

Tratamiento de la Leishmaniasis Tegumentaria Americana con Meglumina en pacientes con inmunoterapia previa

Pedro Navarro†^{1,5},
Luis A. Colmenares^{1,5},
Olinda Delgado²,
María A. De La Parte³,
Mariana Rivas²,
Romy Plaza⁴,
Ana Graciela Angulo^{1,5},
Nathalie Chacon Fonseca^{1,5}

¹ Sección de Endemias Rurales.
Instituto de Medicina Tropical. UCV.
lacsuarez@yahoo.com
y anagangulom@gmail.com

² Sección de Inmunoparasitología.
Instituto de Medicina Tropical. UCV
olinda.delgado@gmail.com

³ Cátedra de Microbiología.
Escuela de Enfermería. UCV
mariantonia.delaparte@gmail.com

⁴ Escuela de Medicina "Luis Razetti

⁵ Cátedra de Medicina Tropical
Escuela Luis Razetti
Facultad de Medicina
natychacon@yahoo.com

RESUMEN

El antimonio de meglumina (AM) y la inmunoterapia (IMTP), son las opciones terapéuticas individuales más utilizadas en los pacientes con leishmaniasis tegumentaria americana (LTA) en nuestro medio. El objetivo de este trabajo fue evaluar la eficacia terapéutica del AM en pacientes con LTA e IMTP previa y cicatrización lenta de sus lesiones. Los pacientes se evaluaron en la Sección de Endemias Rurales del Instituto de Medicina Tropical (SER-IMT), entre el 01 de enero del año 2002 y el 31 de octubre del 2010. Se contó con la colaboración de la Sección de Inmunoparasitología del referido instituto (SIP-IMT). Se estudiaron 32 pacientes, todos con la forma cutáneo localizada de la enfermedad: 25 adultos (78%); sexo femenino: 16 pacientes (50%); provenientes del estado Miranda: 29 (90%); con tratamiento ambulatorio: 28 (88%); tratamiento intrahospitalario: 4 (12%). Se suministró apenas una serie de AM a la razón de 3.000 mg/día a 15 pacientes (47%); dos series a la razón de 3.000 mg/día a 15 (47%) y tres series a la razón de 4.500 mg/día a 2 (6%). Los tratamientos a las dosis convencionales fueron exitosos. Sólo se identificó un paciente adulto con recaída (3%) al año de culminarse el tratamiento que fue resuelto ambulatoriamente con dos series adicionales de AM a la razón de 3.000 mg/día. El AM en pacientes con IMTP previa tiende a acelerar la cicatrización de las lesiones. Se deben diseñar otros estudios clínicos que confirmen estos hallazgos.

Palabras Clave: Leishmaniasis tegumentaria americana; antimonio de meglumina; inmunoterapia.

TREATMENT OF AMERICAN TEGUMENTARY LEISHMANIASIS WITH MEGLU-MINE IN PATIENTS WITH PREVIOUS IMMUNOTHERAPY

ABSTRACT

Meglumineantimoniate (AM) and immunotherapy (IMTP) are the most widely used individual treatment options in patients with American tegumentary leishmaniasis (LTA) in our country. The aim of this study was the evaluation of the therapeutic efficacy of AM in patients with LTA and previous IMTP with slow healing of their lesions. The patients were evaluated at Rural Endemics Section of the Institute of Tropical Medicine (SER-IMT) between January 1, 2002 and October 31, 2010. It was supported by the Immunoparasitology Section (SIP-IMT) of said institute. Thirty-two patients were studied, all with the localized cutaneous form of the disease: 25 adults (78%); female:

16 patients (50%); coming from Miranda state: 29 (90%); outpatient treatment: 28 (88%); intrahospital treatment: 4 (12%). Only one serie of AM with 3.000 mg/d was given to 15 patients (47%); two series with 3.000 mg/d to 15 (47%) and three series with 4.500 mg/d to 2 (6%). Treatments at conventional doses were successful. Only one adult patient with relapse (3%) was identified one year after the treatment, which was resolved on an outpatient basis with two additional series of AM at a rate of 3,000 mg / day. AM in patients with prior IMTP tends to accelerate the healing of lesions. Other clinical studies should be designed to confirm these findings.

