

LEISHMANIOSIS TEGUMENTARIA AMERICANA: EFECTIVIDAD DEL ANTIMONIATO DE MEGLUMINA EN SERIES TERAPÉUTICAS DE 10 DÍAS

Pedro Navarro¹, Sylvia Silva², Saúl Quijada³, Oriana Ramírez³, María Rodríguez³, Virginia Coraspe⁴, Eliel Andrade⁵, Olinda Delgado⁴, María Antonia de la Parte⁶

RESUMEN: La leishmaniosis tegumentaria americana es un problema de salud en el medio rural venezolano. La Cátedra de Medicina Tropical (UCV) y el Hospital Universitario de Caracas reciben pacientes con diagnóstico presuntivo, se realiza el diagnóstico de certeza y son tratados ambulatoria u hospitalariamente con antimonio de meglumina en series terapéuticas de 10 días, a dosis de 3 000 mg/día a 4 500 mg/día. Se evalúan los resultados de 221 pacientes, la mayoría adultos masculinos, con úlcera única en miembros inferiores, procedentes del medio rural del Estado Miranda. Predominó la variedad cutánea localizada, seguida de la cutáneo mucosa con 4 pacientes y cutáneo difusa con 3. Hubo cicatrización de las úlceras y desaparición de los nódulos cutáneos, excepto en 1 paciente (0,3 %) que requirió anfotericina B por falla terapéutica. En el estudio participan estudiantes del curso regular de la cátedra, integrantes del programa: docencia en medicina tropical basada en publicaciones periódicas.

Palabras clave: Leishmaniosis, Antimoniales pentavalentes, Leishmaniosis tegumentaria americana, Leishmaniasis cutáneo mucosa americana.

ABSTRACT: American tegumentary leishmaniasis (ATL) is a health problem in the rural areas of Venezuela. Patients are referred to the Tropical Medicine Department (UCV) and to the University Hospital of Caracas with presumptive diagnosis of the disease, are studied to confirm the diagnosis and treated with antimoniate of meglumine in 10 days course at dose of 3 000 mg./day to 4 500 mg./day according to complications as outpatients or hospitalized. We report the results of 221 patients treated, mostly male adults from the rural area of the Miranda state with a sole ulcer in the limbs. Among the clinical presentation the cutaneous-localized form was predominating, followed by the localized muco-cutaneous with 4 and cutaneous-diffuse variety with 3. They responded with healing of the ulcers and disappearance of skin nodules, except one (0.3 %) who required anfotericine B due to lack of response to meglumine therapy. In this investigation there was the participation of students from the Tropical Medicine course: learning based on periodic publications with students.

Key words: Leishmaniosis, Pentavalent antimonials, American tegumentary leishmaniosis, Muco-cutaneous leishmaniosis

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis tegumentaria americana (LTA), en sus tres variedades clínicas: leishmaniasis cutáneo-localizada, leishmaniasis cutáneo-mucosa y leishmaniasis cutáneo-difusa, continúa siendo

un problema relevante de salud en el medio rural venezolano^(1,2), así como un riesgo en viajeros que, por motivos recreacionales, familiares o laborales, acuden a esas áreas endémicas^(3,4). Afecta adultos y niños y

Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina (Escuela "Luis Razetti"). Cátedras de Medicina Tropical y de Parasitología. Instituto de Medicina Tropical.

¹ Profesor asociado de la Cátedra de Medicina Tropical. Facultad de Medicina. Escuela "Luis Razetti".

² Licenciada en Biología. Sección de Inmunoparasitología. Instituto de Medicina Tropical. UCV

³ Estudiante de 4º año de medicina. Cátedra Medicina Tropical. Facultad de Medicina. Escuela "Luis Razetti" UCV

⁴ Virginia Coraspe. Licenciada en Bioanálisis. Cátedra de Parasitología. Facultad de Medicina Escuela "Luis Razetti" UCV

⁵ Profesor agregado. Cátedra de Microbiología. Facultad de Medicina "Escuela "JM Vargas" UCV

⁴ Olinda Delgado. Profesora titular. Cátedra de Parasitología. Facultad de Medicina Escuela "Luis Razetti" UCV.

