 al 2%; en Francia (Costa Azul) el 10 al 15% en España, del 5 al 6%; en Portugal, el 2%; en Argelia del 7 al 8%; en Túnez del 1 al 5%; etc. Según las últimas investigaciones todos los tratadistas están de acuerdo en que la Leishmaniasis visceral del hombre y la leishmaniasis canina son producidas por la misma especie de Leishmania, la **L. donovani**. El Profesor Brumpt llegó a expresar en su obra que después de examinar las numerosas estadísticas publicadas, se concluye que en los focos del Mediterráneo y del Turkestán ruso "las leishmanias, son parásitas habituales del perro, viven accidentalmente en el niño y excepcionalmente en el adulto"; pues, en determinados países mientras el 40% de los perros se encuentran infectados, el kala-azar infantil llega a lo mucho del 1 al 2%, y son focos en los cuales el vector habitual,

el **Phlebotomus perniciosus**, prefiere más al perro que al hombre.

La leishmaniasis canina en las zonas endémicas del kala-azar se manifiesta por lesiones de la piel que aparecen en ciertos puntos del cuerpo y especialmente en la cabeza; son lesiones que se revelan bajo la forma de una descamación furfurácea abundante, o bajo la forma de ulceraciones cutáneas más o menos numerosas, en las cuales se han descubierto leishmanias.

En Argelia y una vez en España se ha descubierto la infección espontánea del gato. En América el hombre se ha manifestado hasta ahora como el principal reservorio del virus; las primeras investigaciones experimentales llevadas a cabo en el perro por la Comisión encargada del estudio de la Leishmaniasis visceral en la América, fueron todas negativas; sin embargo las investigaciones de esta misma Comisión realizadas en Abaeté dió como resultado el 1,48% de infecciones humanas; el 4,49% de infecciones caninas y el 2,63% de infecciones felinas. Por tanto, en la epidemiología del kala-azar americano no se puede, pues, menospreciar el papel del perro y del gato en el mantenimiento y difusión de la leishmaniasis visceral en regiones afectadas, y concretamente, dentro del medio familiar.

Los doctores Gast Galvis y Rengifo citan el hecho de que en la familia en la cual se presentó el caso del kala-azar colombiano, se descubrió cicatrices de leishmaniasis cutánea en una hermanita de la víctima. Existe, por otra parte, la coincidencia de que en América la mayor parte de las zonas en las cuales se han reportado los casos de kala-azar, son a la vez focos de leishmaniasis cutáneo-mucosa, y no se puede negar que las dos leishmaniasis tienen de común muchos de los factores epidemiológicos.

ANATOMIA PATOLOGICA

Las lesiones del Kala-azar radican principalmente en el bazo, hígado, médula ósea, ganglios linfáticos, tracto gastro-intestinal y, secundariamente, en los riñones, pulmones y en la piel.

Bazo.—Es bastante voluminoso; en las infecciones agudas la cápsula es lisa, suave y de aspecto nodular, en las infecciones crónicas es más gruesa y de consistencia cartilaginosa; pocas veces existe periesplenitis adhesiva. Al corte del órgano, en las formas agudas se encuentra un parenquima de color rojo violáceo, de consistencia blanda y friable, en su superficie se destacan los corpúsculos de Malpighi; suele observarse también puntos hemorrágicos y de infarto; en las formas crónicas el parenquima es de consistencia más firme y relativamente duro.

Las lesiones microscópicas varían de acuerdo con el tiempo de la enfermedad; en los períodos agudos los corpúsculos de Malpighi se hallan normales o hipertrofiados; existen los signos de infarto y en toda la pulpa esplénica se nota intensa reacción del sistema retículo-endotelial, y como consecuencia de ésto una desorganización de dicha pulpa y una marcada dilatación de los vasos; las células retículo-endoteliales y los macrófagos contienen en su protoplasma numerosas leishmanias en pleno proceso de división; la fuerte hipertrofia de los tejidos y la activa multiplicación de las leishmanias dentro del protoplasma celular determinan la reducción del protoplasma de los parásitos a una delgada faja perinuclear y la disposición bastante compacta de las leishmanias dentro de las células parasitadas. La activa multiplicación de los parásitos dentro del protoplasma de las células retículo-endoteliales y de los endotelios vasculares llega a producir la destrucción de dichas células y la obliteración de los vasos. En las formas crónicas existe atrofia de los corpúsculos de Malpighi y una notable reducción de los elementos linfoides; sobreviene procesos de esclerosis en todo el órgano; el tejido conjuntivo invade la pulpa esplénica hasta llegar a eliminar total o parcialmente gran parte de los corpúsculos de Malpighi y a sustituir las mallas de tejido retículo-endotelial. Se produce también una acentuada esclerosis periarterial, la aparición de masas hialinas en los folículos linfáticos y una notable reacción de las células plasmáticas. En las formas crónicas, ya tratadas, se descubren pocas leishmanias dentro de las células retículo-endoteliales.

El aumento de volumen del vaso se debe a los procesos congestivos, a la intensa proliferación del tejido retículo-endotelial y a la gran multiplicación de las leishmanias dentro de las

células, siendo posteriormente el proceso de esclerosis el que mantiene agrandando al órgano.

Hígado.—Se encuentra aumentado de volumen, aunque no siempre en iguales proporciones que el bazo; la hepatomegalia se produce sobre todo en el kala-azar infantil. En las formas agudas la superficie del órgano es lisa, no adherente y de aspecto uniforme. Al corte, el parenquima es de color castaño o jaspeado, algo parecido al de la nuez moscada, sin esclerosis visible y en pocos casos con presencia de zonas de infarto; en las infecciones recientes es de consistencia blanda, y en las crónicas, algo consistente. Al examen microscópico, en las formas agudas se observa un aumento considerable de las células de Kupffer y de los macrófagos, elementos que se encuentran parasitados por las leishmanias en mayor o menor cantidad; existe también atrofia de las células parenquimatosas. En las infecciones subagudas y crónicas se produce una infiltración de los espacios portas con células de tejidos conjuntivo, endotelial o plasmático y unos pocos mononucleares; el proceso de esclerosis peri-portal progresa a medida que transcurre la enfermedad; con menos intensidad se produce también una cirrosis intralobular y en algunos casos, cirrosis venosa o biliar. En las formas crónicas, la atrofia de las células parenquimatosas es más acentuada, aparece la degeneración grasa del protoplasma, alcanzando en algunos casos caracteres intensos y difusos, que adquieren el aspecto de las lesiones que se observan en la atrofia amarilla del hígado y en las intoxicaciones por el fósforo.

Médula ósea.—Se presenta rojiza, blanda y al examen microscópico revela una gran hiperplasia de los elementos celulares, multiplicación de los macrófagos, presencia en estos de mayor o menor cantidad de parásitos, disminución del número de los leucocitos, y de los metamielocitos y de los normablastos. El ataque de las leishmanias a la médula compromete cada vez más sus funciones hematopoyéticas.

Ganglios linfáticos.—Las ganglios superficiales y mesentéricos por lo general se encuentran congestionados e hipertrofiados, y el examen microscópico demuestra procesos de esclerosis a nivel de la cápsula y al rededor de los vasos; hiperplasia del tejido conjuntivo de las demás porciones del ganglio y presencia de cé-

lulas endoteliales y macrófagos con leishmanias dentro de su protoplasma.

El ataque leishmaniásico se hace también al tejido linfoideo retrofaringeo.

Tracto gastro-intestinal.—Existe proliferación del sistema retículo-endotelial, especialmente en la porción del duodeno y del yeyuno; las velosidades se vuelven gruesas e hipertrofiadas y sus células se hallan parasitadas por leishmanias. Son bastante frecuentes las ulceraciones de las mucosas.

Otros órganos.—Se han encontrado células parasitarias en los alveolos pulmonares; en el tejido conjuntivo que rodea a los bronquiolos y vasos capilares, en el tejido intersticial de los testículos y en los riñones; su presencia parece depender en estos casos de las emigraciones parasitarias que lleva el torrente circulatorio desde los endotelios capilares del bazo y del hígado hasta los tejidos de los diferentes órganos.

SINTOMATOLOGIA

PERIODO DE INCUBACION.—No tenemos datos precisos sobre la duración de este período; unos autores han observado casos con 10 días de incubación; otros, con 14 días, y otros hasta con 18 meses; algunas autoridades, como Napier, dan a este período una durabilidad de dos a cuatro meses; Kirk señala entre tres a seis meses; Manson ha reportado casos con un período de duración menor de 10 días. En las infecciones experimentales realizadas mediante la picadura de flebotomos, los síntomas de la enfermedad han aparecido a los cuatro meses.

PERIODO DE INVASION.—El kala-azar se instala gradual o súbitamente; en el primer caso es difícil percibirse de él; en el segundo, ordinariamente principia por alta temperatura y a veces por vómito; pero por lo general el kala-azar debuta en forma insidiosa o tomando caracteres entéricos o de infección malárica. Durante el primer mes de la enfermedad, según Napier y Mason-Bar, es difícil hacer el diagnóstico.

Cuando simula la infección palúdica, la leishmaniasis visceral principia por escalofrío y elevación térmica; la temperatura toma el carácter remitente, presentando en ocasiones dos y hasta tres remisiones en las 24 horas, a manera del paludismo subintrante; en otros casos la temperatura es intermitente. El período febril dura de dos a seis semanas, y en ciertos casos, más; la declinación térmica coincide muchas veces con la administración de quinina, lo cual hace pensar al principio, con mucha razón, en una infección malarica; recuérdese el caso de Migone. Después de un corto período de apirexia aparece nuevamente la fiebre, la cual ya no responde al tratamiento. Si en el kala-azar además del escalofrío y la temperatura, existen la esplenomegalia, la hepatomegalia, la anemia y la caquexia, resulta que la confusión con el paludismo es casi la regla. En ciertos casos se presentan los períodos febriles intercalados por períodos de apirexia, reproduciendo la curva térmica de la fiebre recurrente o de la fiebre ondulante.