Keywords: American tegumentary leishmaniasis; Meglumineantimoniate; immunotherapy.

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis tegumentaria americana (LTA), enfermedad infecciosa parasitaria de transmisión metaxénica, fue descrita por primera vez en Venezuela por Juan Manuel Iturbe Bescanza en 1917, destacado médico tropicalista, quien describió la presencia de *Leishmaniabrasiliensis* en el raspado de la úlcera de un paciente con lesión crónica de la piel (Iturbe 1971). Esta endemia del medio rural venezolano ha sido ampliamente estudiada y evaluada por Pifano (Pifano 1949; Pifano 1960; Pifano et al. 1959); Medina y Romero (Medina et al. 1957); Hómez (Hómez 1958); Alborno (Alborno 1968); Villalobos (Villalobos et al. 1987); Navarro y Belfort (Navarro et al. 1996; Belfort et al 2003); De Lima, Borges y Convit (De Lima et al. 2010); Navarro y col (Navarro et al. 2009^a; Navarro et al. 2009b; Navarro et al 2011^a) y Colmenares (Colmenares et al. 2014), entre otros investigadores, que han publicado variados aspectos clínicos, epidemiológicos, diagnósticos y terapéuticos de la enfermedad.

Por más de 60 años el tratamiento de elección de esta zoonosis parasitaria ha sido la administración del antimonio de meglumina (AM) (Hómez 1958). En el Instituto de Medicina Tropical (IMT) de la Universidad Central de Venezuela se recomienda su uso en series terapéuticas de 10 días (Belfort et al. 2003; Navarro et al. 2009b; Navarro et al. 2011a; Colmenares 2014).

En la década de los años 80 del siglo pasado, Convit, Rondón, Ulrich y col, publicaron los resultados sobre la IMTP para la LTA variedad cutánea localizada (LCL), desarrollada en el Instituto de Biomedicina de la UCV (IB-UCV) (Colmenares et al. 2014). La IMTP se aplica

por vía intradérmica en las regiones deltoideas en tres dosis cada 6 semanas. La vacuna, de 0,5 ml, contiene 6,4 x 10⁸ promastigotes de *Leishmania* inactivados por autoclave, más bacilos BCG vivos en una dosis de 0,1 mg para pacientes PPD negativos y 0,01 mg para los PPD negativos. También se ha comunicado, que, combinada con quimioterapia con AM, es efectiva para la leishmaniasis cutánea intermedia y la cutánea difusa (Convit et al. 1987; Convit et al. 1996).

La IMTP es una opción terapéutica de esta zoonosis parasitaria. Sin embargo, al IMT acuden pacientes que han recibido IMTP con lesiones ulcerosas, algunas con varios meses de evolución, las cuales no cicatrizan de manera satisfactoria. A ellos se les efectúa un *diagnóstico integral* y se les administra el tratamiento convencional con AM. El *propósito* del artículo es describir los resultados y conclusiones obtenidos con esta experiencia clínica y terapéutica de pacientes con LTA que fueron evaluados en una dependencia ubicada en el Instituto de Medicina Tropical (IMT): la Sección de Endemias Rurales (SER-IMT), la cual contó con el valioso apoyo del diagnóstico de laboratorio efectuado por la Sección de Inmunoparasitología, ubicado también en el mismo instituto (SIP-IMT).

PACIENTES Y MÉTODOS

Todos los pacientes participantes en este estudio recibieron IMTP en otros centros de salud. La escasa mejoría clínica -según su criterio- fue el único motivo de consulta que los motivó para acudir a la SER-IMT entre el 01 de enero del año 2002 y el 31 de octubre del 2010. Todos refirieron que fueron “orientados” por otros afectados por la LTA, sin inmunoterapia previa, cuyo tratamiento en la SER-IMT fue exitoso.

