

Tratamiento de la *Leishmaniasis cutánea* localizada con infiltraciones perilesionales de Glucantime y Lidocaína

Treatment of localized *cutaneous Leishmaniasis* with perilesional infiltrations of Glucantime and Lidocaine

Torres, R.A.¹ y Barroeta, S.²

1. Cátedra de Parasitología. Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia. Unidad de Dermatología y Micología Médica. Hospital Universitario de Maracaibo.

2. Servicio de Dermatología: Hospital Central "Antonio María Pineda" Barquisimeto.

RESUMEN

Con la finalidad de medir la frecuencia de las leishmaniasis en los pacientes que asisten a la consulta de Dermatología del Hospital Central "Antonio María Pineda" de Barquisimeto y de evaluar el efecto terapéutico de la infiltración perilesional de una mezcla con glucantime y lidocaína y con lidocaína sola, en la leishmaniasis cutánea localizada, se estudiaron todos los pacientes con manifestaciones clínicas y antecedentes epidemiológicos sugestivos de la enfermedad, entre febrero de 1994 y agosto de 1996. Se detectaron 112 casos de leishmaniasis, con predominio en varones y en el grupo etario de 2 a 24 años. Hubo respuesta satisfactoria en el 100% de los pacientes tratados con glucantime más lidocaína, en tanto que sólo curó uno (11,1%) de los nueve tratados con lidocaína sola. La respuesta fue independiente de la especie de *Leishmania*. En 65,6% de los casos la curación ocurrió con 3 a 10 infiltraciones y en 34,4% fueron necesarias 11 a 18 dosis. Se sugiere la estandarización del manejo y el registro de las leishmaniasis y se recomienda el tratamiento de las formas localizadas con infiltraciones perilesionales de glucantime más lidocaína.

Palabras claves: Leishmaniasis, tratamiento, glucantime, lidocaína.

ABSTRACT

In order to measure the frequency of leishmaniasis in patients from the dermatology consult of the "Antonio María Pineda" Central Hospital of

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

Barquisimeto and to evaluate the therapeutic effect of perilesional infiltrations of a mixture of glucantime and lidocaine in localized cutaneous leishmaniasis, all patients with clinical manifestations and epidemiological precedents suggestive of the disease between 1994 and 1996 were studied. 112 cases of leishmaniasis were detected, predominating in males and in the 2 through 24 year age group. There was a satisfactory response in 100% of the patients treated with glucantime and lidocaine, whilst solely one of nine (11,1%) treated with lidocaine only cured. The response was independent of the Leishmania species. 65,6% of the patients cured with 3-10 infiltrations and 34,4% required 11-18 doses. Standardization in the conduction and recording of leishmaniasis is suggested and the treatment of localized forms with perilesional infiltrations of glucantime plus lidocaine is recommended.

Keywords: Leishmaniasis, treatment, glucantime, lidocaine.

INTRODUCCIÓN

Las leishmaniasis cutáneas son endémicas en muchas áreas de América tropical y subtropical (al menos en 24 países), donde constituyen un importante problema de salud pública.^{44,45} La enfermedad es básicamente una zoonosis y los humanos son apenas algunos de los hospedadores dentro del ciclo de vida de las diferentes especies de parásitos patógenos para el hombre. El control es difícil debido a la variedad de especies de *Leishmania* y sus diferentes formas de expresión clínica, con el agravante de que a veces pueden estar involucradas, en un mismo paciente, dos o más especies al mismo tiempo.⁴⁵

La enfermedad es relativamente frecuente y prácticamente ocurre en todos los estados de Venezuela. No se conoce su verdadera prevalencia, debido a múltiples factores, tales como: deficiente recolección de datos, subregistro de pacientes, falta de una racional campaña que permita un mejor conocimiento y control del problema, la falta de confirmación parasitológica de muchos de los casos, además del ya mencionado polimorfismo de la enfermedad, que dificulta el reconocimiento de las formas incipientes y de los casos con manifestaciones no clásicas. No obstante, entre 1955 y 1991, el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social registra 39.645 casos, con un promedio de 2.065 casos por año. La

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

prevalencia ha sido estimada en 12,3 casos por cien mil habitantes y las frecuencias más altas corresponden a los estados Lara, Trujillo, Mérida, Táchira, Sucre, Anzoátegui, Cojedes, Miranda y Yaracuy.⁹

Múltiples esquemas terapéuticos han sido utilizados en las diferentes localidades contra las diversas formas clínicas de leishmaniasis. La mayoría de las investigaciones coinciden en considerar a los antimoniales pentavalentes como las drogas más efectivas^{13, 14, 15, 16, 18, 22, 33, 41, 62, 66, 74, 75, 81, 92, 95, 96, 98}. Además de los antimoniales, se han utilizado otros medicamentos sistémicos, tales como: anfotericina B,^{10,11,64,82} licochalcone A,²⁴ miconazol,⁷¹ isoniazida,⁷³ dapsona,³² rifampicina,^{34,72,73} plantas medicinales,³⁸ trimetoprim sulfametoxazol,⁵⁴ e interferón gamma.⁴

También se han experimentado varias formas de tratamiento local, a saber: curetaje,²² rayos láser,⁷⁸ criocirugía,^{35,60} termoterapia,⁶⁸ cirugía²² e infiltraciones intralesionales o perilesionales de: antimonios pentavalentes,^{35,37,63,87,91,92,95,98,102} aminosidina,^{5,12,21,36,69,83,90,94} anfotericina B,³⁹ emetina,²⁵ clotrimazol,⁵⁹ miconazol,⁶⁰ lidocaína,^{98,102} solución hipertónica de cloruro de sodio⁸⁹ e interferón gamma⁴⁷. Una interesante medida es la terapia inmunológica en sus diferentes esquemas: inoculación de formas promastigotas de *Leishmania* muertas por diferentes medios, antígenos purificados de amastigotas, BCG, interferón gamma, interleuquina-2 y otros inmunomoduladores inespecíficos.^{26, 27, 30, 45, 70}

La terapia clásica de la leishmaniasis presenta tres dificultades fundamentales: 1. Escasez y alto costo de las drogas. 2. Elevada toxicidad. 3. Grandes diferencias en la respuesta individual, dependiendo de la especie de parásito involucrada y sobre todo del estado inmunológico del hospedador.⁴⁴ Se hace por tanto necesario el estudio de opciones terapéuticas de más práctica aplicación en las áreas endémicas, donde generalmente los pacientes son muy pobres y las instituciones que prestan servicios de salud cuentan con escasos recursos.

En vista de las dificultades mencionadas y de los buenos resultados reportados por muchos de los autores mencionados en estudios preliminares, se practica el presente trabajo con los siguientes objetivos:

- Estimar la frecuencia de las leishmaniasis en los pacientes que asisten al Servicio de Dermatología del Hospital Central "Antonio María Pineda" de

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

Barquisimeto.

- Describir algunas características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad en el estado Lara.
- Evaluar el efecto terapéutico de la infiltración perilesional de una mezcla de glucantime y lidocaína en la leishmaniasis cutánea localizada.
- Comparar la efectividad de la mezcla propuesta con la de la lidocaína sola.
- Correlacionar el efecto de los esquemas terapéuticos con las especies de *Leishmania* involucradas en las infecciones.
- Estudiar los efectos colaterales de la medicación aplicada.

MARCO TEÓRICO

Las leishmaniasis son un grupo de afecciones producidas por protozoarios del género *Leishmania* y transmitidas en América por la picadura de insectos dípteros del género *Lutzomyia*.

Los parásitos del género *Leishmania* se presentan bajo dos formas evolutivas: amastigotas en los tejidos de los hospedadores vertebrados y promastigotas en el intestino del insecto transmisor, representando estas últimas las formas infectantes.

El género *Leishmania* comprende dos grandes subgéneros: *Viannia* y *Leishmania*, y las especies productoras de leishmaniasis en Venezuela son las siguientes:

1. Subgénero *Viannia*

1 .A. Complejo *Leishmania braziliensis*

- a) *Leishmania braziliensis*
- b) *Leishmania guyanensis*
- c) *Leishmania panamensis*

2. Subgénero *Leishmania*

2. A. Complejo *Leishmania mexicana*

- a) *Leishmania mexicana*

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

b) *Leishmania amazonensis*

c) *Leishmania venezuelensis*

2.B Complejo *Leishmania donovani*

a) *Leishmania chagasi*

Desde el punto de vista clínico, las leishmaniasis se dividen en:

1. Leishmaniasis cutánea localizada (LCL).
2. Leishmaniasis cutáneo-mucosa (LCM).
3. Leishmaniasis cutánea difusa (LCD).
4. Leishmaniasis visceral (LV).