Cuando el kala-azar toma el carácter entérico, a menudo los síntomas intestinales van precedidos de un período fabril que dura aproximadamente una semana; sólo después de éste aparecen los trastornos intestinales, especialmente la diarrea que es rebelde a todo tratamiento y de pronóstico bastante reservado. La diarrea, después de un período de apirexia, se acompaña nuevamente de temperatura remitente o intermitente, y con agravación del estado general; en el cuadro-clínico no faltan, por otra parte, la esplenomegalia y la hepatomegalia, que se hacen cada vez más apreciables.

En las formas insidiosas los pacientes lentamente van experimentando el quebranto de su salud; las febrífugas comúnmente pasan desapercibidas; hay disminución del apetito, adelgazamiento, insomnio y en no raras ocasiones, diarrea de carácter benigno; sin embargo mediante un examen clínico detenido es posible poner de manifiesto la discrepancia que existe entre el estado general poco alarmante y la esplenomegalia progresiva.

PERIODO DE ESTADO.—Cuando han entrado los enfermos a este período, la temperatura se hace persistente, hay pérdida del peso corporal, decaimiento, obscurecimiento de la piel, pérdida del cabello, palpitations, disnea, epistaxis, he-

morragias gingivales, tos constante y molesta, cefalea, hepatomegalia, esplenomegalia, discretas en unos casos y pronunciadas en otros, etc.; estos síntomas, cada vez más graves, contrastan con el buen apetito de los enfermos, que en algunos es hasta exagerado.

Haremos un análisis de los principales signos y síntomas de la enfermedad durante el período de estado.

Fiebre.—En medio de la diversidad de curvas térmicas que se observan en esta flagelosis, las que pueden ser continuas, remitentes, intermitentes, irregulares, existe un tipo de temperatura que es más constante y casi característico del kala-azar; se trata de la doble remitencia o intermitencia en el lapso de las 24 horas, de acuerdo con el siguiente horario: la temperatura después de mantenerse alta hasta media noche, desciende a la madrugada, permaneciendo baja hasta medio día; sube en la tarde y baja al anochecer; a las 8 o 9 de la noche vuelve a elevarse para permanecer alta hasta la media noche. En el Hospital de Enfermedades Tropicales de Carmichael, en donde se toma la temperatura cuatro veces al día, la doble elevación térmica fue observada en menos del 20 por ciento de los casos del kala-azar; Rogers, de cada cuatro casos de kala-azar, en uno encontraba la doble elevación térmica; Napier, en cambio, dice que a este signo de la doble elevación térmica diaria se le ha dado un valor clínico demasiado exagerable, ya que según él no se presenta sino en el 10% de los casos; pero que cuando se presenta tiene un enorme valor en el diagnóstico de la enfermedad. En el kala-azar sudamericano, según Chagas, los accesos febriles dobles cotidianos fueron observados en casi todos los pacientes y durante todo el curso de la enfermedad, siendo más frecuentes en los períodos medios e inconstantes al principio de la infección. Algunas veces pueden registrarse tres levaciones térmicas al día. Durante el curso de la enfermedad existen realmente períodos de apirexia; pero también sucede que algunos de estos períodos son sólo de apirexia diurna ya que en muchos de ellos sube la temperatura por la noche, ascenso que por lo común pasa desapercibido. De ahí la imperiosa necesidad de hacer el registro de la temperatura, en todos los casos que se sospechen de leishmaniasis visceral, por lo menos cada tres horas, durante el día y la noche.

Napier ha llamado la atención acerca de que los enfermos de kala-azar no se hallan imposibilitados de trabajar durante los períodos de pirexia, siendo lo contrario y la regla en las demás enfermedades febricitantes; pues, los síntomas generales se atenúan y permiten a los enfermos dedicarse a su trabajo sin mayor dificultad.

Escalofríos.—Al principio de la infección son muy frecuentes y preceden siempre las alzas térmicas; pueden presentarse dos y tres veces en las 24 horas. En los períodos avanzados, en cambio, se vuelven discretos, esporádicos, y muchas veces pueden aún faltar.

Sudoración.—Aparece en los períodos febriles, siendo bastante profusa durante las remisiones térmicas.

Esplenomegalia.—El aumento del tamaño del bazo, si bien es cierto que se produce desde el principio de la enfermedad en todos los casos; pero de una manera general y especialmente en las formas epidémicas, el bazo se vuelve ya palpable y percutible al final del primer mes de la infección, y el aumento del órgano se hace en forma lenta y progresiva hasta alcanzar el ombligo, para pasarlo después llegando, a veces, a la espina ilíaca antero-superior; parece que algunas enfermedades anteriores que han comprometido el bazo, como por ejemplo el paludismo, la fiebre recurrente, la tifoidea, etc., hacen que en la mayor parte de los enfermos de kala-azar, la esplenomegalia progrese lentamente. Existen también casos, pero menos frecuentes, en los cuales la gran esplenomegalia asoma rápidamente. Sin embargo bajo el tratamiento, la esplenomegalia disminuye y aún desaparece; también decrece durante los períodos de apirexia y cuando cesan los ataques de diarrea. En los períodos iniciales de las alzas térmicas, el bazo a la palpación es blando, pero posteriormente va aumentando su consistencia y volviéndose duro; dicho órgano, conservando su lisura y movilidad, en los períodos avanzados llega a adquirir una consistencia leñosa; pues, el endurecimiento de este órgano en el período crónico del kala-azar es casi la regla. La sensibilidad y el dolor esplénico se presentan en el curso de la enfermedad, apareciendo estos síntomas en ocasiones súbitamente y con carácter grave y en todo el órgano, para posteriormente localizarse en un sólo

punto. Napier cree que el dolor agudo se debe a un infarto del bazo por el bloqueo de una arteriola con las células endoteliales parasitadas de leishmanias. Los derrames ascíticos en los períodos avanzados de la enfermedad suelen, en algunos casos, impedir la exploración y la punción del órgano.

Para Guasch, la inyección subcutánea de adrenalina no determina variaciones claramente apreciables del volumen del bazo, es decir que a la prueba de la adrenalina el bazo es irreducible, no existe la esplencontracción que se observa en las esplenomegalias de otros orígenes.

Hepatomegalia.—Es a menudo un síntoma tardío, pero casi infaltable; aparece después de la esplenomegalia y, sólo en muy contados casos procede y predomina a ésta; el hígado puede tener grandes proporciones, llegando en algunos enfermos hasta la fosa ilíaca derecha. A la palpación y en ocasiones espontáneamente, el órgano es doloroso; su consistencia está aumentada en la mayoría de los enfermos.

Linfoadenitis.—En el kala-azar americano como también en el de la China, la hipertrofia generalizada de los ganglios superficiales es un síntoma constante; en el kala-azar indio sólo en ocasiones se observa este infarto ganglionar y especialmente el epitrocLEAR. Según Chagas y sus colaboradores, en el kala-azar americano "la hipertrofia de la pléyade cervical, fue la más frecuente, siguiendo luego la inguinal, después la axilar y la epitrocLEAR". Los ganglios nunca fueron dolorosos y en ninguno de ellos hubo tendencia a la supuración. Dichos órganos son consistentes y móviles, y aumentan de tamaño a medida que progresa la enfermedad.

Trastornos Digestivos.—El apetito se conserva normal o es exagerado aún durante los períodos de fiebre; más en el curso de la enfermedad se intercalan períodos de anorexia que coincide con los períodos de gravedad que sobrevienen a estos paciente. Los vómitos se han observado en algunos casos y muchas veces revistiendo el carácter de incoercibles. Se presenta a menudo gingivitis, seguida en algunos enfermos de la caída de los dientes; no es raro orservarse también la estomatitis generalizada. La lengua limpia es casi la regla en el kala-azar

de la India. Según Rogers y Napier, el noma es una complicación frecuente sobre todo en los períodos avanzados de la enfermedad y cuando no se ha hecho el tratamiento específico correspondiente; en la actualidad, gracias a las antibióticos y al tratamiento vitamínico, esta complicación va siendo cada vez menos frecuente. Se ha registrado también el edema de la glotis, complicación que gracias a los medicamentos específicos modernos tiende a disminuir; este edema se le ha encontrado ordinariamente asociado a una acentuada leucopenia.

Al examen del jugo gástrico se ha puesto de manifiesto en esta enfermedad la existencia de la hipoclorhidria o de aclorhidria completa, especialmente cuando el kala-azar se asocia con el paludismo.

La diarrea y la desinteria son manifestaciones corrientes tanto en el período inicial como en los períodos avanzados; Rogers en algunas epidemias de la enfermedad ha observado formas disentéricas muy severas en el 70% de los casos; Chagas, en el kala-azar americano encontró que la diarrea era un síntoma muy constante y que se presentaba muchas veces desde el principio de la enfermedad; pero que era más frecuente su aparición en los períodos avanzados; la diarrea era una manifestación persistente y rebelde y que se agravaba durante la recrudencia de los demás síntomas. Tanto la simple diarrea, como la disenteria, según los trabajos de Christopher y Stratham, son debidas a lesiones intestinales específicamente provocadas por las leishmanias; Napier también comprobó en unos pocos casos de kala-azar la naturaleza leishmaniósica de la disenteria, sin que exista la asociación con la disenteria bacilar, ni con la amibiana, asociaciones que no son raras en los trópicos.