Los pacientes con LTA fueron evaluados inicialmente por el equipo de salud integrado por médicos y estudiantes en la SER-IMT. Aún cuando ellos fueron diagnosticados con LTA, muy pocos presentaron los informes médicos y/o exámenes de laboratorio necesarios que corroborasen el diagnóstico.

En este sentido, a todos se les practicó una evaluación desde el punto de vista clínico y epidemiológico para la *presunción diagnóstica*. Esto es, se

evaluaron sus lesiones ulcerosas y se les interrogó sobre área de proveniencia, su trabajo, o si viajaron a zonas endémicas, de acuerdo al formato de historia clínica utilizado en la SER-IMT. Ambas indagaciones tenían que ser positivas para continuar al próximo paso, la realización de pruebas especializadas en la SIP-IMT, para efectuar entonces, el *diagnóstico de laboratorio* (Navarro et al. 2004; Pifano 1961; Navarro et al. 2011b; Abdul-Hadi et al. 2012)

Así, los pacientes fueron referidos en la SIP-IMT para dicho diagnóstico. Aquí se les determinó los anticuerpos antileishmania en sangre por el método de inmunofluorescencia indirecta (IFI), la prueba intradérmica de la leishmanina (IDR) y la determinación de amastigotes en frotis por escarificación de segmentos de piel de las úlceras en estudio coloreados con Giemsa. Este último se hizo con el fin de obtener el *diagnóstico de certeza* al visualizarse los amastigotes del parásito (Reyes Romero et al. 2015).

Una vez realizados los procedimientos inherentes al diagnóstico presuntivo al diagnóstico de laboratorio ya referidos, se efectuó el *diagnóstico integral* de LTA (clínica + epidemiología + laboratorio) que recomienda la CMT para las enfermedades tropicales en general y para la LTA en particular (Navarro et al. 2004; Pifano 1961; Navarro et al. 2011b; Abdul-Hadi et al. 2012).

Los pacientes con el diagnóstico integral de LTA, entonces, fueron tratados. Aquí es importante destacar el lugar y la importancia que los exámenes generales de laboratorio, en su abordaje y tratamiento. Por ejemplo, a los mayores de 40 años se les solicitó una evaluación cardiovascular previa a la administración del antimonial. Dicha solicitud a este grupo etéreo responde a su mayor prevalencia de enfermedades tales como hipertensión arterial sistémica u otras condiciones que pueden comprometer su salud por efectos del tratamiento antiparasitario.

A todos ellos, antes, durante y al finalizar el tratamiento, se les solicitó una hematología completa y pruebas de química sanguínea tales como la glicemia y las de funcionalismo hepático y renal así como exámenes simples de heces y orina (Navarro et al.

2009b). Esto se realizó tanto con los fines de detectar cualquier alteración de laboratorio que cursase “asintomática” y que contraindicase el inicio del tratamiento, como por ejemplo un aumento patológico de las transaminasas, o bien, para la detección precoz de los efectos secundarios del AM, una vez instituido el tratamiento.

El manejo terapéutico de los pacientes dependió del tipo de úlceras presentes al momento de la evaluación clínica, esto es si se consideraron como complicadas o no complicadas (Navarro et al. 2009b).

Todos aquellos con úlceras complicadas, es decir, que cumplan con alguna de las siguientes características:

- Lesiones extensas, sangrantes y dolorosas.
- Lesiones en miembros inferiores.
- más de 3 lesiones.
- presentes en pacientes menores de 12 años.
- presentes en pacientes mayores de 65 años.

Todas las lesiones complicadas fueron hospitalizadas (Navarro et al. 2011a). Se les refirió para su hospitalización en los Servicios de Enfermedades Infecciosas del Adulto o al Servicio de Pediatría Médica Infecciosa, ubicados en el Hospital Universitario de Caracas (HUC) dependiendo del caso.