La evolución de la infección leishmánica depende de una compleja interacción entre el parásito, el hospedador, el ambiente e, inclusive, la especie del insecto transmisor. [8,42,45,74](#)

El mecanismo natural de defensa del organismo se ha pretendido explicar mediante la activación local de los macrófagos para iniciar la destrucción del parásito; esta activación es mediada por linfocitos TCD4 (TH1), los cuales producen sustancias ayudadoras, tales como interferón gamma, interleuquina 2, factor estimulador de formación de colonias de neutrófilos y macrófagos y factor de necrosis tumoral; a lo que se une la cooperación prestada por otras células como los linfocitos TCD8 (citotóxicos), CD3 y las células NK (Natural Killer). La respuesta no favorable depende de otro "subset" de linfocitos TCD4, los linfocitos CD4 TH2, los cuales producen sustancias supresoras (interleuquinas 4, 5, 6 y 10), las cuales además producen una activación policlonal de linfocitos B, con la consiguiente producción de anticuerpos (gamma globulinas). De tal forma que, en la evolución de la enfermedad, tiene vital importancia la relación TH1/TH2. (Figura N° 1).



Las infecciones por *Leishmania* inducen tanto inmunidad humoral como celular;

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

no obstante, la respuesta humoral tiene poca participación protectora, la cual depende fundamentalmente de la respuesta celular.

El curso de la leishmaniasis es complejo e impredecible, ya que la misma especie de parásito puede producir diferentes formas clínicas, dependiendo de las interacciones parásito-hospedador, las cuales están genéticamente predeterminadas por genes específicos localizados en determinados cromosomas, muchos de ellos expresados en el complejo mayor de histocompatibilidad. (Cuadro N° 1).³



En leishmaniasis cutánea localizada hay adecuada respuesta inmune tanto humoral como celular. Esta forma clínica generalmente responde bien a la terapéutica y algunas veces es autorresolutiva (mejora espontáneamente).

En leishmaniasis cutáneo-mucosa, la respuesta celular es exagerada; a pesar de la escasa cantidad de parásitos en las lesiones, las mismas son mutilantes, debido a fenómenos de autoagresión, que ocurren cuando se producen autoanticuerpos que actúan contra los tejidos mucosos, los cuales son reconocidos como extraños por compartir determinantes antigénicos con la superficie del parásito.⁶¹ En leishmaniasis cutánea difusa la infección está relacionada con bloqueo específico de la respuesta celular; esta supresión es temporal, ya que al mejorar el cuadro, generalmente con la terapéutica adecuada, la misma desaparece. En contraste, hay una marcada respuesta humoral debido a una activación policlonal de linfocitos B y se produce un aumento importante de los títulos de anticuerpos. En estas formas anérgicas, la producción de interferón gamma y de interleuquina 2 está disminuida, situación que se agrava por la presencia en la circulación de receptores solubles para interleuquina 2. ^{3,23,28,61}

Tomando en cuenta la expresión clínica, la respuesta inmune y los aspectos anatomopatológicos, Convit y colaboradores²⁹ y Rondón y Convit,⁸⁰ al sostener que las leishmaniasis pueden presentarse como un gran espectro de lesiones, hacen un paralelismo con la enfermedad de Hansen, y dividen la leishmaniasis cutánea de la siguiente manera:

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

A. Polo benigno, representado por la leishmaniasis cutánea localizada, en la cual hay buena respuesta humoral y celular e histopatológicamente, un granuloma epiteloide.

B. Polo maligno, (leishmaniasis cutánea difusa), con nula respuesta celular, exagerada respuesta humoral y un granuloma macrofágico a la histopatología.

C. Formas intermedias (leishmaniasis cutáneo-mucosa), en las cuales la respuesta inmune es variable y se observa histopatológicamente una combinación de granulomas histiocitoide y epiteloide.

Para otros autores, ese paralelismo no es tan exacto y proponen una forma diferente de enfocar algunos elementos del espectro. Así, Grimaldi y colaboradores,⁴³ y más tarde Azulay y Azulay,⁶ opinan que las leishmaniasis pueden presentarse como un gran espectro de lesiones que van desde formas benignas autorresolutivas hasta formas anérgicas o hiperalérgicas:

1. *Leishmaniasis autorresolutivas*: comprenden las formas más benignas de leishmaniasis cutánea localizada, las cuales mejoran espontáneamente sin producir secuelas.

2. *Leishmaniasis no autorresolutivas*:

2.1 Formas alérgicas: caracterizadas por ser destructivas, contener pocos parásitos en las lesiones e inducir respuesta celular exagerada (leishmanina fuertemente positiva). Ejemplo: leishmaniasis cutáneo-mucosa.

2.2 Formas anérgicas: con tendencia a diseminarse y a responder mal al tratamiento; los parásitos son abundantes en las lesiones, la respuesta celular es nula (intradermorreacción con leishmanina negativa) y los títulos de anticuerpos son elevados. Ejemplo: leishmaniasis cutánea difusa y leishmaniasis visceral.

2.3 Formas intermedias: representadas por una inmensa gama de formas clínicas, con grados variables

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

de respuesta humoral y celular, y, por lo tanto, grados muy variables de respuesta al tratamiento. Ejemplo: diferentes presentaciones de leishmaniasis cutánea localizada.

La inmensa cantidad de formas de presentación clínica de la leishmaniasis nos permite catalogarla como la "enfermedad de las mil caras" y como una de las grandes simuladoras en medicina, ya que puede remedar cualquier cuadro clínico infeccioso, inflamatorio, descamativo, hiperplásico o tumoral. 9 Las formas mucosas pueden ser primarias o metastásicas. Las primarias ocurren por inoculación directa en las mucosas o por contigüidad de una lesión cutánea vecina; y las metastásicas, por diseminación hematógena de una lesión cutánea; en todo caso, las lesiones son inflamatorias o ulceradas, semejando micosis profundas, sobre todo paracoccidioidosis. Las formas difusas, a veces, pueden simular lepra lepromatosa. Las lesiones nodulares, ulceronodulares y ulceradas son las formas más frecuentes de presentarse la leishmaniasis cutánea localizada.

La úlcera de bordes elevados e infiltrados, no dolorosa y de fondo granuloso, se considera típica de leishmaniasis. Las formas linfagíticas remedan casi perfectamente la esporotricosis. La presentación auricular es frecuente, algunas veces con destrucción del cartílago. Las formas pustulosas semejan piodermitis. Las formas verrugosas son indistinguibles de tuberculosis, cromomicosis y otras micosis profundas. Una forma clínica de difícil manejo es la leishmaniasis recidivante, en la cual aparecen lesiones sobre o en los bordes de las cicatrices de las úlceras aparentemente curadas. Muchos cuadros hiperplásicos o tumorales benignos y malignos pueden ser simulados por las leishmaniasis (cuerno cutáneo, queratoacantoma, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, etc.).

El diagnóstico puede ser parasitológico e inmunológico. El diagnóstico parasitológico se realiza tomando muestra del borde de la lesión, ya sea por raspado, aspirado o por sección de un pequeño fragmento de piel, para practicar frotis por aposición y coloración con Giemsa para buscar formas amastigotas. La biopsia nos permite estudiar el tipo de reacción histológica, sembrar en medios de cultivo e inocular animales susceptibles, para iniciar la caracterización del

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

parásito. [8,18,20,43,44,45,63,74,100](#)

La respuesta humoral puede ser medida mediante la realización de pruebas serológicas (fijación de complemento, hemaglutinación indirecta, técnicas inmunoenzimáticas, inmunoelectroforesis, etc.) para determinar los títulos de los anticuerpos. La respuesta celular se mide mediante la intradermorreacción de Montenegro o leishmanina. [23,43,61,79](#)

Para el tratamiento se han utilizado múltiples estrategias y medicamentos. No existe un esquema único y cada paciente responde en forma diferente a las diversas medidas terapéuticas.