Trastornos respiratorios.—Durante todo el curso de la enfermedad se nota en el aparato respiratorio una tendencia a los procesos inflamatorios; en los períodos terminales sobre todo son relativamente frecuentes las bronquitis catarrales, la congestión de las bases pulmonares, la neumonía y bronconeumonía; Chagas señaló la aparición de la bronquitis en todos los casos y en muchos de ellos durante el curso de la enfermedad. La tos es un síntoma constante y bastante molesto, que aparece en muchos casos desde los períodos iniciales y que

se agrava a medida que progresa la enfermedad; puede presentarse sin que exista mayores síntomas pulmonares; se le ha atribuído a la irritación del vago provocada por la gran hepato y esplenomegalia.

Trastornos Urogenitales.— Durante los períodos febriles Napier observó escasos cilindros y vestigios de albúmina en las orinas en el 30% de los enfermos. Las nefritis se han registrado muy excepcionalmente y cuando se presentan parecen ser más bien ocasionadas por el tratamiento; Strong nos cita que Pilcul, Ziemann y Waegner y Strother han reportado casos con hemoglobinuria y cilindruria a raíz de las inyecciones de antimonio, y casos, después de la aplicación del stibenyl. Es frecuente ver en los períodos avanzados el edema de la cara, de las extremidades inferiores y la ascitis, como consecuencia del estado hepático, de los disturbios circulatorios, como también de los trastornos renales y del desequilibrio de las albúminas en la sangre. La uribilinuria se presenta en un alto porcentaje y, en vista de ésto, Knowles considera que la urobilinuria y la aparición de vestigios de albúmina en las orinas constituye un dato de importancia en el diagnóstico de esta enfermedad. La ascitis en algunos pacientes adquiere caracteres alarmantes, y su presencia se interpreta como un signo de mal pronóstico; la ascitis en estos enfermos, junto con la gran espleno y hepatomegalia produce un exagerado abultamiento del abdomen y síntomas de compresión torácica y repercusión cardíaca.

En cuanto a los trastornos genésicos, en las mujeres se observa la amenorrea, que es un signo muy precoz. En lo que se refiere al poder concepcional, al lado de la opinión general de que el embarazo no se produce en los estados avanzados de la enfermedad, existen observaciones como las del doctor Napier que salen de la regla. Muir ha reportado el caso de una mujer embarazada que falleció a consecuencia del kala-azar y que el feto, a la necropsia, no reveló la presencia de leishmanias.

Trastornos circulatorios.— Los soplos cardíacos de origen anémico son frecuentes y la dilatación del órgano, lo corriente, puede también en algunos enfermos producirse la hipertorfia cardíaca. La taquíardía en los períodos recientes ha sido considerada como un signo de diagnóstico; es frecuente

también la baja de la tensión arterial, en la cual, la presión sistólica desciende a 100 mm., y en ocasiones a menos; se hacen muy apreciables los latidos de los vasos carótideos y la aparición de la red venosa complementaria en la parte superior del abdómen.

Las epistaxis, las hemorragias gingivales y cutáneas, éstas a veces de carácter purpúrico, son bastante frecuentes, incohercibles y de pronóstico grave. Se han señalado, además, hemorragias retinianas, meníngeas, enterorragias, especialmente durante los períodos finales de la enfermedad; las enterorragias suelen registrarse sobre todo en las formas diarreicas y disentéricas.

Trastornos Hemáticos.—La leishmaniasis visceral se acompaña de fuertes modificaciones de los elementos figurados de la sangre y de los órganos hematopoyéticos. La anemia es un trastorno inseparable del kala-azar, y se agrava a medida que transcurre la enfermedad; según las observaciones recogidas por Chagas en el Brasil, el número de los hematíes desciende a 2'300.000 x mm., y a veces a menos; la disminución de los eritrocitos se hace progresivamente; durante el primer mes de la enfermedad su descenso es casi inapreciable; pero a partir del segundo mes es posible ya notar la pérdida hemática, llegando a los 2'500.000 eritrocitos al final del 6º mes; sólo en los casos de gran toxicidad, de complicaciones graves y de asociación con el paludismo, la anemia progresa rápidamente. Existe también poikilocitos, anisocitosis y policromatofilia; Napier ha observado a menudo eritrocitos nucleados.

La hemoglobina desciende paralelamente con el número de hematíes; es una anemia normocrómica, microcitaria o macrocitaria, más o menos regenerativa, no hemolítica.

Uno de los cambios más notables que se aprecia en el kala-azar es la disminución de los leucocitos; por lo general al cabo del primer mes de haberse declarado la infección parasitaria el número de células baja a 3.000 x mm.; posteriormente puede descender a 2.000 y en ocasiones a 1,000 x mm. Si bien la leucopenia es un signo casi infaltable en esta enfermedad, puede —dice Napier— presentarse una leucocitosis a consecuencia de una complicación séptica, y que a veces aún faltando ésta se

produce un incremento en el número de los leucocitos. En cuanto a la hemograma existe casi siempre una disminución del porcentaje de los polimorfonucleados y de los eosinófilos y un aumento de los mononucleares y de los grandes linfocitos. Otro de los cambios que suele registrarse en el kala-azar es la disminución del número de los glóbulos blancos en relación al número de los glóbulos rojos; mientras normalmente la relación es de 1:750, en el kala-azar es del 1:1000 y hasta del 1:1.500, siempre que no medien complicaciones, sobre todo sépticas. Esta relación es considerada como un dato de gran importancia en el diagnóstico del kala-azar, y sobre todo cuando se trata de establecer el diagnóstico diferencial con el paludismo.

La agranulocitosis en ciertos enfermos es una complicación grave, y se la atribuye, a su vez, como causa determinante del noma, de la angina, de los procesos sépticos y de la neumonía, procesos que, cuando se presentan, son siempre de pronóstico sombrío.

Las plaquetas se hallan en cantidad normal o ligeramente disminuídas.

De acuerdo con los estudios realizados por Lloyd, Napier y Mitra en 474 enfermos, en los cuales el diagnóstico se estableció por la demostración de leishmanias, las reacciones de Wassermann fueron negativas.

La coagulabilidad está retardada, y en vista de ésto se ha contraindicado la punción esplénica por el peligro de las hemorragias, aunque, para Napier, dicho retardo no constituye un factor de importancia.

En cuanto a la bioquímica se han señalado las siguientes modificaciones: existe una profunda alteración de las proteínas plasmáticas; el fibrinógeno está aumentado en el 100% de los casos; la cantidad global de proteínas varía entre 6,75 a 10,75 grs. % (Hsien Wu, Guasch, etc.); en el kala-azar se produce una fuerte desviación del cociente serina: globulinas; pues, según Lloyd y Paul, las serinas en esta enfermedad oscilan entre 25,64 y 45,45 grs. % y las globulinas entre 54,55 y 74,36% grs. %.; estos autores han determinado que las euglobulinas en

lugar del 5%, que es lo normal, llegan al 40 y 50% del total de las globulinas, y aún creen que en esta parasitosis existe la aparición de una globulina especial. La positividad de la reacción de la formolgelificación se debe al aumento en la sangre de esta substancia o substancias. En el kala-azar infantil, según Martínez García y otros investigadores, se produce una hipolipemia, hipocolesterinemia y especialmente una fuerte disminución de los ésteres de la colestirina. Napier ha descubierto en la leishmaniasis visceral una notable hipoglicemia, encontrando casos aún con 0,050 grs.%; también ha señalado una hipocalcemia, determinando en más de la mitad de los casos estudiados, la cantidad de 9mg., y en algunos enfermos hasta 8 mg.%. Rogers y Shorten fueron los primeros en señalar que la alcalinidad sanguínea en la esplenomegalia tropical disminuye; más las investigaciones llevadas a cabo por Napier han demostrado que la concentración del ion hidrógeno se mantiene inalterable, salvo en los casos graves.

Trastornos Nerviosos.— En el kala - azar, por regla general, no se compromete al sistema nervioso; aún en las grandes hipertermias el estado mental se conserva relativamente en buenas condiciones; excepcionalmente se observa el delirio, síntoma tan frecuente en muchas enfermedades febriles; sin embargo Chagas, en el Brasil, en unos pocos casos tuvo oportunidad de constatar somnolencia acentuada, tanto en principio como en los períodos avanzados de la enfermedad; observó también en los niños notable apatía. El estado mental puede alterarse, como es lógico, en las infecciones mixtas.

El dolor de las extremidades es bastante frecuente, como también la aparición de herpes zoster durante el curso de la enfermedad; estas manifestaciones nerviosas son más constantes cuando se hace el tratamiento con los antimoniales.

Trastornos de la piel y de sus anexos.— La piel se vuelve seca, áspera y tieza, sobre todo en los períodos avanzados de la dolencia; hay, además, una especial tendencia a las erupciones y a la foliculitis. La piel de las extremidades inferiores se torna adherente y lustrósq. En esta clase de enfermos, desde el período de estado aparece una melanodermia que se hace más apreciable en las personas blancas; esta

melanodermia, que es un síntoma tan frecuente y característico en la leishmaniasis visceral, ha dado margen a que a esta fragelosis se le haya dado el nombre de "kala-azar" o "enfermedad negra". Las hiperchromias se asientan de preferencia en la frente, en las sienes y al rededor de la boca. En los estados muy avanzados del mal podemos observar la ictericia.