Todos aquellos con úlceras no complicadas, esto es, si carecían de las características mencionadas para las úlceras complicadas, fueron tratados de manera ambulatoria y supervisada cada semana por la SER-IMT.

El tratamiento antiparasitario específico con AM fue indicado de acuerdo a la clasificación de las lesiones.

En este sentido, a los pacientes con criterio de tratamiento ambulatorio se les indicó una serie de AM a la dosis de 3.000 mg diarios por vía intramuscular profunda (glúteos) suministrados de la siguiente manera: 1 ampolla en cada glúteo, siempre a la misma hora de la mañana por 10 días consecutivos. Luego de 10 días de “descanso”, es decir, sin recibir el AM, fueron reevaluados clínicamente. Si las lesiones aún persistían entonces se les repetía otra serie igual a la primera. De manera excepcional se suministraron tres

series. En todos los casos se monitorizaron los efectos secundarios a través de los exámenes de laboratorio generales antes mencionados.

A quienes tenían criterio de hospitalización, el tratamiento fue indicado por el servicio tratante siguiendo las pautas comunicadas en la literatura especializada (Navarro et al. 2009b; Colmenares et al. 2014). A los adultos, se les suministró una serie de AM a la dosis de 3.000 o 4.500 mg diarios y a los niños, 70 mg/kg/día (Navarro et al. 2009d; Navarro et al. 2011d). La duración de la serie así como el “descanso” y la decisión de suministrar una segunda o tercera serie, se efectuó a semejanza de lo expuesto en los pacientes bajo tratamiento ambulatorio. Al terminar la primera serie, ellos fueron egresados y durante su “descanso” el paciente estuvo incorporado a sus labores habituales.

A los pacientes con infección bacteriana sobreagregada de sus lesiones ulcerosas fueron tratados de distinta manera según fuese el caso.

Si dicha infección se asentó en lesiones leishmánicas complicadas, éstos recibieron tratamiento antibacteriano según el criterio del servicio tratante. Si se asentó en lesiones leishmánicas no complicadas, entonces recibieron tratamiento antibacteriano con cefadroxilo por vía oral, de manera ambulatoria y a las dosis convencionales para las infecciones de la piel según se tratase de adultos o niños (Navarro et al. 2009c).

El criterio de curación clínica estuvo dado por la cicatrización de las lesiones al término de la primera serie. Si aún para este momento ésta no era satisfactoria, se indicó una segunda serie de AM. Y si al término de la segunda serie, la cicatrización no era satisfactoria, entonces se comenzó una tercera serie.

Luego de culminar el tratamiento completo, todos los pacientes fueron reevaluados al mes y a los 6 meses. Si en este momento, la cicatrización no presentó cambios, entonces fueron egresados de la consulta con controles anuales. No obstante, se les enseñó cómo identificar las recaídas de las lesiones: presencia de nódulos alrededor de la cicatriz anterior; reactivación inflamatoria de la lesión ya

cicatrizada; presencia de lesiones o molestias en las zonas mucosas de cabeza y cuello. En estos casos, se les instruyó que deben acudir a la consulta para indicar el tratamiento correspondiente, incluso antes del control anual. Durante todo el proceso, se le hizo un seguimiento fotográfico a pacientes seleccionados (Navarro et al. 2011d).

RESULTADOS

Las características demográficas y clínicas las especificaremos a continuación. La distribución por sexo fue de 16 femeninos (50%) y 16 masculinos (50%). Se consideró que hasta los 12 años el paciente era pediátrico; de 13 años o más, adulto, coincidiendo con los criterios del HUC. De los 32 pacientes, 25 fueron adultos (78%) y 7, niños (22%). La edad promedio calculada fue de 29 años. Además, 29 (90%) provenían del estado Miranda. Como antecedente epidemiológico, se encontró que 28 (88%) residían en zonas endémicas y 4 (12%) la adquirieron a modo de enfermedad del viajero. En cuanto al manejo clínico, 28 (88%) recibieron tratamiento ambulatorio y 4 fueron hospitalizados (13%).