Los antimoniales pentavalentes parecen ser las drogas más efectivas y actúan de varias maneras: 1. Causan disminución de la síntesis de adenosín trifosfato (ATP) y guanósil trifosfato (GTP) a partir de adenosín difosfato (ADP) y guanósil difosfato (GDP), con la consiguiente disminución de la síntesis macromolecular y de la viabilidad de las leishmanias; 2. Inhiben la glucólisis, el ciclo del ácido cítrico y el catabolismo de los ácidos grasos de las amastigotas. [45,95](#) Este medicamento ha sido utilizado en diversos esquemas terapéuticos, con resultados variables según los experimentadores.

La anfotericina B es ampliamente utilizada en pacientes que no responden bien al tratamiento con antimoniales pentavalentes, sobre todo en las formas mucocutáneas y viscerales; no obstante, es un medicamento muy tóxico, ya que además de interferir con la síntesis del ergosterol, también altera la síntesis del colesterol, afectando no sólo a los parásitos sino también a las células del glomérulo renal del hospedador, por lo que amerita la hospitalización del enfermo. La dosis varía de 0,25 a 1 miligramo por kilo de peso por vía endovenosa. [56,97](#)

Los imidazólicos (ketoconazol e itraconazol) han sido muy ensayados, tanto en forma de monoterapia como combinados con antimoniales pentavalentes, con resultados muy contradictorios. Estas drogas son mejor toleradas que la anterior, ya que su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis del ergosterol en la membrana de los kinetoplastos. Las dosis más utilizadas son 400 miligramos al día en los adultos y 200 miligramos en los niños. [1,2,65,78,85,90,101](#)

La aminosidina parece ser una importante opción para el manejo de las diferentes formas clínicas de leishmaniasis. Algunos autores han reportado

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

excelentes resultados en las formas difusas y viscerales, sobre todo en combinación con antimoniales pentavalentes. [84,93,96](#)

Varios reportes muestran la importancia del alopurinol en combinación con antimoniales, sobre todo para el tratamiento de las formas recidivantes. [10,11,64,82](#)

El resto de los medicamentos sistémicos experimentados no ha dado resultados consistentes y amerita una mejor evaluación.

Ya se han mencionado en páginas anteriores las múltiples tentativas de terapia local. Una de las más estudiadas es la aminosidina en ungüentos, sola o en combinación con cloruro de metilbenzetonio. [5, 12, 21, 36, 69, 83, 94](#) Por otro lado, se está investigando bastante sobre el uso de infiltraciones intra o perilesionales de antimoniales pentavalentes y/o lidocaína [37,63,87,91,92,95,98,102](#). Como estos medicamentos son el motivo del presente estudio, serán ampliamente discutidos más adelante.

MARCO METODOLÓGICO

1.- Para medir la frecuencia y características de la infección leishmánica, se estudiaron todos los pacientes con manifestaciones clínicas y antecedentes epidemiológicos sugestivos de leishmaniasis que asistieron al Servicio de Dermatología del Hospital Central "Antonio María Pineda" de la ciudad de Barquisimeto, en el período comprendido entre febrero de 1994 y agosto de 1996. Los cálculos porcentuales se realizaron tomando como universo a todos los pacientes que, durante el mismo lapso, ameritaron historia clínica y biopsia.

A todos los pacientes bajo estudio se les llenó una historia clínica completa y se les practicaron los siguientes exámenes:

- a) Frotis por aposición y coloración con la técnica de Giemsa.
- b) Biopsia y coloración de los cortes con hematoxilina/eosina.
- c) Rutina de laboratorio.
- d) Cuando fue posible, también se practicó serología para Leishmania e intradermorreacción de Montenegro.

La serología fue procesada en el laboratorio de Parasitología del Decanato de Medicina de la Universidad Centrooccidental "Lisandro Alvarado"; la técnica empleada fue la de inmunofluorescencia indirecta y el antígeno usado se obtuvo

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

a partir de formas promastigotas de *Leishmania braziliensis*. El antígeno para la intradermorreacción de Montenegro fue gentilmente donado por el laboratorio de leishmaniasis del Centro de Investigación "José Witremundo Torrealba", del núcleo Trujillo de la Universidad de Los Andes y estaba constituido por formas promastigotas de *Leishmania braziliensis*.

2. Para el estudio del efecto terapéutico de las drogas utilizadas, se seleccionaron todos los pacientes con leishmaniasis cutánea localizada diagnosticada parasitológica y/o histopatológicamente, que no hubieran recibido previamente ningún tipo de tratamiento específico.

Se formaron dos grupos:

El grupo A recibió infiltraciones perilesionales de Glucantime® más lidocaína al 1%, mezclados a partes iguales. Las infiltraciones se practicaron en cuatro puntos cardinales por fuera del borde de la lesión, a razón de un milímetro por cada centímetro cuadrado de superficie enferma, hasta un máximo de 1.500 miligramos (5 ml) de Glucantime®.

El grupo B recibió solamente lidocaína al 1% a la misma dosis y con la misma técnica que el grupo A.

Para el control de la evolución de la enfermedad se tomaron en cuenta los siguientes parámetros:

- a) Tamaño de la lesión.
- b) Número de lesiones.
- c) Intensidad del eritema.
- d) Afectación o no de ganglios linfáticos regionales.

RESULTADOS

En el período febrero 1994 - agosto 1996, 1928 pacientes ameritaron historia clínica y biopsia en el Servicio de Dermatología del Hospital Central "Antonio María Pineda" de la ciudad de Barquisimeto; 112 de ellos (5,8%) presentaban alguna forma clínica de leishmaniasis, afección que fue confirmada parasitológica y/o histopatológicamente.

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

El 61,6% de los pacientes con leishmaniasis era del sexo masculino y 38,4% del sexo femenino (Cuadro No. 2).



La edad de los pacientes estuvo comprendida entre tres meses y ochenta y seis años y el 66% de los casos ocurrió en el grupo de dos a veinticuatro años.

El cuadro 3 muestra la procedencia de los casos de leishmaniasis. El 40,2% provenía del área urbana del estado Lara y 50% del área rural, mientras que el 8% procedía del estado Yaracuy y un 1,8% del estado Portuguesa.



Los 112 pacientes presentaron 217 lesiones, las cuales fueron más frecuentes en miembros superiores (36,9%), cara (23,9%) y miembros inferiores (14,3%). Otras localizaciones observadas fueron: frente (5,1%), pabellones auriculares (6,4%), tronco (6,5%), cuello (3,2%), mucosas (3,2%), lesiones diseminadas (0,5%). Ver cuadro No. 4.



El 24,1 % de los casos fue producido por *Leishmania venezuelensis*, 33,9% por *Leishmania braziliensis* y en el 42% no se pudo determinar la especie involucrada (Cuadro No. 5).



La forma clínica más frecuente observada fue la ulcerada (62,5%). Otras formas encontradas fueron: nodulares (4,5%), úlcernodulares (8%), cscamocostrosas (5,3%), linfangíticas (2,7%), verrugosas (4,5%), queiloideanas (0,9%), cuerno cutáneo (1,8%), recidivante (2,7%), cutáneo-mucosa (6,2%) y diseminada (0,9%). Ver cuadro No. 6.

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS



Para el estudio del efecto terapéutico de las drogas, se seleccionaron 99 casos de leishmaniasis cutánea localizada que no hubieran recibido previamente tratamiento específico alguno. De ese total, 90 fueron asignados al grupo A y tratados con una mezcla, a partes iguales, de Glucantime® y lidocaína al 1% mientras que 9 pacientes fueron asignados al grupo B y recibieron solamente lidocaína. De los pacientes tratados con la mezcla de Glucantime® y lidocaína, 89 (98,9%) curaron completamente y uno (1,1%) había mejorado en un 90% después de 16 semanas de control. De los 9 pacientes tratados con lidocaína sola, apenas uno (11,1%) mejoró; el resto (88,9%) fue considerado como fracaso terapéutico y luego evolucionó satisfactoriamente, cuando se pasó al esquema de Glucantime® y lidocaína. (Cuadro No. 7).



