

**COLABORACION ESPECIAL****LA LEISHMANIOSIS EN LA ESPAÑA PENINSULAR. REVISION HISTORICO-BIBLIOGRAFICA (1912-1985)****Jordi Botet Fregola y Monserrat Portús Vinyeta.**

Laboratorio de Parasitología. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona.

**RESUMEN**

Se efectúa una revisión histórico-bibliográfica de la leishmaniosis en España durante el período 1912-1985. La prospección bibliográfica ha permitido recoger un total de 402 trabajos, de los que tan solo 79 se incluyen en esta revisión. De su lectura se deduce que, a partir de su descubrimiento en la costa de Levante en 1912, la leishmaniosis fue una enfermedad bien conocida en España durante el primer tercio de siglo época en la que presentó una notable prevalencia como se desprende de los trabajos publicados fundamentalmente por Pittaluga y sus discípulos. En ellos se recogen abundantes datos clínicos y epidemiológicos muchos de los cuales han sentado las bases del conocimiento de esta afección en nuestro país. Sin embargo, la extrapolación de datos procedentes de otras regiones geográficas introdujo confusiones que han prevalecido hasta época reciente, fundamentalmente en lo que se refiere a la relación existente entre el agente etiológico y el cuadro clínico. Por otro lado temas candentes hoy en día como son el papel de la respuesta inmune del individuo en la presentación de un cuadro de leishmaniosis visceral o cutáneo, independientemente de la identidad específica del parásito, o la presencia de leishmaniosis asintomáticas se hallan ya presentes en los trabajos pioneros.

En el transcurso del trabajo se pasa revista a la información obtenida de la bibliografía española sobre el agente etiológico de las leishmaniosis en España, el vector y el reservorio, así como de los diversos cuadros clínicos de las leishmaniosis caninas y humanas, su epidemiología, diagnóstico y tratamiento.

**Palabras clave:** Leishmaniosis. España. Revisión histórico-bibliográfica.

**ABSTRACT****Leishmaniosis in Peninsular Spain. A Historical-bibliographic Review (1912-1985)**

A bibliographic-historical review of leishmaniosis in Spain during the period 1912-1985 is carried out. The bibliographical prospection has allowed to collect a total of 402 works; out of them only 79 are included in this review.

From reading them, it can be deduced that, starting from its discovery in the coast of Levante in 1912, leishmaniosis has been a very well know disease in Spain, during the first third of our century, period in which a remarkable prevalence took place, as it follows from the works published basically by Pittaluga and colleagues. In them, plentiful clinical and epidemiologic data are collected, many of them having laid the foundations of this disease knowledge in our country. Nevertheless, the extrapolation of data from other geographical regions introduced confusions, which have continued till recent time, basically on what refers to the existing relation between the aetiological agent and the clinical case. On the other hand, nowadays, current important matters such as the part of person's immune response in the appearance of a visceral or cutaneous case of leishmaniosis, independently from the parasites specific identity or the presence of asymptomatic leishmaniosis, are already found in pioneer works.

In the course of the work, a review is made of the information, obtained from the Spanish bibliography, on the leishmaniosis aetiological agent in Spain, the vector and the host as well as the various clinical cases of human and canine leishmaniosis, their epidemiology, diagnostic and treatment.

**Key words:** Leishmaniosis. Spain. Historical-bibliographic Review.

**INTRODUCCION**

La leishmaniosis en España ha retomado

notable interés en los últimos años, en los que diversas escuelas y grupos de investigación han abordado el estudio de esta enfermedad en sus diferentes aspectos (biología molecular del parásito y de sus relaciones con el hospedador, taxonomía, epidemiología, cli-

nica, diagnóstico, ensayos de fármacos, etc.). Dicho interés ha sido consecuencia de la franca expansión de la leishmaniosis canina, la introducción de nuevos grupos de riesgo para la leishmaniosis humana, en los que la enfermedad adquiere especial gravedad, y una mayor financiación por parte de los organismos públicos, al incluirse esta enfermedad dentro de programas especiales de la OMS (TDR) y CEE (STD).

Cuando a principios de los 80 inició nuestro grupo sus estudios sobre la leishmaniosis, se creyó de interés recopilar todos los trabajos realizados en España desde que la enfermedad fue detectada, y conocer así la evolución de la información disponible a través del tiempo. Consideramos que dicha revisión era necesaria, ya que la leishmaniosis había constituido un problema de Salud Pública importante en la primera mitad de siglo y fue entonces cuando se publicaron la mayoría de trabajos clínico-epidemiológicos sobre esta enfermedad; entre los años 50 y 80 la leishmaniosis alcanzó casi el olvido y con éste el de los trabajos pioneros que daban cuenta de la epidemiología de esta parasitosis en España. La tarea no fue fácil. El almacenaje de la bibliografía antigua en sótanos y desvanes dificultó enormemente la localización de algunas citas de las que se tenía referencia. Con todo, pudieron reunirse 402 trabajos relativos a la leishmaniosis en España, publicados durante el período 1912-1985. Dicha recopilación constituyó la tesina de licenciatura del primero de los firmantes y es la que aquí se resume.

Al tratarse de una revisión histórico-bibliográfica no se incluye los trabajos recientes. Al no poder citarse, por razones de extensión, la totalidad de los trabajos recopilados (\*) se hace mención únicamente de aquellos que se consideran más significativos por la importancia que tuvieron en el momento en que fueron realizados, porque aportan datos importantes a los conocimientos actuales sobre esta parasitosis o porque incluyen revisiones bibliográficas o recopilaciones de historias o datos clínicos con un gran número de casos.

El trabajo pretende ser únicamente un resumen de la información disponible en España sobre esta enfermedad durante el período 1912-1985, sin tratar de realizar una valoración crítica de tal información más allá de la que realizaron los propios autores.