⁶ María A. de la Parte. Profesora asociada. Cátedra de Microbiología, Facultad de Medicina Escuela de Enfermería. UCV.

Recibido: 20-02-08. Aceptado: 30-06-09.

se observa predilección por el sexo masculino, lo cual podría relacionarse con las actividades ocupacionales de los hombres ^(1,5,6).

Desde el reconocimiento del antíglico de sodio (Pentosan[®]) en 1947, como medicamento clínicamente efectivo en la parasitosis, y posteriormente del antimonio de meglumina (Glucantime[®]), estos dos antimonios pentavalentes han sido la terapia de elección en leishmaniasis ⁽⁷⁾. Sin embargo, en atención a las diferencias regionales que presenta la enfermedad, susceptibilidades de las especies del parásito (los complejos *mexicana* y *braziliensis* que no responden de la misma manera) y por las variables de las reacciones inmunológicas de los huéspedes; no existen consensos en los grupos médicos que abordan la enfermedad ^(1,8). En la Cátedra de Medicina Tropical y en el Instituto de Medicina Tropical “Félix Pifano” de la Universidad Central de Venezuela se han empleado durante más de 55 años, las series terapéuticas de antimonio de meglumina por diez días, con resultados satisfactorios ^(2,6,9).

El artículo tiene como propósito: narrar, evaluar, y analizar la evolución de pacientes con LTA tratados con series terapéuticas de meglumina y seguir describiendo la experiencia en investigación clínica con estudiantes del curso de pregrado de Medicina Tropical, razón fundamental del programa que se efectúa en la cátedra: Docencia en Medicina Tropical basada en publicaciones periódicas con estudiantes ^(4,10). Saúl Quijada, Oriana Ramírez y María Rodríguez son estudiantes de cuarto año de la carrera de medicina (Escuela “Luis Razetti”).

La leishmaniosis tegumentaria americana (LTA) o leishmaniosis cutáneo-mucosa como también se le conoce, en sus tres variedades clínicas: leishmaniasis cutánea localizada, leishmaniasis cutáneo-mucosa y leishmaniasis cutáneo-difusa, continúan siendo un problema relevante de salud en el medio rural venezolano ^(1,2), así como también para los viajeros quienes por motivos recreacionales, familiares o laborales, acuden a las áreas endémicas y adquieren la enfermedad ^(3,4). La LTA afecta a adultos y niños y se observa predilección por el género masculino ^(1,5,6).

MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo abierto no comparativo, iniciado en enero de 2003, en el que se incluyeron pacientes referidos a la Consulta de Endemias Rurales de Medicina Tropical y a los servicios de Pediatría

Médica Infecciosa y de Enfermedades Infecciosas del Adulto del Hospital Universitario de Caracas con diagnóstico presuntivo de leishmaniosis tegumentaria –manifestaciones clínicas de la enfermedad y antecedentes epidemiológicos de procedencia endémica de la parasitosis– ^(3,9). El diagnóstico de certeza se efectuó mediante la determinación en suero sanguíneo por inmunofluorescencia de anticuerpos antileishmaniasis, la prueba de leishmanina y un frotis por aposición de un segmento de lesión de piel, coloreado con Giemsa para la búsqueda de amastigotes del parásito ^(1,5,13). A los pacientes incluidos en el estudio se les determinó los niveles de urea, creatinina y glicemia, además de exámenes de orina y heces en fresco. A los pacientes mayores de 40 años o con antecedentes cardiovasculares se les solicitó electrocardiograma (EKG) y evaluación cardiovascular. Las aminotransferasas y la hematología se repitieron durante y después del tratamiento.