El cuadro No. 8 muestra la evolución de los pacientes que fueron tratados con la mezcla de Glucantime® y lidocaína, de acuerdo a la especie de *Leishmania* involucrada. De los 22 casos infectados con *Leishmania venezuelensis*. 16 (72,7%) recibieron entre 3 y 10 dosis, mientras que 6 (27,3%) ameritaron de 11 a 18 dosis. El 73,3% de los 30 pacientes con *Leishmania braziliensis* curó con 3 a 10 dosis y el 26,7% restante necesitó de 11 a 18 dosis. En 38 de los casos tratados no se precisó la especie de *Leishmania*; 55,3% de ellos respondió satisfactoriamente con 3 a 10 dosis y 44,7% recibió entre 11 y 18 dosis. En total, de los 90 pacientes tratados, la curación ocurrió con 3 a 10 dosis en el 65,6% de los casos y el 34,4% restante necesitó entre 11 y 18 dosis.



El cuadro 9 compara el tiempo de curación de los pacientes tratados con Glucantime® más lidocaína en esquemas semanales o quincenales. De ellos, 63 recibieron infiltraciones semanales y tuvieron respuesta satisfactoria en un promedio de 9,5 semanas. El tiempo de curación fue de 15,2 semanas en 27 pacientes tratados con infiltraciones quincenales.

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS



DISCUSIÓN

La leishmaniasis cutánea es una afección relativamente frecuente en casi todos los estados de Venezuela; no obstante, se desconoce su verdadera prevalencia. en parte por ausencia de políticas uniformes de registro y manejo de la infección.

En el estado Lara existe un importante subregistro de la enfermedad, a pesar de que en su manejo están involucradas varias instituciones, entre las cuales podemos mencionar: la consulta y el laboratorio de Parasitología del Decanato de Medicina de la Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado", el Servicio de Dermatología Sanitaria del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, el Servicio de Dermatología del Hospital Central "Antonio María Pineda" y las consultas de Dermatología del IPASME y de los dermatólogos que ejercen privadamente.

En el presente trabajo se detectaron parasitológica e histopatológicamente 112 casos de leishmaniasis (5,8% de los pacientes con historia y biopsia en el período estudiado), con predominio en los varones y en el grupo etario de 2 a 24 años; los pacientes procedían tanto del área urbana como rural del estado Lara, así como de otros estados vecinos (Portuguesa y Yaracuy). Los 112 pacientes presentaron 217 lesiones, las cuales fueron más frecuentes en miembros (51,2%) y en cara (23,9%); la forma clínica más observada fue la ulcerada y las especies involucradas fueron *Leishmania braziliensis* (33,9%), *Leishmania venezuelensis* (24,1 %) y en 42% de los casos no se determinó la especie del parásito.

En líneas generales, nuestros resultados son semejantes a los obtenidos por otros trabajos realizados en la región.^{9,18} En 1995 Barroeta⁹ reporta todos los casos de leishmaniasis estudiados en el Hospital Central "Antonio María Pineda" y en la Unidad de Investigación de Parasitología Médica de la Universidad Centroccidental "Lisandro Alvarado" durante el período comprendido entre marzo de 1971 y diciembre de 1990. Se detectaron 1.752 casos provenientes de 163 localidades de los diferentes municipios del estado Lara, 44,5% del área urbana y 55,5% del área rural. La procedencia de los pacientes, la localización de las

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

lesiones, la profesión, la forma clínica y la edad de los enfermos eran diferentes de acuerdo a la especie de *Leishmania* involucrada; así, en *Leishmania venezuelensis* las lesiones eran más frecuentes en la cara, mientras que en *Leishmania braziliensis* predominaban en los miembros; los pacientes con *L. braziliensis* procedían de pequeñas poblaciones, asentamientos campesinos dispersos, áreas montañosas y húmedas entre 180 y 8(X) metros sobre el nivel del mar. Las formas ulceradas fueron las más frecuentes en ambas especies (77,1 % y 91,7%, respectivamente), mientras que las formas nodulares (13,6%) y úlceronodulares (7,9%) fueron mayores en *Leishmania venezuelensis*. Los casos producidos por *L. venezuelensis* predominaron en personas menores de 15 años (preescolares y estudiantes), mientras que los provocados por *L. braziliensis* prevalecieron en mayores de 15 años (agricultores).

Ya se han mencionado en páginas anteriores las diversas estrategias terapéuticas ensayadas en distintas regiones del mundo, y cómo cada paciente responde de manera diferente a los medicamentos, respuesta que está relacionada con múltiples factores dependientes del parásito, del hospedador y del ambiente, y que se cree está predeterminada genéticamente. Tradicionalmente el tratamiento se cumple con antimoniales pentavalentes; en Venezuela se ha usado la N-metil glucamina (Glucantime®), administrada por vías intramuscular y endovenosa, y las dosis ensayadas han sido muy diversas. Para algunos autores, el tratamiento debe administrarse a altas dosis (100 mg/kg/día) con varios ciclos de aproximadamente un mes cada uno.^{7,13,37,52} No obstante, con este esquema se han reportado diversos efectos colaterales, tales como: fiebre, vómitos, cefalea, mialgias, artralgias, insuficiencia hepática o renal, reacciones anafilactoides, broncoespasmos irritativos, cambios hematológicos, polineuropatías, trastornos de la repolarización ventricular, arritmias, imágenes de lesión subepicárdica, etc., motivo por el cual se han realizado múltiples ensayos utilizando dosis menores. Así, García y colaboradores⁴⁰ estudian electrocardiográficamente la cardiotoxicidad del Glucantime® en pacientes de Tovar, estado Mérida, Venezuela, y concluyen que el medicamento administrado a la dosis de 25 a 50 mg/kg/día hasta por tres series de 30 días cada una, además de conseguir la curación de las lesiones, no provoca alteraciones electrocardiográficas que pudieran interpretarse como signos de toxicidad miocárdica. Sáenz y colaboradores⁸¹, en Panamá, trataron

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

59 pacientes con leishmaniasis cutánea a base de 20 mg/kg/día, durante 20 días, de estibogluconato sódico (Pentostan) o de antimonio de glucamina (Glucantime®); ambas drogas fueron muy efectivas, y a pesar de que en el 58% de los casos hubo ligeros efectos adversos (mialgias, artralgias, cefalea y fiebre), en ningún paciente se observó toxicidad hematológica, hepática, cardíaca o renal. Jaser y colaboradores⁵³ estudian la farmacocinética del estibogluconato sódico en 29 pacientes con leishmaniasis cutánea, después de la administración de una dosis de 600 miligramos de antimonial, y concluyen que hay una gran variabilidad: existen pacientes eliminadores rápidos, con baja exposición al estibogluconato, y eliminadores lentos, con alta exposición al antimonial; esto puede explicar en parte las diferencias observadas en la respuesta de la leishmaniasis tratada con este medicamento.

La otra droga tradicionalmente utilizada es la Anfotericina B, pero ella puede ser aún más tóxica que los antimoniales pentavalentes, por lo que amerita la hospitalización del paciente.

Los demás medicamentos de uso sistémico no han mostrado gran efectividad cuando se emplean solos, por lo que ameritan ser administrados en combinación con los antimoniales o con la Anfotericina B.

En vista de las dificultades mencionadas, aunadas al alto costo de los medicamentos y la dificultad para encontrarlos en el comercio,²⁶ muchos esfuerzos se han hecho en la búsqueda de métodos terapéuticos de acción local.

En el presente estudio se trataron perilesionalmente 90 pacientes con diferentes formas clínicas de leishmaniasis cutánea localizada mediante una mezcla de Glucantime® más lidocaína al 1 %, con resultados satisfactorios en el 100% de los casos, mientras que apenas hubo una curación en uno (11,1%) de los enfermos tratados con lidocaína sola. La respuesta fue independiente de la especie de Leishmania involucrada; en el 65,6% de los casos, la curación ocurrió con 3 a 10 infiltraciones y en el 34,4% fue necesario administrar de 11 a 18 dosis. No hubo diferencia, en cuanto al número de dosis necesarias para la curación, entre los esquemas de infiltraciones semanales o quincenales; por lo tanto, el tiempo de respuesta fue prácticamente el doble (15,2 semanas) para el esquema quincenal en relación al tratamiento semanal (9,5 semanas).