## VISION HISTORICA

Desde que en 1905 Pianese identificó en Nápoles, en niños afectados de "anemias esplénicas", un parásito morfológicamente similar a los descritos en 1903 por Leishman y Donovan en enfermos de kala-azar indio, existía la sospecha de que también en nuestro país existía esta parasitosis. Esta expectativa se vio confirmada cuando en el verano de 1912 Pittaluga diagnosticó en la comarca de Tortosa (Tarragona) el primer caso español de kala-azar<sup>1</sup> al visualizar leishmanias en una muestra obtenida por punción esplénica de un enfermo sospechoso. Un año más tarde y en esta misma zona se descubrió el primer caso de leishmaniosis canina<sup>2</sup>.

En 1914, casi simultáneamente, Camacho Alejandro<sup>3</sup> y Fernández Martínez<sup>4</sup> describieron en la costa occidental de Andalucía los primeros casos de botón de Oriente. Poco a poco se fue comprobando que éstas eran enfermedades relativamente frecuentes, que afectaban extensas áreas del país y para las cuales existían, ya antes de conocer su etiología, nombres populares: bazo de leche, "mal de melsa", "llosa", para el kala-azar y pupa viva, "llunari" para el botón de Oriente<sup>4,5</sup>.

## AGENTE ETIOLOGICO

La discusión sobre la identidad del agente etiológico responsable de los distintos cuadros clínicos de leishmaniosis humana y animal se ha mantenido viva desde el descubrimiento del parásito hasta época reciente, en que los estudios bioquímicos han permitido identificar las cepas de *Leishmania* a través de sus caracteres intrínsecos.

(\*) La lista completa de trabajos puede solicitarse a los autores.

Siguiendo los textos de medicina tropical de la época, la mayoría de los autores españoles de principios de siglo distinguieron el agente responsable del kala-azar en la India (*Leishmania donovani* Laveran et Mesnil, 1903) del causante del kala-azar infantil en el mediterráneo (*Leishmania infantum* Nicolle, 1908). Para ello esgrimían una serie de diferencias clínico-epidemiológicas de las que, sin duda, el tipo de población afectada, infantil o adulta, era la más tenida en cuenta. La aparición paulatina de casos de leishmaniosis visceral en niños de edad escolar, adolescentes y adultos indujo a suponer la identidad de ambas especies, de tal manera que Fernández Martínez <sup>4</sup> afirma no encontrar razón para que sean separadas y Pittaluga <sup>6</sup> señala que es posible que sean tan solo dos variedades de una misma especie.

La confusión existente entre la identidad del agente etiológico de la leishmaniosis del Mediterráneo con el kala-azar de la India trajo como consecuencia la discusión sobre la identidad del agente responsable de la leishmaniosis canina con él de la humana. Sin embargo, la coincidencia entre la distribución geográfica de ambas afecciones, junto a los trabajos experimentales de infección cruzada realizados en distintos países del mediterráneo, condujeron pronto a considerar que se trataba del mismo agente etiológico, y así Pittaluga <sup>6</sup>, basándose fundamentalmente en los trabajos realizados por Basile en Sicilia, señala que la enfermedad es transmitida del perro al hombre.

Por extrapolación a lo que ocurría en otras áreas de la geografía mundial, se diferenció desde un principio al agente etiológico de la forma cutánea del de la visceral, identificándose el primero como *L. tropica* (Wright, 1903), aun cuando se hacía notar ya la superposición de las áreas de distribución <sup>4</sup> de las leishmaniosis viscerales y cutáneas en España. En favor de una identidad etiológica para ambas afecciones se esgrimían además otros argumentos como los que en casos de kala-azar, y muy especialmente en las fases finales, se producían lesiones de la mucosa bucal y que, a veces, los enfermos presentaban afectación cutánea y visceral de forma simultánea <sup>7</sup>. Sanchís Baya-

ri y Bigné enfatizan en la identidad entre *L. tropica* y *L. infantum* y atribuyen la patología cutánea o visceral a la reacción del hospedador: “si los procesos reaccionales orgánicos consiguen detener la extensión del parasitismo todo queda concluido con la aparición del botón de Oriente... Por el contrario, si falta este proceso defensivo cutáneo, el parásito se generaliza y va a parar a los órganos ricos en retículo endotelial...” <sup>8</sup>. Con todo, y al igual que en los países circundantes, la idea de que las formas cutáneas de leishmaniosis eran producidas por *L. tropica* prevaleció durante mucho tiempo <sup>9,10</sup> y tan solo en los últimos años la aplicación de las nuevas técnicas para la identificación de protozoos (isoenzimas, estudios de DNA) ha permitido confirmar la presencia en España de una única especie de *Leishmania* <sup>11,12</sup>.

## EL VECTOR

También los científicos españoles participaron en el debate que presidió la búsqueda del vector de la leishmaniosis. Antes de llegar a establecerse de modo irrefutable que la vehiculación corría a cargo de los flebotomos, se incriminó en la misma a diversos insectos hematófagos tales como chinches, pulgas, culicidos, tabánidos y múscidos <sup>13</sup>. La transmisión directa: nasal <sup>14</sup> o digestiva <sup>15</sup> o a través de ácaros —*Demodex* o garrapatas— <sup>15,16</sup> ha sido también propugnada.

Los flebotomos, probablemente a causa de su pequeño tamaño, vuelo silencioso y hábitos nocturnos y crepusculares, habían merecido poco interés por parte de los entomólogos. El profesor Arias en su revisión de especies de dípteros españoles recogía, en 1912, una única cita para los flebotomos en España, *Phlebotomus papatasi* en El Escorial <sup>17</sup>. Sin embargo y a partir de los trabajos de los hermanos Sergent y colaboradores en Argelia, quienes en 1921 lograron reproducir una leishmaniosis cutánea a partir de un triturado de hembras de flebotomo inoculado a un voluntario, el estudio de estos dípteros fue objeto de mayor atención. Pittaluga <sup>6</sup> señala en España 4 especies de flebotomos: *P. papatasi*, *P. minutus* (actualmente *Sergen-*

*tomyia minuta*), *P. legeri* (actualmente *P. perniciosus*) y *P. sergenti*. Entomólogos españoles tales como L. Najera, J. Gil Collado, F. Torres Cañameres, J. Vives Sabater y R. Zariquiey se dedicaron al estudio de estos insectos. Una revisión de los flebotomos en España y que incluye los trabajos pioneros ha sido recientemente publicada por Gil Collado et al<sup>18</sup>.