A los pacientes adultos con úlceras típicas, se les administró 3 000 mg (2 ampollas) de meglumina intramuscular diarios por 10 días y a los pacientes adultos con lesiones complicadas, incluyendo en este grupo: úlceras en miembros inferiores de gran tamaño y sangrantes, diabéticos, recaídas por inmunoterapia antileishmánica ⁽¹⁴⁾, y con leishmaniasis mucosa o difusa, se les administró 4 500 mg (3 ampollas) diarias y a los niños 70 mg/kg/día durante 10 días. Todos los pacientes guardaron reposo durante 10 días y la repetición de una segunda serie del medicamento fue administrada por igual duración. El criterio de curación fue la cicatrización de las lesiones a los 30 días del inicio de la quimioterapia, y si las lesiones persistían, se repetía una tercera serie. Los pacientes que presentaron infecciones piógenas concomitantes en las úlceras, recibieron 500 mg de cefadroxilo, dos veces al día, durante cinco días, previo a la toma de frotis por aposición y antes del inicio de la quimioterapia.

La mayoría de los pacientes recibió el tratamiento específico de manera ambulatoria con supervisión semanal. Los niños y adultos con LTA complicada fueron hospitalizados en el Hospital Universitario de Caracas.

RESULTADOS

Concluyeron el tratamiento con meglumina 221 pacientes: 58 % del género masculino, 95 % adultos y 73 % procedentes del Estado Miranda (poblaciones de Birongo, Araitha, Caucagua, Ocumare del Tuy, Fila de Mariches, entre otros). Tabla 1.

Tabla 1
Leishmaniasis tegumentaria americana en 221
pacientes. Variables demográficas. Universidad
Central de Venezuela. Medicina Tropical 2003-2007

Variables demográficas y variables clínicas	Pacientes	
	Nº	%
Género masculino	129	58,37
Género femenino	92	41,63
Adultos	211	95,48
Niños	10	4,52
Estado Miranda	162	73,32
Estado Vargas	26	11,76
Estado Aragua	17	7,69
Otras entidades geográficas*	16	7,23

*Táchira, Sucre, Yaracuy, Lara, Colombia, EE.UU.

Las lesiones ulcerosas se presentaron en el 98 %, siendo la leishmaniasis cutánea localizada la variedad clínica predominante, en relación con la leishmaniasis cutáneo-mucosa en 1,8 % y cutáneo-difusa 1,4 %. Las lesiones en miembros inferiores se presentaron en el 57 % y la úlcera única en el 59 %. Tabla 2.

Meglumina a las dosis de 3 000 mg diarios fue administrada en el 81 % de los casos. El 7 % que tenía úlceras infectadas secundariamente (secreciones purulentas con gran inflamación) mejoraron con cefadroxilo antes del inicio de la quimioterapia. Los atendidos por recaídas y que habían recibido inmunoterapia antileishmánica (recomendada por el Instituto de Biomedicina de la Universidad Central

Tabla 2
Leishmaniasis tegumentaria americana en 221
pacientes. Descripciones clínicas. Universidad Central
de Venezuela. Medicina Tropical 2003-2007

Descripciones clínicas	Paciente	
	Nº	%
Lesiones ulcerosas	216	97,74
Lesiones nodulares	5	2,26
Leishmaniasis cutáneo-localizada	214	98,83
Leishmaniasis cutáneo-mucosa	4	1,81
Leishmaniasis cutáneo-difusa	3	1,36
Lesiones en miembros inferiores	125	56,53
Lesiones en miembros superiores	84	38,02
Lesiones en cara, cuello, espalda, abdomen y genitales	12	5,42
Una sola úlcera	136	61,33
Dos o más lesiones cutáneas	85	38,67

de Venezuela) en sus áreas endémicas, respondieron adecuadamente a las series de meglumina, excepto un paciente de 31 años, procedente de Biringo, con leishmaniasis cutáneo difusa quien recibió tres series de antimonio con mejoría pero sin cicatrización completa de sus lesiones localizadas en la espalda, ameritó hospitalización y el uso de anfotericina B, la cual resolvió la contingencia presentada. El paciente egresó con cicatrización completa y actualmente se encuentra asintomático. El caso representó una falla terapéutica con meglumina 1/221 (0,5 %). Tabla 3.