El cabello pierde su carácter normal, se hace seco, delgado, deslustrado y quebradizo y no tarda en caer, la cual determina aún en los niños enfermos la aparición de una calvicie extraña. En cambio el bello cutáneo crece en algunos casos, haciéndose la hipertrichosis bastante notable. Llama la atención que en algunos niños las pestañas se vuelven largas y oscuras.

PERIODO FINAL.—Los enfermos de kala-azar al cabo de 2 a 5 años de su padecimiento, con períodos de empeoramiento y mejoría, llegan a presentar un aspecto característico: son pacientes que acusan un abdomen extraordinariamente dilatado y que contrasta con un tórax y unos muslos totalmente emaciados; la apatía y la astenia constituyen una característica de estos enfermos. Las hemorragias, las diarreas y las infecciones intercurrentes son los más frecuentes epílogos en la vida de estas víctimas de los trópicos.

LEISHMANOIDES DERMICAS O LEISHMANIOSIS CUTANEA POSTKALA - AZAR.—Son manifestaciones cutáneas del kala-azar dignas de tomarse en cuenta; aparecen en un 5% de los enfermos y aproximadamente después de un año de haber sido tratados; pero también pueden observarse prematuramente antes de que desaparezcan las manifestaciones viscerales. Las leishmanoides dérmicas han sido interpretadas como un resultante del cambio en tropismo de la **Leishmania donovani**; pero más que un cambio debemos nosotros considerarlas como una propagación secundaria de la enfermedad hacia la piel; pues, los parásitos que se encuentran en estas lesiones dérmicas, desde el punto de vista citológico, biológico, experimental y de los cultivos, son idénticos a la **L. donovani**.

Las leishmaniodes dérmicas revisten tres formas clínicas:

1º **Máculas hipopigmentarias.**—Aparecen en cualquier parte del cuerpo, pero de preferencia en la parte superior del tronco, en los brazos, muslos, antebrazos, piernas, abdomen y nuca; con menos frecuencia se asientan en la cara, manos y pies; al principio son manchas puntiformes, luego lenticulares, después van aumentando de tamaño hasta alcanzar una pulgada y más de diámetro; de ordinario aparecen simultáneamente en varias partes del cuerpo; son placas hipocrómicas y acrómicas que asoman en la piel oscura y que van extendiéndose y generalizándose en el cuerpo, sucediendo algo parecido a lo que pasa con las manchas hipocrómicas y acrómicas del mal del pinto o carate. Mientras las máculas que se asientan en el tronco, brazos y muslos conservan su aspecto original, las situadas en la cara y en otras regiones del cuerpo se transforman a veces en nódulos.

2º **Eritemas.**—Las leishmanoides eritematosas brotan en la cara y de preferencia en la nariz, mejillas, quijada, y sólo en casos excepcionales, en otras regiones del cuerpo. En la nariz y en las mejillas la placa eritematosa toma la forma de alas de mariposa, semejando a las placas que se observan en la quinta enfermedad y en el lupus eritematoso.

Las placas son poco perceptibles por la mañana, pero a medida que aumenta la luz solar se van pronunciándose más y más. El eritema es una manifestación secundaria y temprana de la enfermedad, que aparece aproximadamente al cabo de un año de haber hecho el tratamiento de la leishmaniasis visceral.

En la leishmaniasis tegumentaria de América recordaremos que también encontramos la forma eritematosa de localización facial, que aparece en el período primario, secundario y terciario.

3º **Nodular.**—Es la más tardía en presentarse; con más frecuencia brota en la cara; pero pueden también hacer su aparición en la frente, en los pabellones de la oreja, en los labios y excepcionalmente en la mucosa bucal y en la piel del resto del cuerpo. Estos nódulos a menudo hacen su aparición a nivel de las placas eritematosas y a veces en las placas hipopigmentarias, son neoformaciones que tienen poca tendencia a la ulceración. En las extremidades y en tronco los nódulos son peque-

ños y dispersos, pero en la cara pueden llegar a ser bastante prominentes y confluentes que dan a los enfermos el aspecto lepromatoide. Teniendo en cuenta en un caso observado por Napier, Kirwan y Sen, que acusó la presencia de un nódulo a nivel de la cornea y en el cual se comprobó la presencia de leishmanias, el parecido del kala-azar con la lepra y con la leishmaniasis tegumentaria lepromatoide es mayor. Napier refiere que uno de estos enfermos con leishmanoide nodular fue tratado durante 13 años como caso de lepra. Iguales errores se han incurrido, como habíamos indicado, con enfermos de leishmaniasis tegumentaria forma lepromatoide. Este mismo autor y Grupta mencionan, además, la existencia de los siguientes tipos de leishmanoides: verrucosa, papilomatosa, hipertrófica y xantomatosa (tipo santoma).

FORMAS CLINICAS

En el kala-azar, de acuerdo con la intensidad del proceso infeccioso, se estudian estas formas clínicas: **Formas asintomáticas o de sintomatología pasajera** en las cuales la temperatura, cuando se presenta, es poco elevada y desaparece espontáneamente al cabo de pocos días; los demás síntomas son bastante atenuados y fugaces. El hallazgo de leishmanias mediante el cultivo de la sangre de estos pacientes, la positividad de las reacciones específicas y la aparición de accidentes dérmicos posteriores han puesto de manifiesto la existencia de estas formas, en las cuales la infección leishmaniásica pasa muchas veces desapercibida.

Después tenemos las **formas corrientes** con su sintomatología característica y que hemos dado ya a conocer. Se citan además las **formas agudas** que son de difícil diagnóstico, sobre todo cuando la enfermedad aparece por primera vez en una región tropical o cuando no se dispone de suficientes medios de diagnóstico; el kala-azar en estos casos se presenta como una enfermedad toxi-infecciosa de carácter agudo y grave, en la cual faltan la gran espleno y hepatomegalia, la linfadenitis y otros síntomas clásicos de la enfermedad.

El Prof. Manson-Bahr nos cita en su obra que Cole, Cosgrave y Robinson han reportado durante la reciente campaña en Abisinia estas formas agudas de kala-azar, que son irreconocibles y que se presentaron en forma epidémica y con un índice de mortalidad aproximadamente del 50%. El ataque infeccioso fue súbito, con escalofrío, cefalea, epistaxis, temperatura elevada, vómito, dolor abdominal, hepático y esplénico; el curso de la enfermedad fue tan rápido que no permitió que el bazo alcance a ser palpable. En estos casos los síntomas renales fueron manifiestos, hubo albuminuria y cilindruria; se presentaron complicaciones hemorrágicas, tales como gingivorragias, petequias, sangre y moco en las deposiciones; en tres casos se registró edema y en otros tres, anasarca.

De acuerdo con el predominio de los síntomas, entre la multiplicidad de formas, tenemos las tres principales: paludiforme, desinteriforme y la hemorrágica.

En atención a la edad de los pacientes se han distinguido dos formas: el **kala-azar infantil** y el **kala-azar del adulto**. El kala-azar infantil se ha observado especialmente en Malta en donde el padecimiento ha atacado a la población comprendida sobre todo en la primera y segunda infancia y con menos frecuencia en la tercera. La enfermedad en estos casos suele presentarse bruscamente, con gran hipertermia, vómitos y hemorragias; la bronconeumonía, el noma y otras complicaciones dan a menudo fin con la vida de estos enfermos. En los niños de la 2ª y 3ª infancia se observan más corrientemente las formas subagudas, muchas de las cuales se presentan con dos elevaciones térmicas diarias: la una a las once de la mañana y la otra durante la noche y con bastante sudoración en las primeras horas de la mañana. En estos pacientes se producen profundos trastornos de la médula ósea, pues, aparece marcada leucopenia, trombopenia, gran tendencia a las hemorragias y una notable predisposición al noma; son infaltables la esplenomegalia, la hepatomegalia y la adenitis de los ganglios superficiales.

De acuerdo con los datos epidemiológicos que hemos consignado, los niños son los más atacados en las regiones endémicas de la India, de la China y de la América.

COMPLICACIONES

La agranulocitosis, el noma, la faringitis, bronquitis, la neumonía y bronconeumonía, las hemorragias son las complicaciones más corrientes y temibles en esta enfermedad. Kirk y Macdonald, en el Sudán, han señalado, además, las úlceras y las neuritis; algunos autores han observado abscesos y otitis. A estas complicaciones hay que añadir las que sobrevienen en algunos enfermos como resultados de los efectos secundarios del tratamiento antimonial.

PRONOSTICO

Aproximadamente del 70 al 90% de los casos de kala-azar que no han recibido tratamiento, tarde o temprano están condenados a pagar tributo a la enfermedad, y este era el destino de casi todos los pacientes de kala-azar antes del tratamiento con los antimoniales. Todos los casos de infección aguda son de pronóstico reservado, y de los casos crónicos aquellos que han llegado a la gran esplenomegalia, hepatomegalia, a la ascitis y a la ictericia son de pronóstico sombrío. Aún sometidos los enfermos de kala-azar al tratamiento, la curación de ellos depende de la duración de la infección, de la edad de los pacientes y de las complicaciones; los casos que datan de varios años son casi siempre fatales; la neumonía, el noma y la agranulocitosis, como ya indicamos, son complicaciones mortales. Los niños y los jóvenes sucumben a la infección con mayor facilidad que los adultos. El índice de mortalidad no es igual en todos los países, aumenta con la virulencia de la cepa, con las asociaciones mórbidas, de preferencia con el paludismo, las disenterías, la tuberculosis pulmonar y con la uncinariasis; también aumenta con la desnutrición de las poblaciones, con el descuido médico-sanitario de las zonas endémicas y con el bajo nivel cultural de los pueblos amagados. Sin embargo se calcula que un 10% de las formas benignas se curan espontáneamente.