La mayoría de estos trabajos fueron de índole faunística y tan solo Najera se ocupó de estudiar en el laboratorio la biología de los flebotomos, para lo que puso a punto diversos sistemas de cría<sup>19</sup>.

### EL RESERVORIO ANIMAL

El papel del perro como reservorio de la leishmaniosis visceral humana se aceptó ya desde un principio en España<sup>4</sup>. La presencia de leishmanias en zorros<sup>20</sup> y ratas<sup>21</sup> ha sido detectada en época reciente, si bien queda por determinar el papel que dichos animales puedan ejercer como verdaderos reservorios silvestres de la enfermedad. Aparte de éstos, a lo largo de los años se ha atribuido de forma esporádica el papel de reservorio de la

leishmaniosis a otras especies animales tales como la salamandresa<sup>22</sup>, gallina<sup>23</sup>, gato<sup>24</sup>, cordero<sup>25</sup> y hurón<sup>16</sup>.

La prevalencia en España de la leishmaniosis canina ha sido siempre difícil de establecer, al no ser una enfermedad de declaración obligatoria y porque los animales más expuestos, los perros de áreas suburbanas y rurales, raramente han sido diagnosticados.

Los datos disponibles, aunque fragmentarios, permiten confirmar la presencia de un número importante de perros afectados en España y sugieren que se ha tratado de una enfermedad endémica con amplia distribución. Pittaluga<sup>6</sup> señala entre un 1-6 % de perros parasitados en zonas de kala-azar.

En la tabla 1 se resumen algunos datos obtenidos de la bibliografía sobre la prevalencia de la leishmaniosis canina, datos, sin embargo, que deben ser interpretados con cautela si tenemos en cuenta los sesgos introducidos en el muestreo y la poca sensibilidad de los métodos de diagnóstico directo, utilizados habitualmente en los dos primeros tercios de siglo.

TABLA 1

Prevalencia de Leishmaniosis canina en España

Periodo del estudio	Lugar del estudio	Perros estudiados	Procedencia de los perros	% de perros positivos	Referencia del estudio
1913	Tarragona	65	—	6	Vilá y Torrademé (61)
1916	Valencia	313	—	0,9	Trigo Mezquita (61)
1933	Valencia	450	—	6	Rivera Bandrés (27)
1935-1936	Madrid	2.230	vagabundos	8	Sánchez Botija (28)
1946-1947	Madrid	136	de consulta veterinaria	8,8	Carda Aparici (29)
1947-1948	Madrid	165	de consulta veterinaria	9	Carda Aparici (29)
1948-1949	Madrid	200	de consulta veterinaria	13	Carda Aparici (29)
1948-1949	Barcelona	143	de perrera (en mal estado)	15,3	Camacho (29)
1950	Barcelona	100	—	2	Covaleda et al. (78)
1949-1954	Madrid	15.024	en convivencia con humanos	2,6	Casares Mateos (31)
1955-1959	Madrid	21.518	en convivencia con humanos	1,3	Casares Mateos (31)
1979-1983	Zaragoza	1.572	—	8,53	Castillo et al. (79)

Los estudios sobre la clínica de la leishmaniosis canina fueron escasos, si bien hay que destacar los de M. Vilá<sup>26</sup>, J. Rivera Bandrés<sup>27</sup>, C. Sánchez Botija<sup>28</sup>, P. Carda Aparici<sup>29</sup>, L. Saiz Moreno<sup>30</sup> y E. Casares Mateos<sup>31</sup>.

Aunque también en la leishmaniosis canina se haya propuesto distinguir entre formas cutáneas y viscerales<sup>29</sup> la mayoría de los autores señalan que son difícilmente delimitables. El parasitismo dérmico por leishmanias en perros sin signos cutáneos apreciables fue señalado por Sánchez Botija en 1947<sup>28</sup>.

### LA LEISHMANIOSIS CUTANEA HUMANA

De la bibliografía reunida se desprende que entre las primeras citas de leishmaniosis cutánea en España, en 1914<sup>3,4</sup>, y las siguientes, en la provincia de Tarragona, transcurrieron 12 años<sup>32</sup>. Aunque esto podría interpretarse como un signo de su baja incidencia, si se tiene presente que los investigadores declaran que muchos casos han sido estudiados de manera retrospectiva, más bien cabe suponer que los casos de leishmaniosis cutánea o no se diagnosticaban o no se publicaban. Nájera, en 1935, resumía un total de 27 casos hasta entonces publicados en España<sup>22</sup>.

En los años cuarenta se produce un espectacular aumento en las publicaciones. Con todo resulta difícil, por no decir imposible, dada la falta de datos sistemáticos, establecer si este aumento de casos publicados refleja de algún modo un incremento en la incidencia o simplemente el mayor interés de los clínicos. Un caso excepcional, por lo que se refiere a la recogida de datos, lo constituye Perepérez, Jefe Provincial de Sanidad de Tarragona, que reunió los casos provinciales del período 1942-47 en un documento estudio<sup>33</sup>. Las distintas publicaciones ubicaban el botón de Oriente en la costa mediterránea, alrededores de Madrid y Aragón. También aquí podríamos preguntarnos si el resto del país estaba libre de la afección o es que simplemente no se diagnosticaba o no se publicaba.

De los estudios disponibles, que abarcan un número reducido de casos, parece desprenderse que más del 90 % de los botones de Oriente se localizan en la cabeza y muy particularmente en las mejillas; los restantes en las extremidades<sup>33,34</sup>. También se desprende una clara preferencia por los niños (Tabla 2) y por los adultos del sexo femenino<sup>32,33</sup>, aun cuando debemos considerar la posibilidad de que tales diferencias, sobre todo la relativa al sexo, sean consecuencia de un sesgo introducido en el muestreo.

