Evaluación del uso del antimoniato de meglumine en leishmaniasis cutánea en niños

Lídice Benavides[1], Tatiana Drummond[2], Pedro Navarro[3], Luzalba Nweihed[2], Benny Rodríguez[2], María Ana Rivas[4], Angela Troncone[5]

RESUMEN

Introducción: En el tratamiento de la leishmaniasis tegumentaria, los antimoniales pentavalentes representan la principal opción terapéutica, ya que pueden ser utilizados en diversos esquemas. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la respuesta terapéutica y complicaciones del antimoniato de meglumine a dosis de 70 mg/kg/día en una serie de 10 días. **Método:** Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en el cual se evaluó la evolución clínica y factores pronósticos de la respuesta al tratamiento con antimoniato de meglumine a la dosis de 70 mg/kg/día en los niños con diagnóstico de leishmaniasis tegumentaria americana que fueron ingresados entre los años 2003 y 2013 en el Hospital Universitario de Caracas. **Resultados:** Se incluyeron 47 pacientes, 53,1 % del sexo femenino; la edad media fue de 5,8 años (SD ±3,3); el 70,2 % provenía del estado Miranda. Al evaluar el estado nutricional, el 73,9 % fueron eutróficos. La manifestaciones clínicas más frecuentes fueron úlceras en 97,8 % de los pacientes, localizadas mayormente en miembros inferiores (47 5) y superiores (33 %). El 50 % recibió antimoniato de meglumine durante 10 días, el 45,6 % ameritó 2 series y el 4,3 % 3 series. Ningún paciente presentó efectos secundarios por el tratamiento con el meglumine. Al evaluar los factores que condicionan la administración de más de una serie se observó que ser eutróficos fue un factor protector con un OR= 0,13 **Conclusión:** El tratamiento de la leishmaniasis cutánea a la dosis de 70mg/kg/día demostró ser efectivo y seguro en pacientes pediátricos.

Palabras clave: Leishmaniasis tegumentaria, niños, antimoniato meglumine

SUMMARY

Introduction: Pentavalent antimonials are considered the main therapeutic option as treatment of leishmaniasis because they may be used in different therapeutic regimens. The objective of this study was to evaluate the therapeutic response to meglumine antimoniate at doses of 70 mg/kg/day during 10 days. **Method:** A descriptive cross-sectional study; in which we evaluated the clinical course and prognostic factors for the response to treatment with meglumine antimoniate at doses of 70 mg/kg/day; was conducted in children with diagnosis of american cutaneous leishmaniasis, admitted between 2003 and 2013 at the University Hospital of Caracas. **Results:** Forty seven patients, 53.1 % female, were included. The mean age was 5.8 years (SD + 3,3); 70.2 % of cases came from Miranda state. In assessing the nutritional status, 73.9 % were eutrophic. The most common clinical manifestations were ulcers (97.8 %), located mostly in the lower (47 5) and upper (33 %) extremities. 50 % of patients received a serie of meglumine antimoniate for 10 days, 45.6 % required two series and 4.3 % of them, 3 series. No patient had side effects from treatment with meglumine. In evaluating the factors affecting the need of more than one series of treatment, the eutrophic state was a protective factor with OR = 0.13. **Conclusion:** Treatment of cutaneous leishmaniasis at doses of 70mg/kg/day was effective and safe to pediatric patients

Key words: Cutaneous leishmaniasis, children, meglumine antimonate

[1]Residente de segundo año de Infectología Pediátrica. Hospital Universitario de Caracas
[2]Adjunto del Servicio de Pediatría Médica Infecciosa. Hospital Universitario de Caracas
[3]Profesor Titular de la Cátedra de Medicina Tropical. Universidad Central de Venezuela
[4]Licenciada en Bioanálisis Sección de Inmunoparasitología. Instituto de Medicina Tropical. Universidad Central de Venezuela
[5]Jefe de Servicio de Pediatría Médica Infecciosa. Hospital Universitario de Caracas

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis tegumentaria (LT) es causada por un protozoario del género *Leishmania*. Este parásito se transmite a los seres humanos mediante la picadura de vectores tipo flebotominos, previamente infectados por medio de la ingestión sanguínea sobre un huésped vertebrado infectado [1,2].