DIAGNOSTICO

Cuando se trata de enfermos procedentes de zonas endémicas conocidas, los antecedentes epidemiológicos prestan bastante utilidad, no así cuando proceden de zonas desconocidas, desde el punto de vista de la leishmaniasis visceral.

De los datos clínicos que tienen mayor importancia son: la temperatura elevada, irregular y remitente, la taquicardia, el buen estado mental de los enfermos durante las pirexias, la hepatomegalia, esplenomegalia, adenitis de los ganglios superficiales, la diarrea, la conservación o exageración del apetito, la pigmentación de la piel. Sin embargo son los datos de laboratorio los únicos que confirman el diagnóstico.

Se cuentan con varios procedimientos de laboratorio para el diagnóstico etiológico de la enfermedad.

Exámen de la sangre periférica.— De preferencia cuando sobrevienen en el enfermo las alzas térmicas, con la sangre periférica se practican frotis gruesos y delgados y se procede a colorearlos por cualquiera de los procedimientos pancromáticos. En los casos no tratados, mediante investigaciones

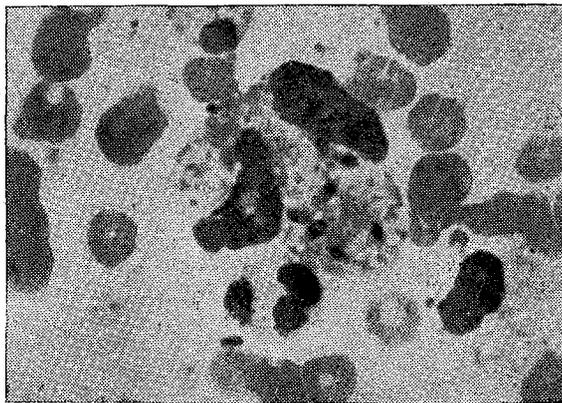


Fig. Nº 32.—Frotis de sangre periférica con algunas *Leishmanias donovani* dentro de dos leucocitos.—(Fotomicro original).

cuidadosas es posible encontrar en los preparados hemáticos uno o más leucocitos parasitados por leishmanias (Fig. 32). Al examen de la sangre se pueden encontrar leishmanias en el 60 al 70% de los casos de kala-azar. Mediante las hemoculturas se pone también al descubierto la infección leishmaniásica. Con una jeringuilla, esterilizada en aceite, se toma de una vena 0,5 c.c., y se depositan en un tubo con 10 c.c., de solución salina al 8%, contenido 2% de citrato de sodio; se espera la sedimentación de las células y el depósito se siembra en tubos conteniendo el medio de cultivo NNN; estos tubos se ponen a la estufa a la temperatura de 22°C; a partir del 5º día se principia a investigar periódicamente en el líquido de condensación la aparición de leptomonas. Desgraciadamente aún con este medio de diagnóstico no se descubren leishmanias en todos los casos; Cornwall, Napier y Gupta han obtenido buenos resultados con este método. Constituyen datos indirectos de una infección leishmaniásica la leucopenia, la desproporción cada vez mayor entre el número de leucocitos y el de hematíes, la fuerte desviación del cociente serinas: globulinas, la hipocolesterinemia, la hipoglicemia, la hipocalcemia, etc.

Punción esplénica.—Es imprescindible conocer previamente el tiempo de coagulación, de hemorragia y de la protrombina, para proceder a la punción sólo cuando los datos son favorables, ya que en caso contrario se corre el peligro de una hemorragia esplénica, que casi siempre es fatal; débese también practicar la punción cuando el bazo sobrepasa por lo menos unos 2c. del reborde costal. Napier no se manifiesta pesimista en la práctica de la punción esplénica, pues, en más de 7.000 punciones que ha realizado no ha tenido que lamentar accidente alguno, y según él constituye uno de los métodos de diagnóstico más recomendable; ya sea por el examen microscópico de los frotis coloreados o por el cultivo de la pulpa esplénica se diagnostica el 95% de los casos de kala-azar. Con el propósito de aumentar la coagulabilidad de la sangre se aconseja la administración de 10 gramos de lactato de calcio en 60 c.c., de agua, en la noche anterior a la punción; una 2ª dosis se administra en la mañana siguiente y una 3ª dosis, momentos antes de la operación. Ahora contamos con otros recursos terapéuticos, principalmente con la vitamina K. El enfermo, además, no debe tomar alimento la mañana de la operación, sino una hora después de la punción; es conve-

niente que el paciente guarde cama ese día. La punción se practica con una aguja calibre N^o 19 de las norteamericanas, que tenga de 1 a 1½ pulgada de largo, adaptada a una jeringuilla de 5 c.; en caso de ser posible, es preferible emplear la jeringuilla de punción esplénica de Napier (Fig. 33). La jeringuilla estará esterilizada en aceite o en seco. Una vez que se ha realizado la asepsia de la región, en el sitio que se debe practicar la punción se infiltra la piel con la inyección de una solución de novocaina al 2%; la operación se practica en dos tiempos; 1^o se atraviesa la piel y luego se imprime a la aguja la dirección del eje lon-

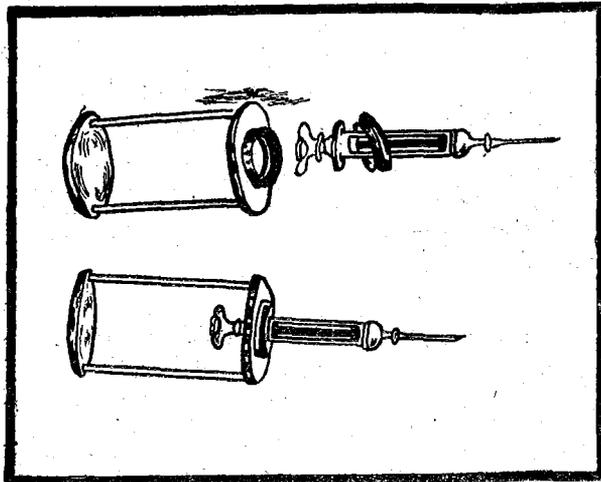


Fig. N^o 33.—Aguja de punción esplénica, de Napier, adaptada a una jeringuilla.

gitudinal del bazo, conservando con la superficie de la piel un ángulo de 45°; después en un segundo tiempo, fijando bien el borde inferior del bazo, se verifica la punción del órgano de manera rápida con el objeto de evitar que con los movimientos respiratorios se desgarre la cápsula y se produzca la hemorragia consiguiente. Con lo pequeña cantidad de jugo o pulpa esplénica extraída se practican los frotis para la investigación microscópica y para los cultivos.

La punción esplénica no se debe practicar con los niños por los peligros de la laceración del órgano y de las hemorragias.

Punción hepática.—Se asegura que el 90% de los casos de kala-azar se diagnostican mediante el examen parasitológico de la pulpa hepática y que al cultivo de este material se descubre el 100% de los casos. Como para realizar la punción esplénica, en esta operación es necesario administrar el lactato de calcio y verificar previamente la asepsia rigurosa y la anestesia de la región. El sitio de elcción para la punción del hígado es el 7º u 8º espacio intercostal en la línea mamilar. Con la punción de esta víscera no existen los peligros que se tiene al puncionar el bazo, sobre todo en los niños. Aún al examen microscópico es fácil descubrir las leishmanias en mayor o menor cantidad dentro de las células hepáticas, siendo más frecuentes y abundantes en el protoplasma de las células retículoendoteliales. (Fig. Nº 34).

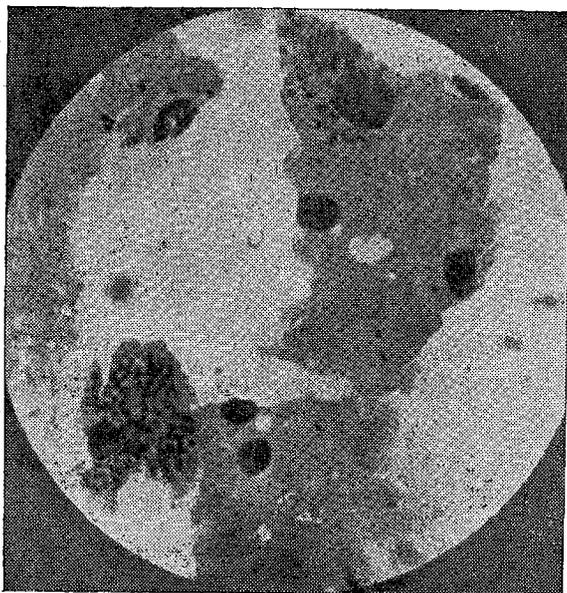


Fig. Nº 34.—Leishmanias dentro de las células de Kupffer.

Material obtenido por punción hepática.

(Microfoto original).

Función Ganglionar.—Cuando se puede contar con ganglio hipertrofiado, la punción de éste para la investigación de leishmanias es un método sencillo y eficaz. Previa asepsia de la región y fijando el ganglio entre el pulgar y el ín-

dice de una mano, con una jeringuilla seca y estéril de 2 c.c., y una aguja calibre 19 de las norteamricanas se practica la punción de la piel y del ganglio en un sólo tiempo; a la punta de la aguja se le imprime movimientos ligeros capaz de desgarrar un poco la pulpa y luego se extrae el jugo por succión; con dicho material se practica los cultivos y los frotis para la investigación parasitológica.