Existen varios reportes en la literatura sobre el uso de antimoniales

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

pentavalentes por vía intralesional para el tratamiento de las formas localizadas de leishmaniasis cutánea:

- Solano y colaboradores,⁹¹ en Costa Rica, obtienen buenos resultados al tratar con Glucantime[®] intralesional a 45 pacientes con leishmaniasis cutánea por *Leishmania panamensis*.

- Mejía de Alejos⁶³ informa sobre algunas observaciones con el tratamiento de las leishmaniasis en el estado Lara; según la autora, muchas formas de leishmaniasis que no responden al Glucantime[®] intramuscular mejoran rápidamente con el tratamiento intralesional, sobre todo cuando la especie involucrada es *Leishmania venezuelensis*; esto probablemente se debe a que la intensa descarga local de antígenos estimula tanto la respuesta inmune humoral como celular del paciente, haciéndola más efectiva para el control de la infección.

- Otro aporte importante es ofrecido por Sharquie y colaboradores^{88,89} quienes trataron 88 lesiones de leishmaniasis cutánea con solución hipertónica de cloruro de sodio. 50 con estibogluconato sódico y 20 se dejaron sin tratamiento. Los medicamentos fueron inyectados intralesionalmente cada 7 a 10 días y los controles se realizaron a los 42 días. Tanto el cloruro de sodio como el antimonial resultaron sumamente efectivos; curó más del 96% de los pacientes, mientras que en ninguno de los pacientes no tratados hubo mejoría. El mecanismo de acción de ambos medicamentos parece ser la interferencia con la presión osmótica del citoplasma celular de los parásitos y de los tejidos lesionados.

- Dorea y colaboradores³³ demuestran que el antimonial es concentrado y retenido en y alrededor de las lesiones ulceradas.

Estas explicaciones sobre la seguridad del tratamiento local alivian la preocupación de muchos médicos, que tienen el temor de la posibilidad de diseminación de la infección cuando el tratamiento no se cumple en forma sistémica.

- Yépez y Scorza¹⁰²: realizan un estudio comparativo entre el tratamiento intralesional con Glucantime[®] más lidocaína y con

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

lidocaína sola; los resultados son excelentes con la mezcla de Glucantime¹⁸ más lidocaína.

- Torres y colaboradores,⁹⁸ en un estudio preliminar, reportan 100% de efectividad con el tratamiento perilesional de leishmaniasis cutánea localizada a base de la combinación de Glucantime[®] más lidocaína.

- Tallab y colaboradores⁹⁵ trataron 96 pacientes, con 129 lesiones de leishmaniasis cutánea, mediante inoculaciones intralesionales de estibogluconato de sodio en tres esquemas: diario, en días alternos y semanal; obtuvieron cura en 67%, 97% y 91%, respectivamente, y por lo tanto, recomiendan el tratamiento intralesional en días alternos o semanalmente.

En el presente estudio no se obtuvieron buenos resultados con la infiltración perilesional de lidocaína sola; no obstante, existen reportes que relatan efectos beneficiosos de dicho anestésico; así, Yépez y Scorza,¹⁰² sorprendentemente para ellos, logran curar 98% de las lesiones en 30 pacientes tratados intralesionalmente con lidocaína al 1% durante 30 días. A pesar de no tener una hipótesis firme para explicar el efecto curativo de la lidocaína, especulan que el mismo puede deberse a un daño irreversible del sistema de membrana de los macrófagos parasitados o del complejo de membrana subpelicular de los amastigotas intracelulares; otra posibilidad pudiera ser el aumento de la permeabilidad de la membrana celular al ion sodio. Por otro lado, Navin y colaboradores hX trataron 23 casos de leishmaniasis cutánea localizada producidos por *Leishmania braziliensis* o *Leishmania mexicana* con inyecciones semanales de lidocaína - ácido clorhídrico con epinefrina; a pesar de que 5 de 7 pacientes infectados con *Leishmania mexicana* curaron clínicamente, sólo uno de los 13 casos de *Leishmania braziliensis* cicatrizó después de 5 semanas, con recaída a las ocho semanas. Estos resultados paradójicos confirman una vez más que cada paciente responde en forma diferente en las diversas localidades endémicas para leishmaniasis.

Algunos autores reportan efectos secundarios indeseables con las infiltraciones locales de antimoniales pentavalentes, tales como dolor local, eritema o inclusive manifestaciones generales;^{37, 48, 56, 87, 102} no obstante, en

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

nuestra casuística sólo hubo ligeras manifestaciones adversas en dos pacientes: en uno se observó eritema y edema después de las infiltraciones, y en el otro, la formación de vesículas perilesionales, reacciones que en ambos casos desaparecerían espontáneamente en las primeras 24 horas después del tratamiento.

Las grandes discrepancias entre los diferentes estudios sugieren la necesidad de estandarizar el manejo y el registro de las leishmaniasis en los diversos centros de atención médica y de investigación.

En vista de los resultados obtenidos y reportados en la literatura, se puede concluir que las infiltraciones perilesionales con Glucantime® más lidocaína constituyen un método sencillo, efectivo, barato e inocuo para el tratamiento de las formas localizadas de leishmaniasis.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Entre 1994 y 1996, se detectó una frecuencia de leishmaniasis de 5,8% (112 casos) en el Servicio de Dermatología del Hospital Central "Antonio María Pineda" de la ciudad de Barquisimeto, con predominio en varones y en el grupo etario de 2 a 24 años.

Los 112 pacientes con leishmaniasis presentaron 217 lesiones, las cuales fueron más frecuentes en miembros y cara.

La forma clínica más observada fue la ulcerada; y las especies involucradas fueron *Leishmania braziliensis* (33,9%), *Leishmania venezuelensis* (24,1%) y en 42% de los casos no se determinó la especie del parásito.

Los resultados fueron satisfactorios en el 100% de los casos tratados con Glucantime® más lidocaína, mientras que hubo apenas 11,1 % de curación en los enfermos tratados sólo con lidocaína.

La respuesta a la terapéutica fue independiente de la especie de *Leishmania* involucrada; en el 65,6% de los casos, la curación ocurrió con 3 a 10 infiltraciones, y en 34,4% fue necesario administrar de 11 a 18 dosis.

No hubo diferencias en cuanto al número de dosis necesarias para la curación entre los esquemas de infiltraciones semanales o quincenales.

Las reacciones adversas fueron mínimas y se presentaron sólo en dos pacientes; en uno, eritema y edema, y en el otro, formación de vesículas perilesionales; en ambos casos, dichas manifestaciones desaparecieron

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

espontáneamente.

Se sugiere la estandarización del manejo y del registro de las leishmaniasis en los diferentes centros de atención médica y de investigación.

Se recomienda el tratamiento de las formas localizadas de leishmaniasis cutánea con infiltraciones perilesionales de Glucantime® más lidocaína.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AKUFFO, H; DIETZ, M. and TEKLEMARIAM, S. "The use of itraconazole in the treatment of leishmaniasis caused by *Leishmania aethiopica*". Trns. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1990; 84: 532-534.

2. ALBANESE, G; GIORGETTE, P; SANTAGOSTINO, L. and CRIPPA, D. "Cutaneous leishmaniasis: treatment with itraconazole." Arch. Dermatol. 1989; 125: 1540-1542.

3. ALEXANDER, J. and RUSSELL, D. "The interaction of *Leishmania* species with macrophages". Adv. Parasitol. 1992; 31: 175-254.

4. ARANA, R. A.; NAVIN, T.R.; ARANA, FE.;BERMAN, J.D. and ROSENKAIMER. "Efficacy of a short course (10 days) of high dose meglumine antimoniate with or without interferon-gamma in treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala". Clin. Infect. Dis. 1994; 18: 381-384.

5. ASILIAN, A.; JACAYER, T; WITHWORTH, J.A.; CHASEMI, R.L. and NILFOROOZHSADEH, M. "A randomized placebo controlled trial of a two week regimen of aminosidine (paromomycin) ointment for treatment of cutaneous leishmaniasis". Am. J. Trop. Med. Hyg. 1995;53:648-651.

6. AZULAY, R.D. and AZULAY. D.R. "Immune-clinical-pathologic spectrum of *Leishmaniasis*". Int. J. Dermatol. 1995; 34: 303-308.