Los efectos adversos atribuibles al medicamento fueron la elevación moderada de las aminotransferasas séricas, cilindruuria, proteinuria (+ o ++) entre los más frecuentes. Tabla 4. Estos fueron transitorios, se

Tabla 3
Leishmaniasis tegumentaria americana en 221
pacientes con tratamiento médico. Universidad Central
de Venezuela. Cátedra de Medicina Tropical 2003 –
2007

Medicación empleada	Paciente	
	Nº	%
3 000 mg meglumina	180	81,44
4 500 mg de meglumina	31	14,02
70 mg/kg/día meglumina (niños)	10	4,52
1 000 mg de cefadroxilo/día	16	7,23
Inmunoterapia antileishmánica	14	6,83
Anfotericina B 1 mg/kg/día	1	0,45

Tabla 4
Leishmaniasis tegumentaria americana: Efectos
adversos en 221 pacientes tratados con antimonio
de meglumina. Universidad Central de Venezuela.
Medicina Tropical 2003 - 2007

Efectos Adversos	Pacientes	
	Nº	%
Elevación de aminotransferasas séricas	19	8,59
Proteinuria leve (+ o ++)	13	8,59
Cilindruria	7	3,16
Creatinina elevada	3	1,36
Artralgias	3	1,36
Taquicardia	2	0,90
Hematuria	1	0,45
Astenia	1	0,45
Neutropenia	1	0,45
Herpes zóster	1	0,45
Invasión ascariiana	1	0,45

presentaron generalmente durante el sexto y noveno día después de la primera serie y no ameritaron el retiro de los pacientes del estudio. Los efectos secundarios se resolvieron disminuyendo, suspendiendo y retardando las dosis de antimonio. Los pacientes diabéticos ameritaron tres series de quimioterapia.

DISCUSIÓN

Las variables demográficas observadas en los pacientes con LTA reafirman el predominio descrito de hombres sobre mujeres y niños, quienes también fueron vulnerables pero representaron una proporción menor de afectados. La procedencia de los pacientes del medio rural, particularmente de zonas agrícolas del Estado Miranda, tiene una relación directa con las actividades ocupacionales. La leishmaniosis cutáneo-mucosa americana, como también se denomina la enfermedad, es un problema de salud en áreas rurales y selváticas de Centro y Sur América ^(1,15). Agricultores, madereros, guarda-parques, obreros de carretera, personal militar y viajeros ocasionales tienen un riesgo aumentado para contraer la infección, debido a que la misma es una zoonosis y el contacto estrecho entre reservorios, vectores y susceptibles facilita su adquisición ⁽¹⁶⁾.

En las manifestaciones clínicas que presentaban los pacientes como evidencia de enfermedad, la mayoría tenía una sola úlcera localizada, predominantemente en los miembros inferiores. Las variedades cutáneo-mucosa y cutáneo-difusa se presentaron en un número muy limitado de pacientes. Estas manifestaciones clínicas son muy similares a las observadas por la cátedra en su devenir histórico ^(4,6,9,17). La cátedra fue fundada en 1926 ⁽¹⁸⁾. Esta experiencia también es similar a otras publicadas en el país ^(19,20) y en el continente americano ^(21,22).

Lo relevante en los resultados fueron los pacientes con recaídas y que habían recibido inmunoterapia. El paciente con leishmaniosis cutáneo-difusa también la había recibido. Los otros dos pacientes con leishmaniosis cutáneo-difusa eran diabéticos. Los tres con esta variedad fueron anérgicos a la leishmanina y tenían lesiones nodulares y ulceradas al mismo tiempo, y también respuestas fuertemente positivas a los anticuerpos fluorescentes indirectos para leishmania. Estos pacientes respondieron adecuadamente a la terapia antimonial, excepto un paciente proveniente de Birongo con la variedad cutáneo-difusa, que lo hizo a la anfotericina B. Los pacientes con leishmaniosis cutáneo-

mucosa respondieron al tratamiento con meglumina.

Se demostró la eficacia terapéutica del antibiótico betalactámico cefadroxilo en los pacientes con úlceras e infecciones piógenas concomitantes, previo a la toma del frotis de piel y al uso de la quimioterapia; estos pacientes cicatrizaban más rápidamente que cuando no se empleaba el antibiótico. De allí deriva la recomendación: tratar a estos pacientes, previamente, con antimicrobianos antiestafilocócicos.