Punción Externa.— Algunos autores han preconizado este procedimiento de diagnóstico, mediante el cual se pueden descubrir del 70 al 80% de los casos de kala-azar; es pues, menos eficaz si comparamos con los procedimientos anteriores, siendo, además, un poco más doloroso y no exento de peligros, entre los que figura principalmente la herida del miocardio; debemos recurrir a dicho procedimiento cuando no se pueden practicar los precedentes. Se utiliza una aguja de punción lumbar a la que es necesario adaptar un tope o aparato de seguridad a fin de evitar la perforación de la tabla posterior del esternón (Fig. 35); dicho tope debe fijarse a una distancia de 1 a 1,50 c. de la punta. El sitio aconsejado para la punción se en-

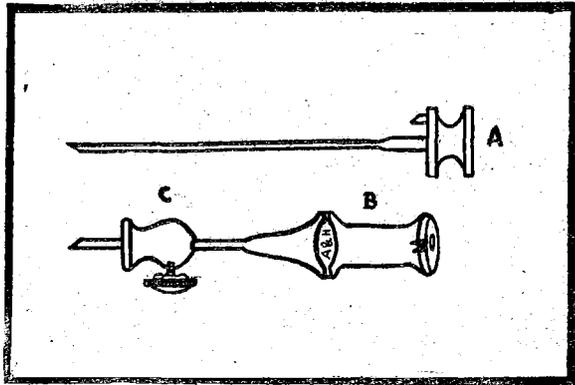


Fig. Nº 35.—Aguja de punción externa, según Napier.

cuentra a un lado de la línea media y al nivel del 2º espacio intercostal. La región debe ser anestesiada por infiltración, mediante la inyección de 1 a 1½ cc., de una solución de novocaina al 2%; con una aguja fina se inyecta parte de la solución, pri-

mero en la piel, luego en el periostio y se completa la anestesia por inyección del resto del líquido en el tejido subperióstico. Después de unos 5 a 10 minutos se procede a la punción. La operación se hace en cinco tiempos: 1º se punciona la piel; 2º a la aguja se le imprime una inclinación capaz de que con la piel forme un ángulo de 30° a 40°; 3º, conservando esta inclinación, la aguja debe atravesar la lámina externa; 4º se quita a la aguja el estilete y se penetra a la parte medular; 5º se adapta a la aguja una jeringuilla de 2 c.c., seca y estéril y se aspira la sangre o la pulpa esternal; y una vez que se han conseguido extraer un poco de material se practica con él el cultivo y los frotis para la investigación parasitológica correspondiente.

Chang asegura que la punción esternal constituye el mejor método de diagnóstico del kala-azar en los hospitales, dispensarios y en los puestos de asistencia médica rural.

Función de la Tibia.—Este procedimiento de diagnóstico se emplea sólo en los niños menores de 2 años de edad; como en el caso anterior se procede a la anestesia, debiendo tener mucho cuidado en la asepsia de la piel a fin de evitar las infecciones del hueso.

Investigación en la piel.—Cuando existen las leishmanoides dérmicas, especialmente la forma nodular, la investigación parasitológica se realiza siguiendo la misma técnica que en la leishmaniosis tegumentaria.

De Azevedo y otros investigadores, habiendo demostrado la presencia de la leishmania en las escarificaciones de la mucosa nasal, recomiendan este método de examen sobre todo por su sencillez.

REACCIONES GLOBULÍNICAS.—Las más recomendables son las siguientes: que tienen por fundamento el aumento de los euglobulinas en el suero sanguíneo de los enfermos de kala-azar.

Reacción de Gate-Papacostas o Reacción al aldehído de Napier.—La técnica de la reacción y su interpretación clínica las hemos dado a conocer al tratar del diagnóstico de la Leishmania-

sis tegumentaria de América. Esta prueba tiene mayor valor en el kala-azar, si bien es tardía, pero a los cinco meses de enfermedad se manifiesta ya fuertemente positiva; por su sencillez y sensibilidad es muy útil en las regiones endémicas; más desde el punto de vista de su especificidad tiene mucho que desear ya que se presenta positiva en otras enfermedades, como tuvimos ya oportunidad de anotar.

Reacción de Chopra o Prueba del antimonio.—Se practica en la siguiente forma: se punciona el lóbulo de la oreja y se deja salir unas gotas de sangre que se las recoge en un tubo de Dreyer en el que se ha depositado previamente 0,25 c.c., de una solución al 2% de acetato de potasio; se invierte al tubo a fin de mezclar el contenido; parte de la mezcla se transfiere a otro tubo y mediante una pipeta capilar se añade una solución al 4% de úrea estibamina, y luego se agita, colocando dicho tubo entre las palmas de la mano con el objeto de mezclar bien su contenido. O sencillamente se procede así: a 2 cm³ de solución de ureaestibamina al 1%, se añade 11 gotas de suero del enfermo. La lectura se hace en la siguiente forma:

La reacción positiva.—Se revela por la precipitación casi inmediata de gruesas partículas o grumos, que en el transcurso de media hora a una hora se asientan en el fondo del tubo bajo la forma de una gruesa masa de un precipitado compacto.

La reacción dudosa.—Se manifiesta por la precipitación de un granulado fino que muy débilmente se asienta en el fondo del tubo.

En la reacción negativa.—No se produce ningún precipitado.

Esta prueba en cuanto a su sensibilidad tiene un valor casi igual a la anterior, con la ventaja de manifestarse positiva desde los períodos recientes de la enfermedad; pero en cambio presenta el inconveniente de dar resultados positivos también en otras enfermedades con gran esplenomegalía.

Prueba de la Precipitación de las globulinas.— A una parte del suero del enfermo se añade dos partes de agua bidestilada; en

los casos positivos de kala-azar se produce la floculación y precipitación de las globulinas; permaneciendo el suero sin modificación alguna en los casos negativos. Esta prueba parece ser menos específica que las anteriores; pues, se comporta positiva en el paludismo, tripanosomiasis, schistosomiasis, etc.

PRUEBAS DE LOS ANTICUERPOS.—La reacción de fijación del complemento mediante el empleo de antígenos elaborados a base de cultivos de flagelados hemáticos, dan resultado cuando la enfermedad se encuentra bien establecida; para el efecto se han recomendado algunos antígenos.

REACCION DE MONTENEGRO.—Esta prueba alérgica utilizada en el diagnóstico de la leishmaniasis tegumentaria, ha tenido también su aplicación para el diagnóstico del kala-azar.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Debemos establecer con las siguientes enfermedades:

Paludismo.—La historia del kala-azar nos habla cuán fácil ha sido confundir la una con la otra, tanto en el terreno epidemiológico como en el clínico, y ésto es muy explicable si tenemos en cuenta que ambas dolencias de los trópicos tienen de común: la gran hepatomegalia y esplenomegalia, la temperatura intermitente y los períodos apiréticos, la anemia, la emaciación, el aumento de la pigmentación cutánea y el mejoramiento con el tratamiento de la quinina (transitoriamente en el kala-azar); de ahí que en estos casos de duda se hace imprescindible tomar la temperatura dos y tres veces al día; investigar sistemáticamente los parásitos en la sangre periférica y en los materiales de punción hepática y esternal; realizar periódicamente el conteo globular y el hemograma con el objeto de conocer las características y las variaciones hematológicas que se registran en una y en otra enfermedad; las diferentes pruebas y reacciones y las culturas del material de punción, que hemos indicado para el diagnóstico del kala-azar, son de gran valor. Debemos recordar

por último que en los trópicos es posible la asociación del paludismo con la leishmaniasis visceral.

Enfermedad de Chagas.—La temperatura elevada, irregular, la hepatomegalia y esplenomegalia, la adenitis superficial, la taquicardia, la anemia que se registran en esta tripanosomiasis americana, pueden, clínicamente, conducir a errores de diagnóstico, con la agravante de que en la enfermedad de Chagas los exámenes del jugo ganglionar y hepático y de los tejidos de las lesiones cutáneas pueden revelar la presencia de formas en *leishmania* dentro de las células retículo-endoteliales, y los cultivos de estos materiales son capaces de dar leptomonas, tal como sucede con el cultivo de materiales de kala-azar, con la diferencia de que en los cultivos de las materiales correspondientes a la enfermedad de Chagas se producen, además, abundantes crithidias y tripanosomas; las reacciones empleadas para el diagnóstico del kala-azar algunas de ellas pueden ser positivas en la tripanosomiasis; por tanto en estos casos se hace necesario un estudio clínico bastante detenido y las investigaciones parasitológicas propias de las dos enfermedades.

Histoplasmosis.—Esta micosis que se la que viene reportando con relativa frecuencia, especialmente en América, tiene mucho de parecido con el kala-azar; se manifiesta también por hepatomegalia, esplenomegalia, adenitis superficial, temperatura elevada, irregular y remitente, por trastornos intestinales, por anemia y leucopenia y por emaciación; aún más, el material obtenido por punción ganglionar, esplénica o hepática puede revelar dentro de las células retículo-endoteliales la presencia de numerosos y pequeños cuerpos ovalados a manera de *leishmanias*; pero existen también casi en la mitad de los casos clínicos lesiones bucales, laringeas y pulmonares y en algunos enfermos, ulceraciones cutáneas de carácter benigno o maligno. La cutireacción con la histoplasmina y las siembras en el medio de Sabcuraud del material de punción de los órganos, positivas en la histoplasmosis y negativas en el kala-azar, y viceversa las investigaciones de las *leishmanias*, los cultivos y las reacciones de Chopra, del aldehído de Napier, la prueba del agua bidestilada negativas en la primera y positivas en la segunda, serán decisivas. Acerca de esta micosis, hemos dado algunos otros da-

tos al tratar del diagnóstico diferencial de la leishmaniosis tegumentaria.