**TABLA 2**

**Distribución por edades de los enfermos de botón de oriente**

<i>Edad</i>	<i>% sobre total de casos</i>	<i>% sobre total de casos</i>
Menos de 10 años	60	80
De 11 a 20 años	10	12
De 21 a 30 años	10	3
De 31 a 40 años	9	1
De 41 a 50 años	5	1
Más de 50 años	6	3
	Sobre 230 casos	Sobre 105 casos
	Bigné y Guillén 34 (Comunidad Valenciana)	Perepérez 33 (Prov. de Tarragona)

El botón de Oriente ha venido considerándose en España una lesión de carácter rural<sup>33</sup>. J. Quiles hacía notar la presencia del botón de Oriente en regiones secas de la Comunidad Valenciana, frente al kala-azar, más propio de zonas húmedas<sup>35</sup>.

La evolución clínica de la leishmaniosis cutánea ha sido detalladamente descrita por numerosos autores españoles como F. Camacho Alejandro<sup>3</sup>, F. Fernández Martínez<sup>4</sup>, J. Torrademé<sup>32</sup>, F. Sicilia<sup>36</sup>, V. Sanchís Bayarri y J. Bigné<sup>8</sup>, X. Vilanova<sup>37</sup> o X. Sierra Valentí<sup>10</sup>. La ulceración tiene usualmente pocos milímetros de diámetro, aunque se han registrado casos en que se han superado los 3 cm. La duración de la lesión también es variable, aceptándose una media de 7-12 meses aun cuando se han descrito casos de gran duración, de hasta 21 años<sup>38</sup>.

El diagnóstico se ha realizado habitualmente a través de los caracteres clínico-epidemiológicos de las úlceras. En zonas endémicas una lesión cutánea precedida por una picadura de mosquito se consideraba altamente sugestiva<sup>10</sup>. Aparte de las características de la úlcera, descritas con detalle por diversos autores, el exámen microscópico, previa tinción con Giemsa o May-Grünwald-Giemsa, del material obtenido por raspado de la úlcera, ha sido el método de diagnóstico clásico.

La utilización de la prueba intradérmica de Montenegro para el diagnóstico del botón de Oriente se ha visto citada por primera vez por X. Vilanova en 1954<sup>39</sup>. El cultivo y la inoculación animal, si bien fueron citados por distintos autores españoles como métodos diagnósticos a utilizar "son de orden experimental y no de rutina clínica"<sup>39</sup>, no habiendo sido introducido su uso hasta época reciente<sup>9,10</sup>.

El tratamiento de la leishmaniosis cutánea ha variado mucho en su concepción a través del tiempo: tratamientos tópicos, locales, sistémicos o combinados. Entre los métodos físicos cabe señalar la cauterización al fuego, la crioterapia con nieve carbónica, la electrocoagulación, la radioterapia o la helioterapia<sup>40</sup>. Tan solo la aplicación local de nieve carbónica si-

guió utilizándose, de forma complementaria, cuando se introdujeron las terapias específicas<sup>8</sup>.

La primera sustancia utilizada técnicamente en España, en 1914, para el tratamiento tópico del botón de Oriente fue el permanganato potásico, pronto combinado con el azul de metileno<sup>3</sup>. Posteriormente se utilizó agua de Alibour<sup>41</sup>, ácido nítrico<sup>34</sup>, ácido pirogálico, manteca de antimonio, pasta cáustica de Hebra, solución concentrada de zinc, nitrato de plata, fenol, hipoclorito cálcico, pomadas arsenicales, ácido láctico, sulfocianato potásico<sup>37, 42</sup>. Para el tratamiento local, por inyección intralesional, se han empleado antimoniales pentavalentes como el estibenil<sup>34</sup>, el solustibosán a alta concentración<sup>43</sup> o el glucantime<sup>10</sup>, así como otros productos como la atebrina<sup>37</sup>. En caso de lesiones múltiples o extensas se ha prescrito la terapia general con antimoniales trivalentes como el neoantimosán<sup>43</sup> o pentavalentes como el solustibosán en solución oleosa<sup>44</sup> o el glucantime<sup>10</sup>. La utilización de una terapia combinada local y sistémica según algunos autores acelera el proceso de curación de las úlceras. Así se ha utilizado el tártaro emético<sup>40</sup>, el neostibosán<sup>37</sup> y la fuadina<sup>45</sup>, por vía sistémica, asociados a crioterapia local, y el sulfanil amidotiazol por administración local y sistémica.

## LA LEISHMANIOSIS VISCERAL HUMANA

Aun cuando resulte imposible dar cifras de morbilidad, los datos disponibles de principios de siglo son suficientes para afirmar que la leishmaniosis afectaba a un buen número de personas y que cuando fue descubierta en 1912 era ya frecuente en algunas zonas. Según Sala Ginabreda<sup>5</sup> el estudio de los certificados de defunción de diversos municipios de la comarca de Tortosa durante el período 1903-1912, realizado por Vilá en su tesis doctoral, indica que el número de defunciones por "leucemias, enfermedad de Hodgkin, anemias esplénicas y atrepsias eran anormalmente elevadas" y que probablemente cabía atribuir a una leishmaniosis visce-

ral. Sin embargo, la superposición con el paludismo en muchas zonas endémicas originaba confusiones. Por esto, cuando a partir de 1920 se iniciaron campañas antipalúdicas en zonas rurales y se establecieron los dispensarios antipalúdicos se diagnosticaron también muchos más casos de kala-azar<sup>46</sup>. En 1925 Pittaluga en su informe para la Sociedad de Naciones evaluaba en 343 los casos de kala-azar confirmados en España mediante punción esplénica<sup>47</sup>. Benavente García en 1932 afirmaba conocer alrededor de un millar de casos en todo el país<sup>23</sup> y Nájera, para un período de 35 años (1912-1947), cifraba los casos registrados en unos dos millares<sup>46</sup>. Lozano Morales diagnosticó 99 casos, entre 1940-1955, en el Centro Antipalúdico de Naval Moral de la Mata<sup>48</sup> y Cambroner Galache et al<sup>49</sup> recogieron 43 historias de kala-azar, entre 1960-1980, en su hospital de Madrid.