Es importante puntualizar dos detalles clínicos de esta investigación. Por una parte, sólo 8 pacientes (25%) finalizaron el esquema de inmunoterapia, todos adultos. Por la otra, 16 (50%) presentaron una lesión ulcerosa; 7 (22%) dos; 4 (13%) tres; 5 (16%) cuatro. Todos presentaron su (s) úlcera (s) en sólo una región del cuerpo: 23 en los miembros superiores (72%); 6 en los miembros superiores (19%); 2 en la espalda (6%) y 1 en la cara (3%). Ninguna lesión leishmánica superó los 6 cm de diámetro.

Al especificar el tipo de población que recibió el tratamiento, obtuvimos los siguientes resultados: a) una serie a razón de 3.000 mg/día de AM a 15 pacientes (48%): 14 adultos (93%) bajo tratamiento ambulatorio y 1 niño (7%) que fue hospitalizado; dos series a razón de 3.000 mg/día a 15: 9 adultos (60%) todos ambulatorios y 6 niños (40%) incluyéndose uno hospitalizado; tres series a razón de 4.500 mg/día a dos pacientes (13%), quienes fueron hospitalizados.

Todos los pacientes respondieron de manera

adecuada a la dosis indicada y fueron egresados a los seis meses por curación clínica de sus lesiones. Sólo se identificó una recaída (3%) al año de culminarse el tratamiento que fue resuelto con dos series de AM a la razón de 3.000 mg/día. Hasta la fecha, es la única recaída registrada de esta serie. Tal como puede observarse, predominó ampliamente el tratamiento ambulatorio y no fue necesaria la aplicación de la dosis máxima de AM: 6.000 mg/día.

En lo referente a los efectos secundarios del tratamiento indicado, 8 pacientes (25%) refirieron mialgias y artralgias de moderada intensidad que cedieron con analgésicos comunes y 4 presentaron hematuria microscópica (13%). No se identificó ninguna complicación durante el suministro de la primera serie. En quienes se identificaron dichos efectos, todos ocurrieron al finalizar la segunda serie y durante los 10 días de “descanso” éstos desaparecieron.

DISCUSIÓN

La IMTP es una opción para el tratamiento de los pacientes que padecen LTA. No obstante, en ocasiones la cicatrización de las lesiones es lenta e incluso puede prolongarse por varios meses. Algunos de ellos acuden al Instituto de Medicina Tropical en la búsqueda de una solución a este problema. En la SER-IMT se les indica AM a las dosis que el grupo ha publicado en la literatura. En estos casos, la cicatrización de las lesiones es más rápida respecto a quienes nunca han recibido la IMTP.

La IMTP aplicada por el grupo de investigadores del Instituto de Biomedicina (IB-UCV), consiste en una vacuna combinada de dos antígenos: BCG más promastigotes de *Leishmania*. Dicha inmunoterapia estimula la respuesta Th1 (demostrado por una reacción positiva a la prueba dérmica de Montenegro y a la proliferación celular y la producción de IFN-gamma in vitro, con poca respuesta de anticuerpos) (Tapia et al. 1998). Las células dendríticas, como células presentadoras de antígenos son las responsables de activar, inducir y mantener la respuesta del sistema inmunitario en la piel o generar tolerancia (Motta et al. 2016).