7. BALLOW, W.R. and GORDON, J.B. "Safety and efficacy of high dose sodium stibogluconate for therapy of American cutaneous leishmaniasis". Lancet. 1987; 2: 13-16.

8. BARROETA, S. "¿Tiene importancia la identificación de las leishmanias?" Arch. Argen. Dermatol. 1987; 37: 149-154.

9. BARROETA, S. "Leishmaniasis tegumentaria americana en pacientes del estado Lara, Venezuela". Trabajo de ascenso. Universidad Centrooccidental "Lisandro Alvarado". Escuela de Medicina. Mecanografiado. Barquisimeto

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

(Venezuela). 1996.

10. BARZILAI, A.; FRIEDMAN, J. and TRAU, H. "Treatment of cutaneous leishmaniasis with allopurinol". J. Am. Acad. Dermatol. 1995. 32: 518.

11. BAUM, K.F. and BEHRENS. R.L. "Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with allopurinol after failure of treatment with ketoconazole". Clin. Infect. Dis. 1994. 18; 813-815.

12. BENSALAH, A.; ZAKRAQUI, H.; ZAATOUR, A.; FTAIT, A.; DELLAGI, K. and BENISMAIL, R. "A randomized placebo controlled trial in Tunisia treating cutaneous leishmaniasis with paromomycin ointment". 1995. Am. J. Trop. Med. Hyg. 53: 162-166.

13. BERMAN, J.D. and HANSON, B.D. "Biochemical mechanisms of antileishmanial activity of sodium stibogluconate". 1985. Antimicrob. Agent. Chemother. 27: 16-20.

14. BERMAN, J.D and HANSON, B.D. "Chemotherapy for leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical efficacy and future strategies" Rev. Infect. Dis. 1988. 10: 560-586.

15. BLUM, J.; HATZ, C. and JUNGHANSS, T. "The therapy of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis". 1994. Disch, Med. Wochenschr. 119: 1169-1172.

16. BONFANTE-GARRIDO, R.; BARROETA, S.; MEJÍA DE ALEJOS, M.A.; MELÉNDEZ, E.; ARREDONDO, C; URDANETA, R. and URDANETA, I. "Urban cutaneous leishmaniasis in Barquisimeto, Venezuela". Bull. PAHO. 1987; 21:49-55.

17. BONFANTE-GARRIDO, R.; BARROETA, S.; MEJÍA DE ALEJOS, M.A.; MELÉNDEZ, E; TORREALBA, J.; URDANETA, R.; URDANETA, Y; ALVARADO, J.; VÁSQUEZ, Y. and MELÉNDEZ, M. "Follow up of the evaluation of a fractional multistrain vaccine against cutaneous leishmaniasis in Duaca, Lara State, Venezuela". Meeting on vaccine development against Leishmania. Sanare, Lara State, Venezuela. November, 1992.

18. BONFANTE-GARRIDO, R.; MELÉNDEZ, E.; BARROETA, S.; MEJÍA DE ALEJOS, M.A.; MOMEN, H.; COPULILLO, E.; McMAHON-PRATT, D. and GRIMALDI, G. "Cutaneous leishmaniasis in Western-Venezuela caused by infection with *Leishmania venezuelensis* and *Leishmania brasiliensis* variants". Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1992; 86: 141-148.

19. BONFANTE-GARRIDO, R.; BARROETA, S.; MEJÍA DE ALEJOS, M.A.;

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

MELÉNDEZ, E.; TORREALBA, J.; VALDIVIA, O.; HOMEN, H. and GRIMALDI, G. "Disseminated American cutaneous leishmaniasis". *Int. J. Dermatol.* 1996; 35:561-565.

20. BRETaña-NOGUERA, A. "Aspectos ultraestructurales, citoquímicos e inmunocitoquímicos del género *Leishmania* en Venezuela". III simposio Venezolano de Leishmaniasis. Barquisimeto, 1987.

21. BRYCESON, A.D.; MURPHY, A. and MOODY, A.H. "Treatment of old world cutaneous leishmaniasis with aminoside ointment: results of an open study in London". 1994. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 88: 226-228.

22. BUFFET, R.; CAUMEN, E. and GENTILINE, M. "Treatment of localized cutaneous leishmaniasis". 1994. *Ann. Dermatol. Venereol.* 121: 503-511.

23. CASTES, M.; TRUJILLO, D.; MOROS, Z.; MARTÍNEZ, A.; TAPIA, F.; CASTELLANOS, P.; RONDÓN, A. y CONVIT, J. "Inmunidad mediada por células e inmunorregulación en pacientes con leishmaniasis cutánea americana". III simposio Venezolano de Leishmaniasis. Barquisimeto, 1987.

24. CHEN, M.; CHRISTENSEN, S.B.; THEANDER, T.G. and KHARAZMI, A. "Antileishmanial activity of licochalcone A in mice infected with leishmania". 1994. *Antimicrob. Agent. Chemother.* 38: 1339-1344.

25. COHÉN, HA. and WAHABA, A "Treatment of leishmaniasis recidivens with intralesional injections of emetine hydrochloride: a case report.". 1977. *Acta Dermatol. Venereol.* 59: 549-552.

26. CONVIT, J.; CASTELLANOS, F.; RONDÓN, A.J.; PINARDI, M.; ULRICH, M.; CASTES, M.; BLOOM, B. and GARCÍA, L. "Immunotherapy versus chemotherapy in localized cutaneous leishmaniasis". *Lancet.* 1987; 1:401-405.

27. CONVIT, J.; CASTELLANOS, P.L.; ULRICH, M.; CASTES, M.; RONDÓN, A.J.; PINARDI, M.E.; RODRÍGUEZ, N.; BLOOM, B.; FORMICA, S.; VALECILLOS, L. and BRETaña, A. "Immunotherapy of localized, intermediate and diffuse forms of American cutaneous leishmaniasis". *Infect. Dis.* 1989; 160: 104-115.

28. CONVIT, J. and ULRICH, M. 1993. "Antigen-specific immunodeficiency and its relation to the spectrum of American cutaneous leishmaniasis". *Biol. Res.* 26: 159-166.

29. CONVIT, J.; ULRICH, M.; FERNÁNDEZ, C.T.; TAPIA, F.J.; GÁCERES-DITTIMAR, G., CASTES, M. and RONDÓN, A.J. 1993. "The clinical and immunological spectrum of American cutaneous leishmaniasis". *Trans. Roy. Soc.*

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

Trop. Hyg. Med. 87: 444-448.

30. CONVIT, J.; ULRICH, M.; CASTELLANOS, P.L.; CASTES, M.; PINARDI, M.E.; DE LIMA, H.; ZERPA, O.; HERNÁNDEZ, N. y HERTZ, A. 1996. "Desarrollo de inmunoterapia de la leishmaniasis cutánea americana en el Instituto de Biomedicina". Gac. Med. Caracas. 104; 232-246.

31. DÍAZ, V.M. "Leishmaniasis cutánea en Nicaragua: estudio comparativo de dos modalidades terapéuticas". 1989. Medicentro. 5: 297-304.

32. DOREA, J.; MERCHÁN, E.; RYAN, D.E. and HALZBECHERM, M.J. 1990. "Retention of antimony in skin biopsies of leishmaniasis after treatment with N-methyl -glucamine antimoniate". Clin. Chem. 36: 680-682.

33. DO VALLE, T.Z.; OLIVEIRA NETO, M.P.; SCHUBACH, A.; LAGRANGE, PH. and DA COSTA, S.C. 1995. "New world tegumentary leishmaniasis: chemotherapeutic activity of rifampicin in humans and experimental murine model". Pathol. Biol. Paris. 43: 618-621.

34. DROGA, J.A. "A double blind study on the efficacy or oral dapsone in cutaneous leishmaniasis". 1991. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 85: 212-213.

35. EL-DAROUTI, M.A. and S.M. ALRUBAIE. 1990. "Cutaneous leishmaniasis. Treatment with combined cryotherapy and intralesional stibogluconate infection". Int. J. Dermatol. 29: 56-59.

36. EL-SAFI, S.H.; MARPHY, A.G., BRYCESON, D.M. and NEAL, R.A. 1990. "A double blind clinical trial of treatment of cutaneous leishmaniasis with paromomycine ointment". Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 84: 690-691.