Los datos de mortalidad lógicamente evolucionaron de forma paralela al tratamiento. Al principio la mortalidad se consideraba superior al 90 %<sup>50</sup>, sin embargo en 1928 Ortega Corrochano ya la cifraba en poco más del 60 %<sup>51</sup>. A pesar de ello Guasch, en 1943, afirma que aún disponiendo de fármacos eficaces, el pronóstico favorable depende mucho de un pronto diagnóstico y tratamiento<sup>52</sup>.

Clásicamente el kala-azar del mediterráneo se distinguió del indio por la corta edad de los pacientes, afectando fundamentalmente a niños entre los 6 meses y los 3 años de edad, si bien y de forma esporádica se registraba también casos en adultos. En la Tabla 3 se resume la estratificación por edades de los pacientes con leishmaniosis visceral según diversos autores. La repartición por sexos no ofrece diferencias apreciables. Nájera, sobre un total de 427 casos, señala que el 54 % corresponden al sexo masculino<sup>53</sup>; Fernández Pellicer y Moragas Gracia hallan un 40 % de varones en un total de 70 casos<sup>54</sup> y Mariscal et al. un 62,5 % sobre un total de 104 casos<sup>55</sup>.

La dificultad de establecer el momento de la infección impide determinar el período de incubación de la enfermedad que, sin em-

bargo, se ha considerado como variable<sup>56</sup> al aparecer casos de kala-azar durante todo el año.

Las zonas consideradas de endemia han permanecido estables a lo largo del tiempo<sup>57</sup>. En principio se pensó que, tal como ocurría en Francia, el kala-azar estaría limitado a zonas costeras de baja altitud, pero los focos de la Sierra de Gredos y Madrid hicieron variar estos conceptos<sup>47</sup>. Según algunos los desplazamientos de la población en el transcurso de la guerra civil ocasionaron un aumento del número de casos<sup>58</sup>, que en las áreas endémicas del Levante español-Murcia<sup>59</sup>, Castellón<sup>57</sup>, Barcelona<sup>60</sup> registraron un fuerte aumento en los años cuarenta. Poco después, y probablemente a causa de las campañas antipalúdicas, con introducción masiva de insecticidas, se produjo un descenso en la morbilidad<sup>16, 61, 62, 63</sup>. La localización de la enfermedad en lugares e incluso familias fue enfatizada por algunos autores<sup>25, 64</sup> que, al igual que para el kala-azar de la India, hablaban de "casas de kala-azar". La pobreza y la falta de higiene se asociaron repetidamente a esta infección<sup>15, 65</sup>.

Los trabajos publicados que se ocupan de la evolución clínica de la leishmaniosis visceral son muy abundantes. Citaremos entre ellos los de J. García del Diestro<sup>50</sup>, F. Fernández Martínez<sup>66</sup>, F. Camacho Alejandro<sup>67</sup>, J. Comin<sup>68, 69</sup>, J. Boix Barrios<sup>70</sup>, o P. Martínez García<sup>71</sup>. En la mayoría de ellos, quizá influidos por los textos clásicos de Parasitología, algunos de los cuales estaban traducidos al castellano ("Nociones de Parasitología" de E. Brumpt (1910), "Enfermedades Tropicales" de F. H. Manson Bahr (1924) "Enfermedades de los países cálidos" de M. Mayer (1928), entre otros), se distinguía la infección infantil de la del adulto, la cual se identificaba con el kala-azar de la India. Evidentemente las descripciones más detalladas corresponden al kala-azar infantil que según Guasch<sup>52</sup> presenta un curso subagudo, con fiebre irregular y palidez acentuada que progresa al instaurarse la anemia, en oposición al kala-azar en el adulto que tiende a la

**TABLA 3**  
**Distribución por edades de los enfermos de Kala-Azar**

CITA EDAD	Pituhiga, 1925 (47)	Nájera Anquilo, 1933 (53)	Fdez. y Monagas, 1936 (54)	Boix Barrios, 1943 (70)	Jorge y Sousa, 170	Cunía et al., 1947 (69)	Sala Ginabreda, 1947 (5)	Quiles Mora, 1953 (35)	Lizaso Mondés, 1955 (48)	Moniscal et al., 1980 (55)	Campoverde et al., 1983 (49)
0-1 años	14,2%	13,8%	3%	35%	2,8%	26%	7,6%	9,1%	7%	4%	14%
1-5 años	78,6%	73,4%	87%	56,1%	91%	64%	79,4%	88,8%	92%	40%	67,4%
5-10 años	5,7%	7,6%	7,6%	4,1%	---	9%	11,8%	2,1%			18,6%
10-15 años	0,9%	1,7%	1,5%	3,2%	6,2%	---	1,2%	---	---	---	---
Más de 15 años	0,6%	3,5%	---	1,6%	---	1%	---	---	1%	56%	---
TOTAL DE CASOS	332 (100%)	427 (100%)	66 (100%)	123 (100%)	323 (100%)	--- (100%)	170 (100%)	143 (100%)	99 (100%)	104 (100%)	43 (100%)
Lugar del estudio	España	España	Llano de Barcelona	España	Portugal	Levante español	Cataluña	Vega baja del río Segura	Navalmoral de la Mata (Cáceres)	Madrid	Madrid

cronicidad, con remisiones, fiebre irregular, palidez y anemia discretas o con casos de hiperpigmentación. Pittaluga señala ya en 1923<sup>6</sup> la existencia de casos de leishmaniosis visceral paucisintomática y de remisión espontánea.