Schistosomiasis.—La gran esplenomegalia y hepatomegalia, la ascitis, las crisis de diarrea, la anemia y la emaciación son síntomas también de la schistosomiasis japónica y con menos frecuencia de la mansónica, y sino se procede a realizar todas las investigaciones parasitológicas se corre el peligro de confundir el kala-azar con estas helmintiasis.

Sífilis esplénica.—La sífilis del bazo da una de las más grandes esplenomegalias que se conocen en clínica, y si a este síntoma añadimos la hepatomegalia, la adenitis superficial, la anemia, la alopecia, la positividad de la reacción del aldehído, la confusión con el kala-azar puede suceder perfectamente, sobre todo si las reacciones de Wassermann y de Kahn son positivas, como a veces se observa en esta leishmaniasis. Un interrogatorio bastante prolijo, la coexistencia de otros síntomas de infección luética, por una parte, y los exámenes de laboratorio concernientes a la leishmaniasis visceral, por otra, aclararán el problema. En último caso se puede recurrir al diagnóstico terapéutico mediante el empleo de altas dosis de penicilina, que da resultados inmediatos en la sífilis y es ineficaz en la leishmaniasis.

Brucelosis.—La hepatomegalia y esplenomegalia, la sucesión de períodos piréticos y apiréticos, la sudoración bastante profusa, la anemia, la ascitis, y en algunos casos la adenitis superficial; la tendencia de la infección a localizarse en la médula ósea, la leucopenia con ligera monocitosis que en algunos casos se observa en la brucelosis y sobre todo en la producida por la **Brucella abortus**, han dado margen a equivocaciones con la leishmaniasis visceral. La sero-aglutinación, la cutireacción, los hemocultivos, etc., que se utilizan en el diagnóstico de la infección brucelar, en los casos de duda, completarían los exámenes de laboratorio necesarios para establecer el diagnóstico diferencial.

Endocarditis bacteriana.—Las fiebres altas, irregulares y periódicas, la ligera esplenomegalia y hepatomegalia, la anemia, que forman parte de la sintomatología de las endocarditis bacterianas agudas y subagudas, son capaces de ocasionar confusio-

nes con el kala-azar, especialmente las formas subagudas de aquella cuando no dan mayor reacción leucocitaria y se producen infartos esplénicos en el curso de la enfermedad. Los síntomas de afección cardíaca y de septicemia, los cultivos de la sangre, de las orinas y del líquido cefaloraquídeo, positivos, tendrán enorme valor en el diagnóstico de las endocarditis. Téngase presente que las reacciones de Chopra, del aldehído de Napier, del agua destilada, según Struthers, son a menudo positivas en las endocarditis bacterianas.

En el diagnóstico diferencial se tendrán en cuenta la fiebre tifoidea, las formas anictéricas de la enfermedad de Weil, la tuberculosis esplénica, la enfermedad de Hodgkín, las leucemias, los tumores del bazo, el síndrome de Banti, la esplenomegalia hemolítica y la esclerosis primitiva del brazo.

TRATAMIENTO

La base de la terapia la constituyen los compuestos antimoniales. Haremos una revisión de las drogas más aconsejables.

REPODAL O FUADINA.—Como habíamos indicado, es el antimonio III sodio biscatequina disulfonato sódico. Su dosificación, acción tóxica, indicaciones y contraindicaciones son las mismas de aquellas que hemos señalado al tratar de la leishmaniasis tegumentaria de América; pero durante el tratamiento no olvidemos de practicar periódicamente los controles clínicos, parasitológicos y las reacciones de laboratorio, con el objeto de descubrir las complicaciones que pudieran presentarse, o dar por terminada la curación cuando dichos exámenes resultaran negativos. Se tendrá muy en cuenta que los tratamientos incompletos son causas de recidivas y de la aparición de las leishmanoides dérmicas.

En el kala-azar, los compuestos antimoniales pentavalentes parecen ser superiores a los trivalentes, razón por la cual se viene dando preferencia a las siguientes drogas:

NEOESTIBOSAN.—Es muy efectivo y bastante tolerado; se sigue el mismo plan curativo que hemos dado a conocer en el capítulo de la leishmaniasis tegumentaria de América.

UREA ESTIBAMINA, CARBOESTIBAMINA O CARBANTINA.—

Esta droga se compone de urea y ácido p. aminofenilestibínico; expuesta a la luz se altera fácilmente; sus efectos terapéuticos son superiores a los de los compuestos anteriores, generalmente se consigue la curación con tres gramos de sustancias; después de la primera serie de inyecciones se obtiene ya un 90% de curaciones, un 5% de recidivas y un 5% de fallecimientos por complicaciones pulmonares (Vaucel). La dosis inicial es de 0,grs 05; la 2ª dosis es de 0, grs. 10 3ª., de 0,grs., 15, y la 4ª., de 0, grs. 20. La sustancia, disuelta en agua destilada debe inyectarse pasando un día, o dos veces a la semana, por vía endovenosa. La serie comprende de doce a quince inyecciones; su aplicación no está exenta de los efectos tóxicos, superiores a los del neoestibosan, de ahí que se debe limitar su aplicación y realizar durante el tratamiento un cuidadoso control del paciente.

SOLUSTIBOSAN.—561. Es un gluconato de antimonio; en el tratamiento del kala-azar se la considera superior al neoestibosan. Se le emplea en solución acuosa, que contiene 0,grs. 020 de antimonio por centímetro cúbico, administrándose por vía intramuscular o endovenosa, a la dosis de 2cm³ por kilogramo de peso corporal; a fin de conocer la tolerancia del enfermo al medicamento, se principia por seis miligramos; la 2ª dosis, como las siguientes, debe ser de doce miligramos; las inyecciones se aplica diariamente o también pasando uno a dos días hasta completar una serie de 120 miligramos, para un adulto de 70 kilos de peso. Se suspenderá el tratamiento apenas se presenten reacciones alérgicas. Los accidentes tóxicos que se presentan con esta sustancia son: vómito y diarrea a los 20 minutos de la inyección; después de la 6ª o 7ª inyección pueden presentarse accidentes de tipo analifáctico, tales como hinchazón, urticaria, ronquera de la voz, disnea, estertores y cianosis.

**GLUCANTIME O ANTIMONIACO DE N. METHIL GULCAMI-
NA.**—(2.168 R. P.) de la Casa Specja. Es tam-

bién un compuesto antimónico pentavalente; algunos autores le consideran superior a sus análogos, tanto por sus efectos curativos como por su acción menos tóxica. Su eliminación por las orinas es rápida y completa; se admite generalmente que se excreta la totalidad del producto en las primeras 24 horas de la inyección, sin existir vestigios de substancia en las orinas después de las 48 horas; por este motivo y como resultado de sus experiencias Durand concluye que es aconsejable practicar las inyecciones de esta substancia diariamente con el objeto de mantener una suficiente cantidad de antimonio en el organismo.

El 2.168 R. P., se expende en ampollas de 5 c.c., en solución acuosa al 30%; cada ampolla contiene 1 gr. 50 de la droga, con una equivalencia de antimonio de 0,gr. 425. Se inyecta a razón de 0,gr. 10 por kilogramo de peso corporal, por vía intramuscular; las inyecciones son indoloras, bien toleradas y no producen reacciones inflatorias locales. A un niño de 5 kgs, se inyecta 2 c.c., de la solución; a un niño de 10ks. 4 c.c.; a un paciente de 20 kgs. 7 c.c.; a uno de 30 kgs. 10; a uno de 50 kgs. 17 c.c., y uno de 70 kgs. hasta 23½ c.c.; se puede disminuir esta dosis y en su lugar prolongar el tratamiento; pues, algunos autores aplicando en un adulto de 15 a 20 c.c. diarios han conseguido resultados eficientes. Las inyecciones deben ser aplicadas diariamente durante 10 días consecutivos; a veces es suficiente una sola serie para conseguir la curación, pero en los casos graves y avanzados se aconseja poner una o dos series más, con intervalos entre una y otra de 15 días. Con la aplicación de esta droga la temperatura declina rápidamente y en ocasiones en forma espectacular; la hepatomegalia y esplenomegalia disminuyen más rápidamente que con los otros compuestos antimoniales; la leucopenia y la anemia mejoran más prontamente; la tasa de urea, en vez de subir, como sucede en el tratamiento con los otros antimoniales, tiende a bajar a partir de las primeras inyecciones; al cabo de la primera serie, los exámenes demuestran la desaparición de las leishmanias en las vísceras parasitadas y el estado del enfermo mejora a medida que progresa el tratamiento.

La reactivación pasajera de los síntomas que a veces se observa al instalar el tratamiento con la mayor parte de los antimoniales, es menos frecuente con la glocantime.

DIAMIDINA.—Es la pentamina 4: 4' diamidino difenoxipentano; se emplea la solución al 1 p. 100 en inyecciones intravenosas o intramusculares, cuotidianamente, puestas hasta completar una serie de 15 inyecciones; la 1ra. inyección es de 0,gr. 025; la 2ª, de 0,gr. 050; la 3ª, de 0,gr. 075; la 4ª y las siguientes de 0, gr. 100. Como accidentes suele observarse, con relativa frecuencia, una hipotensión marcada, que felizmente cede con la adrenalina. Se han ensayado también la stilbamidina, la hidroxistidemina y la propamidina.

Entre los varios tratamientos combinados figura el de Giraud, quien practica una primera serie de 12 a 15 inyecciones diarias de glocantime; después, una serie de 12 a 15 inyecciones de diamidina, y luego, una serie de 12 inyecciones de glocantime.