37. FARIS, R.M.; ZORALLAH, J.S.; KHOJA, TA. and AL-YAMANI, J. 1993. "Intralesional treatment of cutaneous leishmaniasis with sodium stibogluconate antimony". Int. J. Dermatol. 32: 610-612.

38. FOURNET, A.; BARRIOS, A.A. and MUÑOZ, V. 1994. "Leishmanicidal and trypanocidal activities of Bolivian medicinal plants". J. Ethnopharmacol. 41: 19-37.

39. GANOR, S. 1967. "Treatment of leishmaniasis recidivans with local injections of amphotericin B". Dermatol. Int. 6: 141-143.

40. GARCÍA, R.; VALERA, M.; CARRASCO, H.; FUENMAYOR, A.; RAMÍREZ, J.; TORREALBA, W. y MENDOZA, E. 1982. "Valoración electrocardiográfica de la cardiotoxicidad del antimoniato de N-metil glutamina (R. Glucantime®)". Arch. Inst. Cardiol. Mex. 52: 155-159.

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

41. GHOS, S. 1978. "Evaluation of sodium stibogluconate in treatment of cutaneous leishmaniasis". *Curr. Med. Res. Opin.* 6: 280-283.
42. GOHIMAN, Y.M. 1994. "American mucocutaneous leishmaniasis". *Dermatol. Clin.* 12: 703-712.
43. GRIMALDI, G. 1982. "Leishmanioses tegumentares: aspectos clínicos e inmunopatológicos". *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 77: 195-215.
44. GRIMALDI, O; TESH, R. and McMAHON-PRATT, D. 1989. "A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the new world". *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 41:687-700.
45. GRIMALDI, G. and TESH, R. 1993. "Leishmaniasis of the new world: current concepts and implications for future research". *Clin. Microbiol. Rev.* 6: 230-250.
46. HABERT, A.R.; WESTON, W.L. and MORELLI, J.G. 1995. "Allopurinol for old world cutaneous leishmaniasis". *Pediatr. Dermatol.* 12: 287-288.
47. HARMS, O; ZWINGENBERGER, K. and CHEHADE, A.K. 1989. "Effects of intradermal gamma-interferon in cutaneous leishmaniasis". *Lancet.* 1: 1287-1292.
48. HARMS, G.; CHEHADE, A.; DOUBA, M.; ROEPKE, M.; MOUKEH, A.; RESEMKAIMER, F. and BIENZLE, Q. 1991. "A randomized trial comparing a pentavalent antimonial drug and recombinant interferon gamma in the local treatment of cutaneous leishmaniasis". *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1991; 85: 214-216.
49. HASHIM, F.A.; KHALIL, E.A.; ISMAIL, A. and ELHASSAN, A.M. 1995. "Apparently successful treatment of two cases of post kala-azar dermal leishmaniasis with liposomal anfotericin B". *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 89: 440.
50. HEPBURN, N.C.; SIDDIQUE, I.; HOWIE, A.F.; BECKETT, G.H. and HAYES, P.C. 1994. "Hepatotoxicity of sodium stibogluconate therapy for American cutaneous leishmaniasis". *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 88: 453-455.
51. HEPBURN, N.C. and TILDMAN-HUNTER, J.A. 1994. "Aminosidine (Paromomycin) versus sodium stibogluconate for the treatment of American cutaneous leishmaniasis". *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 88: 700-703.
52. HERWALDT, B.L. and BERMAN, J.D. 1992 "Recommendation of treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies". *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 46: 296-306.

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

53. JASER, M.A.; EL YAZIGI, A. and CROFT, S.C. 1995. "Pharmacokinetics of antimony in patients treated with sodium stibogluconate for cutaneous leishmaniasis". *Pharm. Res.* 12: 113-116.

54. KANDIL, E. 1973. "Treatment of cutaneous leishmaniasis with trimethoprim-sulfamethoxazole". *JAMA.* 223: 1378-1379.

55. KELLUM, R.E. 1986. "Treatment of cutaneous leishmaniasis with an intralesional antimonial drug (Pentostam)". *J. Am. Acad. Dermatol.* 15: 620-622.

56. KOFF, A.B. and ROSEN, T. 1994. "Treatment of cutaneous leishmaniasis". *J. Ara. Acad. Dermatol.* 31: 693-708.

57. KOFF, A.B. and ROSEN, T. 1995. "Treatment of cutaneous leishmaniasis with oral itraconazole". *J. Dermatol.* 34: 295.

58. KRAUSE, G. and RKOEGER 1994. "Topical treatment of American cutaneous leishmaniasis with paromomycin and methylbenzethonium chloride: a clinical study under field conditions in Ecuador". *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 88: 92-94.

59. LARBI, E.B.; AL KHAWAJAH, A.; GINDAN, Y.; JAIN, S.; ABAHUSAIN, A. and AL ZAVAR, A. 1995. "A randomized, double blind, clinical trial of topical clotrimazole versus miconazole for treatment of cutaneous leishmaniasis in the eastern province of Saudi Arabia". *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 52: 166-168.

60. LEIBOVIC, V. and ARAM, H. 1986. "Cryotherapy in acute cutaneous leishmaniasis". *Int. J. Dermatol.* 27: 473-475.

61. LIEW, F.Y and ODONEL, C.A. "Immunology of Leishmania". *Adv. Parasitol.* 1993; 32: 160-258.

62. MARSDEN, P.D. 1994. "Personal experience with diagnostic and therapeutic aspects of human *Leishmania (viannia) braziliensis*" in *Tres Bracos. Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 89: 485-487.

63. MEJÍA DE ALEJOS, M.A. 1987. "Características clínicas e histológicas de la leishmaniasis cutánea en la región centro occidental". III Simposio Venezolano de Leishmaniasis. Barquisimeto.

64. MOMENI, A.Z. and AMINIAVAHERI, M. 1995. "Treatment of recurrent cutaneous leishmaniasis". *Int. J. Dermatol.* 34: 295.

65. MOMENI, A.Z., JALAYER, T.; EMAMJOMEH, M.; BASHARDOST, N.; GHASSEMI, R.L.; MEGHDADI, M.; JAVADI, A. and AMINJAVAHERI, M. 1996. "Treatment of cutaneous leishmaniasis with itraconazole. Randomized double blind study".

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

Arch. Dermatol. 132:784-786.

66. NABORS, G.S. and FARREL, J.P. 1995. "Activity of Pentostam (sodium stibogluconate) against cutaneous leishmaniasis in mice treated with neutralizing anti-interferon-gamma antibody". Am. J. Trop. Med. Hyg. 53: 55-60.

67. NABORS, G.S. and FARREL, J.P. 1996. "Successful chemotherapy in experimental leishmaniasis is influenced by the polarity of the T cell response before treatment". J. Infect. Dis. 173:979-986.

68. NAVIN, T.R.; BYRON, A.; ARANA, A.; ARANA, F.; MERIDA, A.; CASTILLO, L.M and POZUELOS, J. 1990. "Placebo controlled clinical trial of meglumine antimoniate (Glucantime®) vs. localized controlled heat in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Guatemala". Am. J. Trop. Med. Hyg. 42:43-50.

69. NEAL, R.A.; MURPHY, A.G.; OLLIARO, P. and CROFT, S.L. 1994. "Aminosidin ointments for the treatment of experimental cutaneous leishmaniasis". Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 88: 223-225.

70. ODALY, JA.; SPINETTI, H.; RODRÍGUEZ, M.B.; ACUÑA, L.; CASTILLO, L.M.; ZAMBRANO, L.; OVALLES, T. y ZAMORA, C. 1995. "Comparación de los efectos terapéuticos de la mezcla de promastigotes + BCG, antígenos purificados de amastigotas y el Glucantime® en un área endémica de leishmaniasis cutánea en Guatire, Edo. Miranda, Venezuela". Gac. Med. Caracas, 103: 337-357.

71. OLIVEIRA-NETO, M; SCHUBACH, A.; MATTOS. M.; GONCALVES, S. and PIRMEZ, C. 1997. "Intralesional therapy of American cutaneous leishmaniasis with pentavalent antimony in Rio de Janeiro, Brazil - an área of Leishmania (V) braziliensis transmission". Int. J. Dermatol. 36: 463-468.