Según Herrero Rubio<sup>72</sup> un cuadro clínico caracterizado por palidez, vientre hinchado, anemia, leucopenia con linfocitosis y fiebre sin accesos periódicos era patognomónico. Sin embargo para Pittaluga<sup>6</sup> “la infección palúdica crónica, algunas pseudoleucemias y las lesiones sifilíticas de los parénquimas esplénico y hepático dan lugar a síntomas comunes con el kala-azar en el niño y pueden determinar un síndrome muy parecido”. Es por lo que la mayoría consideraba que el diagnóstico debía hacerse mediante el hallazgo del parásito por punción esplénica<sup>70,71</sup>, preferida a la hepática por el mayor número de positividadades que aportaba<sup>50</sup>. Los peligros inherentes a la punción esplénica han hecho que, en los últimos años, la búsqueda del parásito se haya realizado con preferencia en la médula ósea, por punción esternal o de cresta ilíaca<sup>74</sup>. De forma ocasional se ha investigado la presencia de leishmanias en sangre, fundamentalmente por cultivo, dada la escasez de parásitos<sup>52,60</sup>, o en ganglios linfáticos en casos de existir adenitis<sup>52,75</sup>.

Para el cultivo *in vitro* del parásito ya desde los inicios se utilizaron los medios de gelosa con sangre, preconizados por Nicolle y Novy que, con más o menos modificaciones, han venido utilizándose hasta el presente. Así Pittaluga<sup>6</sup> indica la multiplicación de leptomonas en el agua de condensación de los tubos de agar-sangre. Aparte de éstos métodos clásicos, en los últimos años, se ha propuesto diversos medios líquidos, utilizados habitualmente para el cultivo celular<sup>9,76</sup>.

En cuanto a las pruebas serológicas, proliferaron las reacciones inespecíficas que únicamente reflejaban la existencia de alteraciones séricas, fundamentalmente del cociente albúmina/globulinas, a causa del incremento habitual de estas últimas en el kala-azar. Entre ellas cabe destacar el “glo-

bulin precipitation test de Brahmachari”, la “reacción de la formolgelificación de Napier”, la “reacción mixta del formolneostibosán de Nattan Larrier y Grimard Richard”, la “reacción con antimoniales de Chopra, Gupta y David”, la “reacción del peptonato de hierro de Auricchio y Chieffi”, la “reacción de Takata-Ara” y la “reacción de Caminopetros o del sulfarsenol”<sup>46,52,70</sup>. La electroforesis del suero fue utilizada también con el mismo fin<sup>52</sup>. Es de destacar la reacción desarrollada por Sanchís Bayarri de fijación del complemento, utilizando el antígeno metilico tuberculoso, con la que el autor obtenía más de un 90 % de positividadades<sup>77</sup>.

Previo a la introducción del antimonio para el tratamiento específico de la leishmaniosis visceral, quizá los fármacos utilizados con mayor éxito fueron los preparados a base de arsénico<sup>6</sup>. El tártaro emético, introducido en Italia en 1915 por Di Cristina y Caronia, tenía el inconveniente de ser relativamente tóxico y muy irritante por lo que se administraba normalmente por vía intravenosa<sup>5,6,46,52,70</sup>. Otros derivados del antimonio trivalente de administración intramuscular utilizados fueron el antimosán<sup>23</sup> y el neoantimosán<sup>23,55,70</sup> que presentaban sin embargo una notable toxicidad. La introducción de los antimoniales pentavalentes, productos de menor toxicidad abrió el camino a una terapia más segura y efectiva. Tales fueron el estibosán<sup>23,70</sup>, el solustibosán y el neostibosán<sup>5,23,46,48,52,55,70</sup> y, más recientemente, el Glucantime<sup>49</sup> que todavía sigue siendo el medicamento de elección.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pittaluga G. Hallazgo de *Leishmania infantum* (protozoo parásito del “kala-azar infantil”) en la costa de Levante de España. Bol Inst Nac Hig Alfonso XIII 1912; 8: 137-9.
2. Pittaluga G. Leishmaniosis espontánea del perro en la comarca de Tortosa. Bol Soc Esp Biol 1913; 2: 132-3.
3. Camacho Alejandro F. El botón de Oriente. Progresos de la Clínica 1914; 4: 45-55.