La respuesta a la observación del porqué las recaídas o retardos en la cicatrización en los pacientes que habían recibido inmunoterapia, escapa al propósito del estudio; las interrogantes deben ser dirigidas al Instituto de Biomedicina de la Universidad Central de Venezuela, propiciadores de esta alternativa terapéutica, pues parecieran no ser las mismas explicaciones de la leishmaniosis cutáneo-difusa. En la patogenia de ésta se postula la existencia de un defecto inmunológico del huésped, similar al observado en la lepra lepromatosa ⁽²³⁾.

Las dosis terapéuticas de antimonio fueron menores en relación a estudios anteriores. En las publicaciones anteriores de niños con la enfermedad se administraron 100 mg/kg/día/10 días ^(4,6,17). Se disminuyó la dosis pediátrica a 70 mg/kg/día por indicación del laboratorio farmacéutico fabricante del medicamento (AVENTIS-PHARMA) que recomienda dosis entre 60 y 70 mg/kg/día ⁽²⁴⁾. La experiencia del equipo de trabajo con pacientes adultos era limitada, pues estos se ingresaban al Servicio de Infectología del Hospital Universitario de Caracas, pero la demanda actual de camas en el hospital desborda su capacidad instalada y el número de pacientes aumenta concomitantemente. Además, a finales de la década del 90 del siglo pasado y principios de éste, se presentó una crisis con el suministro del medicamento, escasez y costo elevado. Se decidió administrar la quimioterapia de manera ambulatoria y que los pacientes costearan su financiamiento, así los adultos con úlceras consideradas típicas se trataron bajo supervisión semanal ambulatoria, con 3 000 mg de meglumina diarios y los considerados complicados, con 4 500 mg en régimen de hospitalización. Los pacientes evolucionaron satisfactoriamente. Afortunadamente desde hace tres años se ha venido solucionando la crisis del medicamento y nuevamente el Ministerio de Salud está enviándolo al Instituto de Medicina Tropical y al Hospital Universitario de Caracas.

De la experiencia con los pacientes se sugiere que aquellos con lesiones leishmánicas típicas sean atendidos ambulatoriamente y tratados con 3 000 mg

de meglumina diarios. Los que presenten leishmaniosis tegumentaria complicada, es decir, con úlceras de gran tamaño y sangrantes localizadas en miembros inferiores, los diabéticos, mayores de 60 años o con riesgo cardiovascular, con leishmaniasis cutáneo-mucosa, niños menores de 12 años, con infección por VIH/SIDA, los que tengan recaídas por la administración de inmunoterapia y con leishmaniasis visceral - deben ser hospitalizados ⁽²⁵⁾.

Como a los nueve pacientes que no cicatrizaron a los treinta días de la quimioterapia se les suministró una tercera serie con resultados satisfactorios, se seguirá empleando y recomendando esta indicación, en esta situación.

Atención especial merecieron los pacientes diabéticos ya que, por los problemas intrínsecos de su enfermedad, el proceso de cicatrización fue muy prolongado, recomendamos su hospitalización y mantener la prudencia y la paciencia necesarias para su recuperación.

Berman, Cox.Feg, Marsen, Jerónimo y Herwaldt entre otros, en revisiones de la casuística de pacientes y de la literatura médica internacional, han señalado que el tiempo requerido para la curación espontánea de la leishmaniosis cutáneo-mucosa del Nuevo Mundo, es variable, pudiendo ocurrir de meses a años después del inicio de la enfermedad ^(8,26-29). En la cátedra no se comparte ese criterio, debido al sufrimiento humano que desencadena la enfermedad y la posibilidad de recaídas y de su nueva aparición años después, de la variedad cutáneo-mucosa, debido a que en Venezuela las especies del complejo *braziliensis* causan la infección y son responsabilizadas de estas complicaciones ^(2,8,30,31).

Aunque pareciera que las dosis administradas son elevadas, la experiencia de la cátedra ha sido satisfactoria por casi seis décadas ^(2,9). Según Belfort, docente de la Universidad Central de Venezuela y con dilatada trayectoria en el tratamiento de la enfermedad, "con dosis menores las cicatrizaciones son muy prolongadas y es aún mayor la posibilidad de recaídas" ^(2,6,9). Hómez en la Universidad del Zulia obtuvo conclusiones similares ⁽³¹⁾.