La reactivación o no curación de las lesiones de LCL con la IMTP, podría ser explicado por varios factores multicausales, como la edad del paciente y la no presencia de un sistema inmunológico competente, en menores de 5 o mayores de 65 años, los hábitos tabáquicos importantes y su efecto sobre la piel, la presencia de desnutrición, la infección secundaria, lesiones múltiples y el uso de sustancias irritantes culturalmente recomendadas (Carrero et al. 2011). También, es lógico plantearse la hipótesis de que la inmunoterapia no fue efectiva en eliminar al parásito y podría determinar la reaparición de nuevas lesiones años posteriores a la aplicación de la IMTP, cuando las condiciones inmunológicas del paciente sean distintas. Dicha situación ha sido observada en la Sección de Endemias Rurales, casi 20 años después (comunicación personal Dres. Ana Angulo, Pedro Navarro y Nathalie Chacón).

La respuesta efectiva al tratamiento con AM posterior a la inmunoterapia ha sido referenciada por otros grupos de investigadores. Una de las grandes *ventajas* de usar inmunoterapia previa a la terapia con AM, podría ser la reducción de la dosis y la duración de la terapéutica, disminuyendo considerablemente las probabilidades de efectos adversos (Mayrink et al. 2006).

No se encontraron publicaciones de series de pacientes similares a ésta y bajo tratamiento con la inmunoterapia según la preparación y aplicación que hace el IB-UCV. Por esta razón, no se pudo contrastar los resultados de esta investigación. Un hallazgo digno de destacarse es que la mitad de ellos se curaron clínicamente con apenas una serie de tratamiento con AM. Esto ocurrió en contraste con la experiencia global del grupo en la cual se hace necesaria la administración de dos series de 3.000 mg/día hasta en más del 80% de los pacientes adultos con LTA pero sin IMTP previa (Navarro et al. 2009^a; Navarro et al. 2009^b; Navarro et al. 2011^a; Colmenares et al. 2014). Este hallazgo debe ser confirmado por otros estudios similares a éste.

En este orden de ideas, sería conveniente el diseño de estudios clínicos multicéntricos, a gran escala, con

su respectivo aval bioético, que evalúen la eficacia terapéutica del AM en pacientes con IMTP previa. Así, se podría acortar el número de días para ambas alternativas terapéuticas y los pacientes pudieran verse beneficiados por ello. Ésta es una tarea pendiente una vez que se supere la aguda escasez de medicamentos que se está atravesando nuestro país en la actualidad (Gutiérrez 2016).

A pesar de estas dificultades, la SER-IMT –antes conocida como Consulta de Endemias Rurales, fundada en 1940 por Félix Pifano (Navarro 2015), continua en su labor de atención integral al paciente consultante. Su recorrido ha sido largo y fecundo desde entonces. Al comienzo, ésta no tuvo una sede fija. No obstante, al terminarse de construir en 1956 el IMT, Pifano se establece aquí de manera definitiva (Navas 2000), incluso la Consulta antes referida. En cualquier caso, todo el personal que se ha desempeñado en su seno, ha desplegado actividades asistenciales, docentes, investigativas e incluso de extensión universitaria que han resonado en el devenir histórico del IMT y la UCV.