Como tratamiento coadyuvante está indicado la hepatoterapia prolongada; la administración de las vitaminas A, B y K. La penicillina, aunque no tiene una acción específica contra las leishmanias, su aplicación evita las complicaciones pulmonares y sépticas y, por otra parte, corrige en algo la agranulocitosis. La anemia y las hemorragias requieren a menudo las transfusiones sanguíneas. La higiene bucal debe ser rigurosa. Para evitar las complicaciones del aparato respiratorio se protegerá al enfermo contra los resfriados.

PROFILAXIS

En las zonas endémicas será una medida profiláctica la curación obligatoria de todos los enfermos de kala-azar. Constituye también un imperativo la eliminación de los perros infectados; en algunas regiones afectadas por el kala-azar la disminución o el exterminio de la población canina ha determinado una baja en la incidencia de las leishmaniasis visceral humana. Pero, sobre todo, la campaña debe orientarse hacia el exterminio de los transmisores; para las formas adultas de los flebótomos está dando excelentes resultados las pulverizaciones del D. D. T., dentro de la vivienda humana y en las vecindades de ésta, aplicando de preferencia en las oquedades de los muros, en los de-

pósitos de piedra, en los huecos de los árboles, en las perreras, en las cuevas y madrigueras de los animales, que son los sitios donde dichos insectos permanecen durante el día; si se tiene en cuenta que los flebótomos hembras depositan los huevos sobre las materias orgánicas en putrefacción, se evitará dentro y cerca de la vivienda humana el acumulamiento de destritos vegetales, de estercoleros y de toda substancia orgánica en descomposición. La higiene de la vivienda es parte fundamental en la profilaxis de esta enfermedad. El uso de mosquiteros con trama fina, cuya malla no exceda de un 1 mmc., la aplicación de repelentes al atardecer y durante la noche evitan las picaduras de esos insectos.

BIBLIOGRAFIA

ADLER, S.—**Notas sobre Leishmania Chagasi.** Mem. Inst. Oswaldo Cruz. T. 35, Fasc. 1 págs. 173 - 175. (1940).

ABAD GOMEZ, H.—**Leishmaniasis Visceral en las Américas.** Bol. Of. San. Panam. Vol. XXX, Nº 3, págs. 338 - 340. (1951).

BAEZ VILLASEÑOR, J.; RUILOBA, J.; ROJAS, E.; TREVIÑO, A. y CAMPILLOS, C.—**Un caso de Kala-azar en México.** Bol. Of. San. Panam. Vol. XXXIV, Nº 1, págs. 23 - 30. (1953).

BERGERET, J.—**La Leishmanióse viscérale Méditerranéenne. Traitement Actuel I, Antimoniate de N-Méthyl-Glucamine (2.168 R. P.).**

BELDING, D. L.—**Clinical Parasitology,** págs. 211 - 222. Appleton-Century-Crofts. Inc. New York. (1952).

BOGGINO, J. y MAAS, I. C.—**Primer caso ciertamente autóctono de Leishmaniasis visceral.** An. de la Fac. Cien. Méd. Univ. Nac. Tucumán, 5, págs. 319 - 324. (1954).

BRUMPT, E.—**Précis de Parasitologie.** T. I., págs. 256 - 277. Masson et Cie. Editeurs. París. (1949).

COUTINHO, E.—**Tratado de Clínica das Doenças Infecciosas e Parasitarias.** págs. 269 - 276. Rio de Janeiro. (1947).

CHAGAS, E.; MARQUES DA CUNHA, A.; DE OLIVEIRA CASTRO FERREIRA, L. Y ROMAÑA, C.—**Leishmanióse Visceral Americana (Nova entidade morbida do home na America do Sul.)**. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. T. 32, Fasc. 3, págs. 325 - 390. (1937).

CHAGAS, E.; MARQUES DA CUNHA, A.; GASTRO FERREIRA, L.; DEANE, G.; GUIMARAES, F. N.; VON PAUMGARTEN, N. J. e SA, B.—**Leishmaniose Visceral Americana. (Relatorio dos trabalhos realizados pela commissao encarregada do estudo da Leishmaniose Visceral Americana en 1937.** Mem. Inst. Oswaldo Cruz. T. 33, Fasc. 1, págs. 89 - 229. (1938).

CUNHA, MARQUES DA, A.—**Infecções experimentaes na Leishmaniose visceral americana.** Mem. Inst. Oswaldo Cruz. T. 33, Fasc. 4, págs. 581 - 598. (1938).

DUBOIS, A.; VAN DEN BERGHE, L.—**Les Maladies des Prays Chauds.** págs. 89 - 98. Masson & C^{ie}. Editeurs. París. (1947).

FLOCH, A.—**Les hypersplénies parasitaires en Guyane française.** Arch. de L'Institut. Pasteur de la Guyane et du Territoire de L'Inini. Pub. N^o 299, Ann. XIVe. pág. 8. (1953).

FONSO GANDOLFO, C.—**Clínica de Enfermedades Infecciosas y su Tratamiento.** 3^a. Ed. T. I. págs. 279 - 287. Editorial Ilustración Río Platense, Buenos Aires. (1945).

FRANCO PALACIOS, M.—**Kala-azar Infantil en Carabobo, Venezuela.** Rev. de la Policlín. Caracas XIV, 85, págs. 526 - 531. (1945).

GAST GALVIS, A.; RENGIFO M. S.—**Leishmaniasis visceral. Estudio epidemiológico del primer caso diagnosticado en Colombia.** An. de la Soc. de Biol. Vol. I, N^o 4, págs. 161 - 168. (1944).

GAST GALVIS, A.—**Primer caso de Leishmanioses visceral en Colombia.** An. de la Soc. de Biol. Vol. I, N^o 3, pág. 124. (1944).

- GATTI, G.; BOGGINO, J. y PRIETO, C.—**Un nouveau foyer de leishmaniose viscéral en Amérique du Sud.** Bull. Soc. Path. Exot. T. 32, págs. 602 - 605. (1939).
- GUASCH, J. Paludismo. Kala-azar.—Fiebre Recurrente. págs. 313 - 414. Ed. "Miguel Servet". Madrid, (1943).
- GUILLEN ALVAREZ, G.—**Cuatro casos de Kala-azar descubiertos en el Salvador.** Arch. del Colegio Médico de El Salvador. Vol. 7, N^o 3, págs. 238 - 245. (1954).
- GRAIG, CH. F.—Clinical Parasitology. Second. Ed. págs. 120 - 131. Ed. Lea & Febiger. Philadelphia. (1940):
- JOYEUX, CH.—Précis de Médecine Coloniale, 3^a Ed. págs. 881 - 908. Masson et Cie. Editeurs, París. (1944).
- LAVERAN, A.—Leishmaniasis. Kala-azar. Bouton D'Orient. Leishmaniose Américaine. págs. 45 - 278. Mansson et Cie. París. (1917).
- LUBITZ, J. M.—**Pathology of Kala-azar.** The A. Jour. of Trop. Med. Vol. 28, N^o 2. págs. 275 - 286. (1948).
- MANSON-BAHR, PH.—Manson's Tropical Diseases. A Manuel of the Diseases of Warm Tropical. Fourteenth. Ed. págs. 143-162. Cassell and Company, Ltd. London, 1954.
- MIGONE, L. E.—**Un Caso de Kala-azar en Asunción.** Rev. Med. 1914. Reprod. en Anales del Inst. Nac. de Parasitología. Año I, N^o 1, págs. 269-271. (1928).
- MONTEIRO DE BARROS Q., y ROSENFELD G.—**Leishmaniosis visceral americana. Un caso en Bolivia.** Rev. Clin. Sao Paulo. Vol. 11, pág. 91. (1942).
- MAYER, M.—Enfermedades de los Países Cálidos. págs. 42-51. Gustavo Gili, Editor. Barcelona, MCMXXXVIII.

NAPIER, L. E.—The Principles and Practice of Tropical Medicine. págs. 135-178. The Macmillan Company. New York, 1946.

PENNA, H. A.—**Leishmaniosis Visceral no Brasil.** Brasil Med. 48, págs. 950-953. (1934).

PESSOA, S. B.—Parasitología Médica 3ª Ed. págs. 171-179. Editora Guanabara. Río, 1951.

PESSOA, S. B.—Problemas Brasileiros de Higiene Rural. págs. 277-281. Sao Paulo, 1949.

POTENZA, L. y ANDUZE, P. J.—**Kala-azar en el Estado Bolívar, Venezuela.** Rev. Palicl. Caracas. Vol. 11, págs. 313-317. (1942).

PIFANO, F.—**Estado Actual del Kala-azar en Venezuela.** Arch. Venezol. de Patolog. Trop. y Parasitol. Vol. II, Nº 2, págs. 213-219. (1954).

ROGERS, L.—Recientes Adquisiciones en Medicina Tropical, págs. 1-44.—Javier Morata, Editor. Madrid, MCMXXXI.

SHATTUCK, G.—Diseases of the Tropics. págs. 144-158. Appleton-Century-Crofts, Inc. New York. 1951.

STRONG, R.—Stitt's Diagnosis Prevention and Treatment of Tropical Diseases. 6ª Ed. Vol. I, págs. 233-291. The Blakiston Company. Philadelphia, 1943.

TORRES, C. MAGARINOS.—**Alteracoes cutaneas do caso Kala-azar Sul-americano.** Mem. Inst. Oswaldo Cruz. T. 36, Fasc. I, págs. 37-68. (1941).

TAYLOR BERCOVITZ, Z.—Clinical Tropical Medicine. págs. 219-232. Paul B. Hoeber. Inc. New York, 1944.

VAUCEL, M.—Médecine Tropicale. T. I, págs. 613-629. Editions Médicales Flammarion, París, 1952.