En los últimos años ha ocurrido un aumento de la LT debido a los cambios climáticos naturales o provocados por la población, aunados al hecho de que el avance en los métodos de diagnóstico facilita la detección [3,4]. La LT es endémica en 88 países del mundo y se considera que 350 millones de personas corren el riesgo de contraer esta enfermedad [5,6].

En Venezuela, la LT presenta una amplia distribución geográfica, con predominio en las regiones montañosas, de piedemonte o selváticas, donde pueden tener carácter endo-epidémico. La incidencia y prevalencia de la enfermedad se desconoce, debido entre otros factores, al sub-registro de pacientes, a la deficiente recolección de datos, a la dificultad en el reconocimiento de las formas incipientes y de los casos con manifestaciones no clásicas [7,8].

La leishmaniasis tegumentaria tiene alta incidencia en las zonas rurales y periurbanas con alto impacto social que impide el desenvolvimiento normal del paciente en su trabajo y en sus actividades cotidianas [8]. Se ha reportado que en los estados Mérida, Lara, Trujillo y Sucre, aproximadamente un niño de cada cinco abandona la escuela antes de completar el nivel de educación básica por las recaídas de esta enfermedad [9,10].

Al igual que muchas otras enfermedades infecciosas, tropicales, parasitarias y metaxénicas, la incidencia de LT puede verse influenciada por una serie de factores socioeconómicos capaces de incrementar o disminuir el número de casos en una región o regiones colindantes, incluso su migración entre regiones endémicas o a países y regiones no endémicas [9,11-13]. Sin embargo, los estudios que evalúan el impacto de las variables macroeconómicas y macrosociales sobre la incidencia de las enfermedades transmisibles han sido escasamente publicados [14,15].

La leishmaniasis se caracteriza por úlceras únicas o múltiples y ocasionalmente por nódulos difusos que no se ulceran. Las lesiones pueden cicatrizar espontáneamente o por el contrario persistir por meses y hasta años. La forma de presentación clínica más frecuentemente observada en Venezuela es la leishmaniasis tegumentaria americana (LTA), variedad localizada [15,16].

El diagnóstico presuntivo de la LT es básicamente clínico epidemiológico y es confirmado mediante la reacción de Montenegro (MST) e imnunofluorescencia indirecta (IFI) [17].

Los antimoniales pentavalentes representan la principal opción terapéutica, siendo en nuestro medio el antimoniato de meglumine la droga de primera línea. De acuerdo a las orientaciones del Ministerio de Salud de Brasil, la dosis de antimoniato de meglumina es de 35 a 70 mg/kg/día (equivale a 10-20 mg/kg/día de sal de antimonio), durante 20 días continuos, con posibilidad de repetir un segundo ciclo de 30 días en caso de la no resolución de lesiones a los 90 días de finalizado el primer ciclo, con tasas de fracaso de tratamiento de un 47 % [18]. Esta misma dosis de tratamiento durante 20 días ha sido utilizada en Irán con una tasa de fracaso de tratamiento en los pacientes de un 22,6 % con efectos adversos de un 14,2 % [19].

La recomendación del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela, la cual es seguida en el Servicio de Pediatría Médica Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas, consiste en el uso del antimoniato de meglumina (N-metilglucamina) a la dosis de 70 mg/kg/día en series terapéuticas de 10 días con reposo intercalado durante 10 días [15,20]. Se hospitaliza a todos los pacientes pediátricos para recibir el tratamiento con meglumina a fin de monitorizar todos los posibles efectos adversos y garantizar el cumplimiento del mismo.

Se planteó como objetivo de la presente investigación evaluar la respuesta terapéutica y complicaciones del antimoniato de meglumine a la dosis de 70 mg/kg/día en serie de 10 días en pacientes pediátricos con diagnóstico de LTA.

MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo de corte transversal en donde se incluyeron todos los pacientes con edades comprendidas entre 2 y 12 años hospitalizados en el servicio de Pediatría Médica Infecciosa, del Hospital Universitario de Caracas con diagnóstico de LTA que acudieron entre los años 2003 y 2013. La información fue recabada de forma secundaria mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes y recopiladas en un instrumento de trabajo diseñado para tal fin. Los datos registrados fueron los siguientes: edad, sexo, nivel socioeconómico evaluado en base al método de Graffar Méndez Castellano, escolaridad, estado nutricional, características de la lesión, pruebas de leishmanina, serología, realización de diagnóstico de certeza por frotis por escarificación, tratamiento (dosis recibida y número de series recibidas) y curación de la lesión. El estado nutricional fue evaluado en base a parámetros de peso y talla, utilizando para su clasificación nutricional las tablas de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Luego de la revisión de historias se incluyeron 47 pacientes con diagnóstico de LTA.

Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico EPI INFO 7.0, STATA 12, realizándose análisis descriptivo y regresión logística.

RESULTADOS

La edad media de la muestra fue 5,8 años (SD ± 3,3 años con un rango entre los 2 y 12 años) (Tabla 1). Las características demográficas y el estado nutricional de la muestra estudiada se especifican en la Tabla 1. El 21,3 % (n=10) de los pacientes tenían familiares que habían presentado diagnóstico de infección por LTA con anterioridad a la presentación del cuadro clínico.

Tabla 1. Características demográficas y estado nutricional

Variables	Pacientes N	%
Sexo		
Femenino	25	53,1
Masculino	22	46,8
Graffar		
3	1	2,1
4	3	6,4
5	43	91,5
Estado de procedencia		
Miranda	33	70,2
Distrito Capital	6	12,7
Vargas	3	6,3
Otros	5	10,8
Diagnóstico nutricional		
Desnutrición	6	12,9
Eutrófico	34	73,9
Sobrepeso	4	8,8
Zona crítica	2	4,4
TOTAL	47	100

La manifestación clínica más frecuentemente observada fue la úlcera con un 97,8 % (n=46). Los tipos y número de las lesiones se describen en la Tabla 2. En el 47 5 (n=21) de los pacientes las lesiones estuvieron ubicadas en miembros inferiores, en el 33 % (n=15) en los miembros superiores, cabeza 9 % (n=4); tórax 7 5 (n=3) y en abdomen 4 % (n=2).

Tabla 2. Tipos y número de úlceras.

	n	%
Tipo de lesión		
Úlcera	46	97,8
Nódulo	1	2,1
Número de ulceraciones		
Única	42	89,4
Dos	3	6,4
Tres	1	2,1
Cuatro	1	2,1
Total	47	100

El diagnóstico de los pacientes fue confirmado mediante las pruebas de leishmanina y de los anticuerpos fluorescentes en sangre resultando positivas en el 76,59 % (n=36). En el 23,4 % (n=11) de los pacientes no se encontró reporte en la historia clínica de la realización de las pruebas. El diagnóstico de certeza se obtuvo en el 44,7 % de los pacientes (n=21), en los cuales se evidenció el amastigote de *Leishmania spp*. en el frotis por escarificación de las úlceras.

Todos los pacientes permanecieron hospitalizados durante 10 días para cumplir el tratamiento con antimoniato de meglumina (Glucantime) vía intramuscular a la dosis de 70 mg/k/día en el 93,6 % (n=44) y de 100 mg/k/día en 3 pacientes (6,4 %). En el 50 % de los pacientes (n=23) fue necesario solo una serie de 10 días para la curación; 45,6 % (n=21) de los pacientes recibió 2 series de 10 días con un intervalo de descanso de 10 días entre cada una y el 4,3 % (n=2) ameritó 3 series de tratamiento. Ninguno de los pacientes fue tratado con inmunoterapia. Ningún paciente presentó toxicidad por la terapia con el antimoniato de meglumina. Solo 3 pacientes (6,4 %) presentaron recaída con reaparición de la lesión a partir de los 3 a 5 meses de finalizado el ciclo anterior, motivando la administración de un nuevo ciclo de antimoniato de meglumina