REFERENCIAS

- ABDUL-HADI S., NAVARRO P., FILGUEIRA I., MARTÍN A., SILVA M., (2012). “Leishmaniasis visceral. Diagnóstico y tratamiento en pacientes atendidos en Medicina Tropical y el Hospital Universitario de Caracas”. *Informe Médico*; 14: 61-68.
- ALBORNOZ R., VÁSQUEZ, L., ROSARIO P., (1968). “Estudio de un brote epidémico de Leishmaniasis tegumentaria americana en el Municipio Choroní, estado Aragua”. *Dermatol Venez*; 7: 659-670.
- BELFORT E., BOTTO C., (2003). “Leishmaniasis tegumentaria americana”. Universidad Central de Venezuela Facultad de Medicina (Escuela “Luis Razetti”). Cátedra de Medicina Tropical. Tomo III. Pág: 39-52. Caracas.
- CARRERO RANGEL JA, BORGES RH, CONVIT GARCIA J, AVILAN ROVIRA J, DE LIMA H. (2011) *Inmunoterapia de la leishmaniasis cutánea: factores que influyen su efectividad*; Bol Mal y Sal Ambient; 51:25-33.
- CASTÉS M, TAPIA FJ. (1998) *Immunopathology of American tegumentary leishmaniasis*; 49:42-56.
- COLMENARES L., NAVARRO P., DE LA PARTE MA., RIVAS MA., CHACÓN N., ROSAS J., DELGADO O., ANGULO A., (2014). “Leishmaniasis Tegumentaria Americana: tratamiento ambulatorio con meglumina a la dosis de 3.000 mg diarios”. *Revista de la Facultad de Medicina*; 37 (1):25-32.
- CONVIT J., RONDÓN A., URLICH M., CASTELLANOS P L., CASTES M., (1987). “Immunotherapy versus Chemotherapy in Localized Cutaneous Leishmaniasis”. *Lancet*; I (8530): 401-405.
- CONVIT J., ULRICH M., CASTELLANOS PL., PINARDI ME., LIMA H., (1996). “Desarrollo de la inmunoterapia contra la leishmaniasis cutánea localizada en el Instituto de Biomedicina”. *Gac Méd Car*; 104:232-246.
- DE LIMA H., BORGES R., ESCOVAR J., CONVIT J., (2010). “Leishmaniasis cutánea americana en Venezuela: un análisis clínico-epidemiológico a nivel nacional y por entidad federal, 1988-2007”. *Bol. Mal. Salud Amb. L*:283-299.
- GUTIÉRREZ A., (2016). “Leishmaniasis: falta de medicamentos es una verdadera tragedia nacional”. *Revista Zeta* 2053: 12-13.
- HÓMEZ J., (1958). “Leishmaniasis tegumentarias: estudio sobre 61 casos, especialmente en el Estado Zulia, Venezuela: Tratamiento con Glucantime”. *Rev Soc Med – Quirúrg del Zulia*; edición especial: 13-18
- ITURBE J., (1917). “Primer caso de leishmaniasis cutánea en Venezuela”. *Gac Méd Car*; 24: 20-21.
- MAYRINK W, DE CARVALHO BOTELHO A, ARAÚJO MAGALHÃES P et al. (2006) *Immunotherapy, Immunochemo-therapy and Chemotherapy for American Cutaneous Leishmaniasis Treatment*; Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; 39:14-21.
- MEDINA R., ROMERO J., (1957). “Estudio sobre la Leishmaniasis tegumentaria americana en Venezuela”. *Dermatol Venez*; 1:30-86.
- MOTTA JM, RUMJANEK VM. (2006) *Sensitivity of Dendritic Cells to Microenvironment Signals*; 2016: 4753607.
- NAVARRO P., BELFORT E, MARTÍN A., DELGADO O., (1996): “Vigencia del N-Metilglucamine en el tratamiento de la Leishmaniasis en los niños”. *Bol VenezInfectol*; 6:53-55.
- NAVARRO P., BELFORT E., MARTÍN A., GARCIA J., GARRIDO E., DELGADO O., CORASPE V., (2004). “Evaluación terapéutica del antimonio de meglumina en niños con leishmaniasis tegumentaria americana”. *Arch Venez Puer Pediatr*; 67: 63-66.
- NAVARRO P., CHACÓN N., SILVA S., COLMENARES L A., ROJAS O., DE LA PARTE M A., CORASPE V., RIVAS M., SILVA M., (2011d). “Leishmaniasis tegumentaria americana: el seguimiento fotográfico en la evolución clínica del tratamiento con meglumina”. XVII Jornadas Nacionales de Infectología. Isla de Margarita. Bol VenezInfectol; 22: 83-84.
- NAVARRO P., COLMENARES L A., ROSALES R., POSTALIAN A., CORASPE V., SILVA S., (2009a). “Tratamiento de Leishmaniasis tegumentaria con meglumina”. *Informed*; 11: 73-78.
- NAVARRO P., COLMENARES LA., CHACÓN N., MARTÍN A., MONTERO R., GARRIDO E., MENDOZA I., CORASPE V., (2011b). “El diagnóstico presuntivo en enfermedades infecciosas parasitarias: casos clínicos”. *Informed* 1;13:13-21.
- NAVARRO P., CORASPE V., COLMENARES L A., DELGADO O., SILVA S., MIQUILARENO M., DE LA PARTE M., CHACÓN