Se *concluye* que hoy como ayer, tal como ha sido demostrado desde los inicios del empleo del antimonio de meglumina ^(26,31), continúa siendo el quimioterápico de elección en leishmaniasis ⁽¹⁾.

Se resaltan las manifestaciones de agradecimiento de los pacientes curados, quienes continuamente regresan a dar las gracias y a traer nuevos enfermos para que se les resuelva, de la misma manera que a ellos, sus problemas

de leishmaniosis. Son ellos mismos quienes mantienen el flujo semanal de pacientes con la enfermedad en la consulta de endemias rurales en la cátedra de medicina tropical.

El artículo es la continuación de las publicaciones con la experiencia acumulada de la enfermedad; está pendiente todavía la discusión de los casos considerados relevantes.

REFERENCIAS

1. Reyes Romero H, Navarro Rojas P, Ruiz Montufar H, Semidey Chavez B. Leishmaniasis tegumentaria americana. Informe Médico. 2006;8:339-350.
2. Belfort E, Botto C. Leishmaniasis tegumentaria americana. Universidad Central de Venezuela. Fac Med (Escuela Luis Razetti). Cátedra de Medicina Tropical. Tomo II. p. 39-54.
3. Herwaldt BL, Stokes SL, Juranek DD. American cutaneous leishmaniasis in U.S. travellers. Ann Intern Med. 1993;118:779-783.
4. Navarro P, Reyes H, Jakubowicz S, Martín A, Garrido E. Enfermedades tropicales en los niños: una evaluación hospitalaria. Antibióticos e Infección. 2000;8:117-121.
5. Reyes H, Navarro P. Leishmaniasis cutánea. En: Reyes H, Navarro P, et al. Manual de infecciones parasitarias. Caracas: Disinlimed C.A; 1988.p.209-217.
6. Navarro P, Martín A, Belfort E, Delgado O, Coraspe V, Garrido E. Vigencia del N-metilglucantime en el tratamiento de leishmaniasis en niños. Bol Venez Infectol. 1996;6:53-55.
7. Berman JD. Chemotherapy for leishmaniasis: Biochemical mechanisms, clinical efficacy, and future strategies. Rev Infect Dis. 1988;10:560-586.
8. Berman JD. Human leishmaniasis: Clinical, diagnosis, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. Clin Infect Dis. 1997;24:684-703.
9. Medina R, Romero J. Estudio sobre la leishmaniasis tegumentaria americana en Venezuela. Dermatol Venez. 1957;1:30-86.
10. Navarro P, Reyes H, Jakowlew A, Safar ML. Enfermedades infecciosas bacterianas en la enseñanza de la Medicina Tropical. Antibióticos e Infección. 2002;10:67-73.
11. Navarro P, Coraspe V, Silva S, Delgado O, Palacio K, Trebesth I, et al. Leishmaniasis tegumentaria americana: tratamiento con antimonio de meglumina en series terapéuticas de 10 días. VII Congreso Venezolano de Infectología. Puerto Ordaz 2006. Bol Venez Infectol. 2006;17:75.
12. Pifano F. Nidos naturales de enfermedades transmisibles al hombre en Medicina Tropical: la enseñanza de la Medicina Tropical en la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. Arch Venez Med Trop Parasitol. 1961;4:126-129.
13. Walton BC, Brooks WH, Arjona J. Serodiagnosis of American Leishmaniasis by indirect fluorescent antibody test. Am J Trop Med. 1972;21:296-299.
14. Convit J, Rondón A, Urlich M, Castellanos PL, Castes M. Immunotherapy versus chemotherapy in localized cutaneous leishmaniasis. Lancet. 1987;i(8530):401-405.
15. Strother M, Calven R, McMullen R. Leishmaniasis. En: Jong E,