Se realizó un análisis de regresión logística para evaluar los factores que determinaron la necesidad de más de una serie de quimioterapia, considerando la edad, sexo, estado nutricional, Graffar, número y área de las lesiones, obteniéndose que el ser eutrófico con un OR=0,13 (SD ± 0,11 IC 95 %: 0,02-0,69) constituía un factor de protección que evitaba una segunda serie de meglumina (Tabla 3).

Tabla 3. Factores pronósticos que condicionan la necesidad de más de un ciclo de meglumine

N° de ciclos	OR	Std.Err	z	P>z	(IC 95 %)	
Edad	1,06	0,11	0,53	0,595	0,860	1,296
Sexo	0,94	0,68	-0,09	0,928	0,220	3,869
Graffar	5,08	7,02	0,18	0,239	0,330	76,080
N° de lesiones	0,59	0,65	-0,48	0,634	0,070	5,078
Área de lesión	0,99	0,02	-0,42	0,673	0,952	1,031
Eutrófico	0,13	0,11	-2,39	0,018	0,020	0,689

DISCUSIÓN

La leishmaniasis es una enfermedad que afecta a las poblaciones más pobres del planeta. Está asociada a malnutrición, desplazamientos

de población, malas condiciones de vivienda, debilidad del sistema inmunitario y falta de recursos económicos. Adicionalmente ha sido vinculada a los cambios ambientales como la deforestación, la construcción de presas, los sistemas de riego y la urbanización [11]. Se estima que cada año se producen 1,3 millones de nuevos casos y entre 20 000 y 30 000 defunciones por esa causa. Solo una pequeña parte de las personas infectadas por Leishmania padecen la enfermedad [11].

Se han establecido los principales factores de riesgo para el desarrollo de la infección, entre los que están:

a.-Condiciones socioeconómicas: la pobreza aumenta el riesgo de leishmaniasis. Las malas condiciones de vivienda y las deficiencias de saneamiento de los hogares (por ejemplo, la ausencia de sistemas de gestión de residuos, alcantarillado abierto) pueden promover el desarrollo de los lugares de cría y reposo de los flebótomos y aumentar su acceso a la población humana. Los flebótomos se ven atraídos por el hacinamiento, ya que este proporciona una buena fuente de ingesta de sangre. Los hábitos de comportamiento humano (por ejemplo, dormir a la intemperie o en el suelo) también pueden aumentar el riesgo. El uso de mosquiteros tratados con insecticida reduce el riesgo [11].

b.-Malnutrición: las dietas bajas en proteínas, hierro, vitamina A y zinc aumentan el riesgo de que la infección progrese.

c.- Movilidad de la población: las epidemias de las dos formas principales de leishmaniasis a menudo se asocian con la migración y el desplazamiento de personas a zonas donde ya existen ciclos de transmisión. La exposición en el trabajo y el aumento de la deforestación siguen siendo factores importantes. Por ejemplo, asentarse en zonas previamente boscosas significa acercarse al hábitat del flebótomo, lo que puede llevar a un aumento rápido del número de casos [11].

En el presente estudio no se evidenció predominio en sexo ni grupo etario como factor predisponente en la evolución de las lesiones cutáneas. La mayoría de los pacientes provenía fundamentalmente de los alrededores de la carretera Petare Guarenas, lo cual está en concordancia con lo reportado por otros autores [7,8]. Así, el estado Miranda continúa aportando la mayoría de los casos que fueron hospitalizados en este centro, lo cual confirma lo reportado por Medina y Romero a finales de los años cincuenta del siglo pasado en su estudio que identifica a este estado como una de las principales áreas endémicas de la LTA del país [21].