4. Fernández Martínez F. Nuevas formas de leishmaniosis patógenas humanas y caninas en el mediodía de España. *Bol R Soc Esp Hist Nat* 1914; 14: 496-502.
5. Sala Ginabreda JM. El kala-azar infantil en Cataluña. *Rev Esp Pediat* 1947; 3: 304-47.
6. Pittaluga G. Enfermedades de los Países Cálidos y Parasitología General. Madrid: Calpe, 1923.
7. Comín J. Relación etiológica entre la leishmaniosis visceral y la leishmaniosis cutánea. *Acta Pediátrica* 1945; 3: 399-406.
3. Sanchís Bayarri V, Bigné J. Aportaciones al estudio del botón de Oriente. *Med Esp* 1941; 5: 277-99.
9. Quiles Mora J, García Lomas J, Sánchez Pedreño J, Marín Iniesta F, Rodríguez García F. Leishmaniasis: Un problema actual. *Rev San Hig Púb* 1979; 53: 771-807.
10. Sierra Valentí X. Leishmaniosis cutáneas. *Jano* 1981; 488: 41-7.
11. Portús M, Lannotte G, Pralong F. Observaciones a propósito de un caso de botón de Oriente adquirido en las cercanías de Barcelona. 3.<sup>a</sup> Reunión Nac APE. Madrid: APE, 1982.
12. Alvar J, Ortíz M, Blázquez J. Caracterización isoenzimática de cepas de *Leishmania* de la provincia de Madrid. IV Congr Nac Parasitol Tenerife: IV Congr Nac., Parasitol 1985: 246.
13. Pittaluga G. Estudio epidemiológico de la "leishmaniosis visceral" en España. *Rev Med Barcelona* 1926; 5: 42-62.
14. Máximo Ruiz P. A propósito de tres casos de kala-azar infantil. *Med Países Cálidos* 1932; 7: 429-432.
15. Boix Barrios J. Epidemiología del kala-azar infantil. *Med Esp* 1942; 7: 220-31 y 352-62.
16. Orts Ruiz P. Leishmaniosis infantil (Comentarios a nuestra casuística en una comarca de Alicante). *Bol Soc Val Pediat* 1964; 6: 235-42.
17. Arias Encobet J. Datos para el conocimiento de la distribución geográfica de los dípteros de España. *Mem R Soc Esp Hist Nat* 1912; 7: 61-246.
18. Gil Collado J, Morillas Márquez F, Sanchís Marín MC. Los flebotomos en España. *Rev San Hig Púb* 1989; 63: 15-34.
19. Nájera LE. Nueva técnica para la creación y mantenimiento de colonias de *Phlebotomus*. *Rev San Hig Púb* 1951; 24: 28-41.
20. Marín Iniesta F, Marín Iniesta E, Martín Luengo F. Papel de perros y zorros como reservorio de leishmaniosis en la región murciana. Resultados preliminares. *Rev Ibér Parasitol* 1982; 42: 307-13.
21. Benavides I, Morillas F, González Castro J, Reyes A, Valero A. Aislamiento de *Leishmania sp.* en *Rattus rattus* en la provincia de Granada. IV Congr Nac Parasitol. Tenerife: IV Congr Nac Parasitol, 1985. 224.
22. Nájera Angulo L. Las leishmaniosis visceral y cutánea y su importancia en España. *Rev Med Barcelona* 1935; 24: 28-41.
23. Benavente García M. Tratamiento del kala-azar infantil. *Pediat Esp* 1932; 21: 357-95.
24. Rodríguez Sayago MJ. Contribución al estudio de un caso de kala-azar infantil. *Arch Med Cirugía y Especialidades* 1931; 34: 1041-2.
25. González Barrio N. Nuevas orientaciones para el descubrimiento del agente transmisor del kala-azar infantil. *Arch Esp Pediat* 1931; 15: 266-70.
26. Vilá Olesa M. Caracteres de la leishmaniosis canina en Tortosa. *Rev Clín Madrid* 1915: 172-4.
27. Rivera Bandrés J. La leishmaniosis canina en Madrid y sus relaciones con la endemia de kala-azar infantil. *Med Países Cálidos* 1933; 6: 373-98.
28. Sánchez Botija C. La leishmaniosis canina y su profilaxis en España. *Rev San Vet* 1947; 2: 530-53
29. Carda Aparici P. Estudios sobre leishmaniosis canina. *Rev San Vet* 1949; 4: 884-906.
30. Saíz Moreno L. La leishmaniosis como problema sanitario. *Rev Ibér Parasitol* 1955; Vol Homenaje al Prof López Neyra: 313-37.
31. Casares Mateos E. Contribución al estudio del foco de leishmaniosis canina de Madrid (sus relaciones con las formas humanas). *Rev San Hig Púb* 1961; 35: 241-50.

32. Torrademé J. Hallazgo del botón de Oriente en el partido judicial de Tortosa. *Med Ibera* 1926; 20 (II): 169-71.
33. Perepérez Palau F. El problema de las leishmaniosis visceral y cutánea en la provincia de Tarragona. *Rev San Hig Pub* 1947; 21: 894-911.
34. Bigne J, Guillen J. Leishmaniosis cutánea. Mapa epidemiológico de la Región Valenciana. Consideraciones Terapéuticas. *Med Esp* 1946; 16: 1-11.
35. Quiles Mora J. La leishmaniosis visceral infantil durante la década 1943-53 en la vega baja del Río Segura. *Arch Pediatr* 1953; 3: 497-506.
36. Sicilia F. Diagnóstico diferencial del botón de Oriente. *Estudios Médicos* 1924; 2 (2.<sup>a</sup> época): 7.
37. Vilanova X. Las leishmaniosis cutáneas (folleto para médicos). Madrid: Publicaciones de la Dirección General de Sanidad, 1945.
38. Montañés P, Negro E. Dos casos de botón de Oriente en la Región Valenciana. *Med Países Cálidos* 1934; 7: 82-5.
39. Vilanova Montiu X. Reflexiones a propósito de la diseminación de la leishmaniosis cutánea en España. *Medicamenta* 1954; 21: 53-5.
40. Fernández Martínez F. El tratamiento específico de la leishmaniosis. *Gaceta Méd Cat* 1917; 51: 5-9.
41. Fullat Aragonés. El botón de Oriente en el Priorato y Campo de Tarragona. *Rev Méd de Barcelona* 1927; 8: 487-9.
42. Casanovas M. La evolución de las ideas en el tratamiento del botón de Oriente y los métodos modernos de infiltración local. *Farmacología y Terapéutica* 1944; 5: 113-8.
43. Vilanova Montiu X. Fundamentos, técnica y resultados obtenidos en el tratamiento intralesional del botón de Oriente con un nuevo preparado de antimonio a alta concentración. *Rev Clín Esp* 1943; 8: 21-8.
44. Noguer Moré S. Leishmaniosis cutáneo-mucosa de la nariz simulando el lupus eritematoide. *Actas Dermo-sifiliográficas* 1944; 35: 374-80.
45. Vilanova X. Utilidad de los tratamientos de orden general en determinadas formas de leishmaniosis cutánea mediterránea. *Actas Dermo-sifiliográficas* 1942; 33: 526-7.
46. Luengo Arroyo E, Nájera Angulo L, Lozano Morales A. Problema sanitario de la leishmaniosis visceral mediterránea en España. *Rev San Hig Púb* 1947; 21: 301-31.
47. Pittaluga G. Étude épidémiologique sur la "leishmaniose viscérale" en Espagne. Rapport présenté a l'Organisation d'Hygiène des Nations (8 oct. 1925). Ginebra: 28 p.
48. Lozano Morales A. Consideraciones epidemiológicas y comentarios en torno al diagnóstico y a la terapéutica de la leishmaniosis visceral mediterránea. *Rev San Hig Púb* 1955; 29: 513-6.
49. Cambroner Galache M, Martínez Cortés F, Bódalo Herrero A, Courel Grijalba A, Casado Flores J, Casquero Junquera J. Kala-azar en la infancia. Revisión de 20 años. *An Esp Pediat* 1983; 18: 28-32.
50. García del Diestro J. Algunas consideraciones prácticas sobre el kala-azar infantil. *Rev Clín Madrid* 1912-13; 8: 258-64, 302-8, 341-9, 423-30, 454-60 y 9: 59-75.
51. Ortega Corrochano D. El tratamiento de la leishmaniosis: Cien casos de leishmaniosis visceral (kala-azar), estudio clínico y terapéutico. *Med Países Cálidos* 1928; 1: 507-14.
52. Guasch J. Paludismo, Kala-azar y Fiebre recurrente. Barcelona: Miguel Servet, 1943.
53. Nájera Angulo L. Contribution a l'étude épidémiologique de la leishmaniose viscérale en Espagne. I Congr Int Hyg Méditer 1933; 1: 337-46.
54. Fernández Pellicer E, Moragas Gracia R. Assaig de repartició topogràfica de kala-azar infantil en el pla de Barcelona. *Med Cat* 1936; 6: 139-145.
55. Mariscal Sistiaga F, Domínguez Moreno B, Lenguas Portero J, Martínez Forde JM, Galván Guijo B. Kala-azar en el hospital de enfermedades infecciosas. Revisión de 104 casos. *Rev Clín Esp* 1980; 159: 47-50.
56. Sanchís Bayarri V. Contribución al diagnóstico parasitológico de las "leishmaniosis". *R Acad Med Valencia*, 1950.
57. Comín J. La difícil interpretación de algunos hechos clínicos epidemiológicos de la