- McMullen R, et al. The Travel and Tropical Medicine Manual. 3ª edición. Filadelfia: Saunders; 2003.p.492-497.s
16. Pratt D. A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the New World. Am J Trop Med Hyg. 1989; 41:687-725.
 17. Navarro P, Belfort E, Martín A, García J, Garrido E, Delgado O, et al. Evaluación terapéutica del antimoniato de meglumina en niños con leishmaniasis tegumentaria americana. Arch Venez Puer Pediatr. 2004;67:63-66.
 18. Brunni Celli B. Historia de la Facultad de Medicina de Caracas. Rev Soc Venez Hist Med. 1957;6:326-328.
 19. Albornoz R, Vásquez L, Rosario P. Estudio de un brote epidémico de leishmaniasis tegumentaria americana en el Municipio Choroni (Estado Aragua). Dermatol Venez. 1966;2:660-670.
 20. Villalobos GI, Vargas de Camino N, Flores de Durán T, Díaz Anciani I. Leishmaniasis tegumentaria americana: aspectos clínicos, parasitológicos e inmunológicos en Zipayare (Estado Zulia). Kasmera. 1987;15:147-167.
 21. Llanos Cuesta EA, Cuba CC, Barreto AC, Marsden PP. Clinical characteristics of human *Leishmaniasis braziliensis* infections. Trans R S Trop Med Hyg. 1984;78:845- 846.
 22. Low-A-Chee RM, Rose P, Ridby DS. An outbreak of cutaneous leishmaniasis in Guyana: Epidemiology, clinical and laboratory aspects. Ann Trop Med Parasitol. 1993;47:225-260.
 23. Convit J, Pirardi R, Rondón A. Diffuse cutaneous leishmaniasis: A disease due to immunological defect of the host. Trans R S Trop Med Hyg. 1972;66:603-610.
 24. Spilva de Lettr A, Muktans Spilva I. Glucantime: agentes quimioterápicos derivados del yodo. Guía Spilva de las especialidades farmacéuticas. 27ª edición. Caracas: Global Ediciones S.A; 2003.p.826.
 25. Navarro P, Riera J, Carvajal A, Silva M, Fernández M, Coraspe V, et al. Leishmaniasis: ¿Cuándo hospitalizar?. VII Congreso Venezolano de Infectología. Puerto Ordaz 2006. Bol Venez Infectol. 2006;17:79.
 26. Cox-Feg M. Leishmaniasis. In: History of the human parasitology. Clin Microbiol Rev. 2002;15:605-607.
 27. Marsen P. Pentavalent antimonial: Old drugs for new diseases. Rev Soc Brasil Med Tropical. 1985;18:187-198.
 28. Jeronimo S, De Quiroz Sousa H, Pearson R. Leishmania species: Visceral, cutaneous, mucocutaneous leishmaniasis. En: Mandel G, Bennett, Dolin R, editores. Principles and practice of infectious diseases. 6ª edición. ELSEVIER. Filadelfia: Churchill Livingstone; 2005.p.3145-3156.
 29. Herwaldt BL. Leishmaniasis. Lancet. 1999;354:1191-1199.
 30. Pifano F. Aspectos epidemiológicos de la leishmaniasis tegumentaria en la región neotrópica con especial referencia a Venezuela. Arch Venez Med Trop Hyg. 1960;3:31-61.
 31. Momen H, Salles CA, Grimaldi GJR, Silva AR, Miranda MGR, Cibulski R. Numerical zymotaxonomy of New World Leishmania. III Simposio Venezolano de Leishmaniasis. Lara, Venezuela 1987. Libro de resúmenes pág:1-3.
 32. Homez J. Leishmaniasis tegumentarias: estudio sobre 61 casos, especialmente en el Estado Zulia, Venezuela: Tratamiento con Glucantime. Rev Soc Med – Quirurg del Zulia 1958; edición especial:13-18.

AGRADECIMIENTOS

A todos los estudiantes que durante cuatro años han atendido pacientes en la consulta de endemias rurales. Al Centro de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH) de la Universidad Central de Venezuela por el financiamiento del estudio con el proyecto N° 2002-4.

CORRESPONDENCIA: Dr. Pedro Navarro. Cátedra de Medicina Tropical. Instituto de Medicina Tropical. Universidad Central de Venezuela. Ciudad Universitaria. Los Chaguaramos, Caracas.

Teléfono (0212) 605.36.36

Correo electrónico: delaparte@cantv.net