- N., (2011a). "Leishmaniasis tegumentaria americana en miembros inferiores. Diagnóstico y terapéutica". *Informe Médico*; 13: 355-360.
- NAVARRO P, MARTÍN A., DE LA PARTE M A., GARRIDO E., ROBLES F., SILVA S., DELGADO O., COLMENARES L A., RAMOS L., QUILARQUE S., CORASPE V., (2011c). "Meglumina en series terapéuticas de 10 días en niños con Leishmaniasis tegumentaria americana". *RevFacMed Caracas*; 34: 54-59.
- NAVARRO P, RIERA J., CARVAJAL A., SILVA S., COLMENARES L A., RÍOS H., (2009) "Leishmaniasis ¿Cuándo hospitalizar?". *Kasmera*; 37: 117-130.
- NAVARRO P, SILVA S., DE LA PARTE M A., COLMENARES L A., CORASPE V., GARRIDO E., REDONDO M C.,(2009). "Utilidad del cefadroxilo en Leishmaniasis tegumentaria americana con infecciones piógenas sobreagregadas". *Kasmera*; 37: 131-139.
- NAVARRO P, SILVA S., RAMÍREZ O., RODRÍGUEZ MI., QUIJADA S., RAMÍREZ O., CORASPE V., ANDRADE E., DELGADO O., DE LA PARTE MA., (2009b). "Leishmaniasis tegumentaria americana: efectividad del antimonio de meglumina en series terapéuticas de 10 días" *RevFacMed Caracas*; 32:101-106.
- NAVARRO P., (2015). "Se propaga la leishmaniasis". Disponible en: <http://www.larazon.net/2015/04/pedro-navarro-se-propaga-la-leishmaniasis/1434617013476999/>. Consultado el 14/01/2017.
- NAVAS G., (2.000). "Félix Pifano". *Vitae Academia Biomédica*. <http://vitae.ucv.ve/?module=articulo&rv=60&n=1921&m=3&e=2010>. Consultado el 17/04/2017.
- PIFANO F, ALVAREZ A., NOGERT C., SCORZA JV.,(1959). "Comprobación del *Plebotomus panamensis* como transmisor de la leishmaniasis tegumentaria americana en Venezuela". *Gac Méd Car*; 67:229-235.
- PIFANO F., (1949). "La Leishmaniasis tegumentaria en Venezuela". *ArchVenezMedTropParasitolMed*; 1: 170-182.
- PIFANO F., (1960). "Aspectos epidemiológicos de la Leishmaniasis tegumentaria americana en la región neotrópica con especial referencia a Venezuela". *ArchVenezMedTropParasitolMed*; 3: 31-61.
- PIFANO F., (1961). "La enseñanza de Medicina Tropical en la Facultad de Medicina". *ArchVenezMedTropParasitolMed*; 4: 126-140.
- REYES ROMERO H., NAVARRO ROJAS P, RUIZ MONTUFAR., SEMIDEY CHÁVEZ B., (2015) "Leishmaniasis tegumentaria americana". En: H. Reyes, P. Navarro, H Reyes. *Medicina Tropical e Infecciones del Viajero Segunda reimpresión*. Universidad Central de Venezuela. Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico. Pág. 441-461. Caracas.
- VILLALOBOS G., VARGAS DE CAMINO N., FLORES DE DURÁN T., DÍAZ ANCIANI I., (1987) "Leishmaniasis tegumentaria americana: Aspectos clínicos, parasitológicos e inmunoalérgicos en Zipayare, edo. Zulia". *Kasmera*; 15: 147-165.