- leishmaniosis visceral. Rev Esp Pediat 1947; 3: 338-47.
58. Andreu Urrea J, Regli E, Andreu Urrea F. La médula ósea en el kala-azar del adulto. Rev Clín Esp 1940; 1: 25-8.
  59. Ayala Urtado F. Notas sobre leishmaniosis visceral mediterránea. Rev San Hig Púb 1947; 21: 832-8.
  60. Pumarola Busquets A. Los métodos de cultivo en el diagnóstico de la leishmaniosis visceral mediterránea. Med Clín 1948; 11: 110-4.
  61. Gil Collado J. Phlébotomes et leishmanioses en Espagne. In: Ecologie des Leishmanioses. Colloques Int CNRS (Montpellier) 1977; 239: 177-190.
  62. Gimeno de Sande A. Campaña profiláctica con gammahexano contra la fiebre recurrente hispanoafriicana. Rev San Hig Púb 1956; 30: 102-17.
  63. Aparicio Garrido J. El diagnóstico inmunológico de las leishmaniosis. Rev Diagnóstico Biológico 1968: 4-5.
  64. Rallo A. Algo sobre kala-azar infantil en Castellón y su provincia. Crónica Méd 1933; 37: 937-42.
  65. Pittaluga G, García del Diestro J, Vilá M. Estudios sobre el "kala-azar infantil" y la *Leishmania infantum* en España. Bol Inst Nac Hig Alfonso XIII 19;2; 8: 199-227.
  66. Fernández Martínez F. Nuevos datos sobre el kala-azar infantum. Rev Iberoamer Cien Méd 1913; 30: 308-22.
  67. Camacho Alejandro F. El kala-azar infantil. La epidemia en el litoral de la provincia de Granada. Progresos de la Clínica 1915; 6: 129-63.
  68. Comín J. El kala-azar infantil en el Reino de Valencia. Crónica Méd 1928; 32: 67-71, 128-33, 223-34, 330-40.
  69. Comín J, Herrero P, Sancho Pasquau V. El problema del kala-azar infantil en el Levante español. Acta Pediat Esp 1947; 5: 379-407.
  70. Boix Barrios J. Kala-azar infantil. Madrid: Morata 1943. 112 p.
  71. Martínez García P. El kala-azar en el lactante. Acta Pediat Esp 1956; 13: 924-8.
  72. Herrero Rubio P. Aportaciones al estudio del kala-azar infantil. Med Países Cálidos 1935; 8: 338-44.
  73. Martínez García P. Consideraciones sobre el diagnóstico clínico del kala-azar infantil. Rev Méd Barcelona 1927; 8: 172-181.
  74. Sanchís Bayarri V. Datos de laboratorio aplicables al diagnóstico del kala-azar. Medicamenta 1949; 7: 219-26.
  75. Repiso R, Ortega L, López Morales J, Peis J, Moreno Martín J. Kala-azar. Presentación de siete nuevos casos. Archivos Pediat 1977; 28: 221-30.
  76. Castillo Hernández JA, Sánchez Acedo C, Gutiérrez Galindo JF, García Pérez A, Cortés Cebrian A. Estudio de cepas de *Leishmania donovani* y *Leishmania tropica* en diferentes medios de cultivo. Rev Ibér Parasitol 1983; 43: 249-257.
  77. Sanchís Bayarri V. Algunos aspectos sobre el serodiagnóstico del kala-azar y variaciones de su fórmula leucocitaria. Acta Pediat Esp 1956; 13: 966-76.
  78. Covalada J, Vives J, Soler Durall C. Leishmaniosis canina en Barcelona (Nota previa). Rev San Hig Púb 1951; 25: 708-12.
  79. Castillo Hernández JA, Sánchez Acedo C, Gutiérrez Galindo J, Lucientes Curdi J, Estrada Peña A, Galmes Femenías M. Evaluación de diversas pruebas en el diagnóstico de la leishmaniasis canina. IV Con Nac Parasitol. Tenerife: IV Congr. Nac. Parasitol, 1985: 163.