72. OPHIR, J.; KRAKOWISKI, A. and BRENNER, S, 1983. "Miconazole treatment for cutaneous leishmaniasis". J. Infect. Dis. 148: 1168.

73. PAREEK, S.S. 1983. "Combination therapy of sodium stibogluconate and rifampicin in cutaneous leishmaniasis". Int. J. Dermatol. 23: 70-71.

74. PETERS, W.; LAINSON, R. and SHAW, J.J. 1981. "Potentiating action of rifampicin and isoniazid against Leishmania mexicana amazonensis". Lancet. 1: 1122-1124.

75. PONCE, C; RESTREPO, M.; OROZCO, B. e ISAZA, E.D. 1989. "El caso de infecciones: leishmaniasis cutánea". Med. U.P.B. 8: 39-43.

76. RAMESH, V. 1994. "Treatment of post Kal-Azar dermal leishmaniasis". Int. J. Dermatol. 33: 153-156.

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

77. RECACOCHEA, M.; URGEL, R. y GIANELLA, A. 1986. "Tratamiento reducido con antimonial pentavalente en la leishmaniasis tegumentaria americana". Bol. Cient. CENETROP. 12: 24-37.
78. RESTREPO, ME. Y GÓMEZ, M.E. 1987. "Tratamiento de la leishmaniasis cutánea con ketoconazol". Acta Med. Colomb.. 12: 294-297.
79. RODRÍGUEZ, V.; INGUANZO, R; RAMOS, A. y PÉREZ, J. 1990. "Tratamiento de la leishmaniasis cutánea con rayos láser, CO₂". Rev. Cuba. Med. Trop. 42: 197-202.
80. RODRÍGUEZ, V.; CENTENO, M. y ULRICH, M. 1993. "La respuesta serológica en la leishmaniasis cutánea americana en relación con inmunoterapia y quimioterapia". Bol. Soc. Venez. Microbiol. 13: 10-12.
81. RONDÓN, A. y CONVIT, J. 1987. "Espectro de leishmaniasis cutánea americana". III Simposio Venezolano de Leishmaniasis. Barquisimeto.
82. SÁENZ, R.; PAZ, H.M.; JOHNSON, C.M.; NARVÁEZ, E. y VÁSQUEZ, A.M. 1987. "Evaluación de la efectividad y toxicidad del pentostam y del Glucantime[®] en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea". Rev. Med. Panam. 12: 148-147.
83. SÁENZ, R.; PAZ, H.M. y JOHNSON, C.M. 1989 "Treatment of American cutaneous leishmaniasis with orally administered allopurinol riboside". J. Infect. Dis. 160: 153-158.
84. SCHALLREUTER, K.U. and LEMKE, K.R. 1994. "Successful topical treatment of chronic cutaneous leishmaniasis with paramomyein sulfate (15%) and methylbenzothonium chloride" (12%). Hautarzt. 45: 783-786.
85. SCORZA, J.V; HERNÁNDEZ, A.; VILLEGAS, E.; MARCUCCI, M. y ARAUJO, P. 1986. "Comprobación clínica del sinergismo entre glucantime-R y gabromicina-R en el tratamiento de la leishmaniasis tegumentaria del estado Trujillo, Venezuela". Bol. Dir. Malariol. Saneam. Amb. 28: 23-26.
86. SCORZA J.V; HERNÁNDEZ-OSPINO, A.; VILLEGAS, E. y MÁRQUEZ, J.C. 1986. "Efectividad del Nizoral-R (Ketoconazole) para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea y cutaneomucosa en Trujillo, Venezuela". Bol. Dir. Malariol. Saneam. Amb. 28: 32-39.
87. SCORZA J.V. y ROJAS, E. 1990. "La leishmaniasis tegumentaria venezolana. Problemática contemporánea en el estado Trujillo". Soluciones. Bol. Dir. Malariol. Saneam. Amb. 30: 1-6.
88. SHARIQUE, K.E.; AL-TALIB, K. and CHU, A. 1987. "Intralesional therapy of

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

cutaneous leishmaniasis". Lancet. 21: 401-404.

89. SHARIQUE, K.E.; AL-TALIB, K. and CHU, A. 1988. "Intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis with sodium stibogluconate antimony". Br. J. Dermatol. 119:53-57.

90. SHARIQUE, K.E. 1995. "A new intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis with hypertonic sodium chloride solution". J. Dermatol. 22; 732-737.

91. SING, S.; SING, R. and SUNDAR, S. 1995. "Failure of ketoconazole treatment in cutaneous leishmaniasis". Int. J. Dermatol. 34: 120-121.

92. SOLANO, E.; HIDALGO, H. y ZELEDON, H. 1984. "Tratamiento intralesional exitoso de la leishmaniasis por *Leishmania panamensis* con Glucantime®. Med. Cutan. Ibero Latinoamer. 12: 19-24.

93. SOTO, J.; BUFFET, P.; GROGL, M. and BERMAN, J. 1994, "Successful treatment of Colombian cutaneous leishmaniasis with four injections of pentamidine". Am J. Trop. Med. Hyg. 50: 107-111.

94. SOTO, J.; BERMAN, J.; GROGL, M. and OLLIARO, P. 1994, "Limited efficacy of injectable aminosidine as single agent therapy for Colombian cutaneous leishmaniasis". Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 88: 695-698.

95. SOTO, J.; HERNÁNDEZ, N.; MEJÍA, H.; GROGL, M. and BERMAN, J. 1995. "Successful treatment of new world cutaneous leishmaniasis with a combination of topical paromomycin / methyl benzetonium chloride and injectable meglumine antimoniate". Clin. Infec. Dis. 20: 47-51.

96. TALLAB, T.; BAHAMDAN, K.; MIRDAD, S.; JOHARGI, H.; MOURAD, M.; IBRAHIM, K.; EL SHERBINI, A.; KHARKASHAN, E.; KHARE, A. and JAMAL, A. 1996. "Cutaneous leishmaniasis: Schedules for intralesional treatment with sodium stibogluconate". Int. J. Dermatol. 35. 594-597.

97. TEKLEMARIAM, S.; HIWOT, A.G; FROMMEL, D.; MIKO, T.L.; GANLOOV, G. and BRYCESON, A. 1994. "Aminosidine and its combination with sodium stibogluconate in the treatment of diffuse cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania aethiopica*". Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 88: 334-339.

98. TORRE, J.; PRADA, J.L.; VILLANUEVA, J.L.; VALVERDE, F y SÁNCHEZ, P. 1994. "Successful treatment of antimony resistant cutaneous leishmaniasis with liposomal anphotericin B". Clin. Infec. Dis. 18: 1024-1025.

99. TORRES, R.A.; BALZA, R.; COLASANTE, A.; NUNES, M.; SILVA, J.;

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS

CAMINOS, N.; ARAUJO, M.; YUSTIZ, M.; ALEJOS, M. y BARROETA, S. 1995. "La infiltración perilesional de Glucantime® más lidocaína en el tratamiento de la leishmaniasis". XXX Reunión Anual de la Sociedad Venezolana de Dermatología. Caracas.

100. VAN DER ENDEN, E.; VAN COMPEL, A.; STEVENS, A.; VANDEGHINSTE, N. and LE RAY, D. 1994. "Treatment of cutaneous leishmaniasis with oral oitraconazole". Int. J. Dermatol. 33: 153-156.

101. VILORIA, J.; MEJÍA DE ALEJOS, M.; BONFANTE-GARRIDO, R. y SERRANO, J. 1987. "Características ultraestructurales e histopatológicas de la leishmaniasis mexicana venezuelensis". III Simposio Venezolano de Leishmaniasis. Barquisimeto.

102. WEINRAUCH, L.; LIVSHIN, R.; EVEN-PAZ, Z. and EL-ON, J. 1983. "Efficacy of ketoconazole in cutaneous leishmaniasis". Arch. Dermatol. Res. 275: 353-354.

103. YÉPEZ, Y. and SCORZA, J.V 1993. "Intralesional chemotherapy of localized cutaneous leishmaniasis prevalent in Trujillo state, Venezuela". Centro de Investigaciones "José Witremundo Torrealba", Trujillo.