La permanencia en áreas endémicas incrementa el riesgo de infección mediado por las malas condiciones de la vivienda, el saneamiento inadecuado del medio ambiente y la falta de medidas protectoras personales. Adicionalmente, la LT se ha relacionado con la pobreza, al igual que otras enfermedades infecciosas [22], con lo cual coincide el hecho de que el estado socioeconómico predominante en el presente estudio fue el Graffar V. Múltiples autores han asociado la LT a un estado de malnutrición [11]. Sin embargo, al evaluar el estado nutricional de la muestra estudiada, se evidenció que más de las dos terceras partes de los pacientes incluidos en la muestra fueron eutróficos.

La presencia de perros en la vivienda ha sido asociada en estudios previos con la presencia de enfermedad, y se explica por el patrón documentado de transmisión peridomiciliaria por el vector y la condición de reservorio de los caninos [23]. Al considerar la convivencia o no con animales domésticos, la presencia de estos representó un 59,57 % (n=28). Si bien en este estudio no se tiene información sobre si los perros estaban o no afectados, y si bien, los perros domésticos no solo han sido reportados como reservorios de la leishmaniasis visceral americana, sino además de LTA, todavía es controversial si los perros están incriminados como reservorios en esta última enfermedad, muy a pesar de la evidencia de que tanto humanos como perros están expuestos al mismo vector.

En una localidad del Estado Trujillo, Venezuela se evaluó una muestra para determinar la reacción de Montenegro en 61 perros en 46 hogares de 168 humanos, donde se reportaron 27 casos de LT (16.1 %) en humanos [24]. Mediante las pruebas a perros se determinó una positividad de 19 (31 %) y en 12 hogares (28 %), sin encontrarse mediante el análisis multivariable asociación significativa entre los perros domésticos positivos y casos en humanos que convivían con los mismos (RR = 1,48, P = 0,28). siendo necesario realizar estudios en Venezuela para corroborar si realmente hay asociación [24].

El grupo de pacientes con úlcera correspondió a la forma de presentación más frecuente. Según la distribución anatómica de las úlceras al ser consideradas aisladamente, las lesiones representaron en miembro inferior 47 % (n=21); miembro superior 33 % (n=15); cabeza 9 % (n=4); tórax 7 % (n=3) y en abdomen 4 % (n=2). Resultados similares fueron encontrados por Navarro y col. [25] en el año 2011, quienes encontraron en miembros inferiores 44,7 %; miembros superiores 36,9 %; cara 10,5 %.

El diagnóstico integral de LT empleado en este estudio, ha sido recomendado por el Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela durante sus más de 85 años de existencia para el abordaje de las enfermedades tropicales [26,27]. El paciente es referido al hospital para cumplir tratamiento y luego de egresar, es evaluado por Medicina Tropical

para considerar los ciclos del tratamiento del paciente.

A más de sesenta años de la aprobación de antimoniatos pentavalentes para el tratamiento de la parasitosis [28,29], estos medicamentos siguen demostrando su utilidad en leishmaniasis como tratamiento de primera línea. Su efectividad en niños ha sido revisada y publicada en estudios nacionales [30]. Es necesario puntualizar que en Venezuela se emplea antimoniato de meglumina.

Los pacientes tratados con meglumina recibieron en su mayoría una dosis promedio de 70 mg/kg/día, una vez al día en series de 10 días, sin observarse complicaciones en ninguno de los pacientes evaluados. Contrariamente, el Ministerio de Salud de Brasil, utiliza la dosis durante 20 días contínuos para el tratamiento de LT [18]. Ese mismo esquema de tratamiento ha sido utilizado en Irán con una tasa de fracaso de un 22,6 % y con efectos adversos de un 14,2 % [19].

Se evidenció una tasa de curación con una primera serie de tratamiento del 50 % de los pacientes, coincidiendo esto con lo obtenido en diversos estudios en los que reportan una tasa de curación que va desde 26 hasta el 100 % [31]. En el estudio realizado por Miranda Rodríguez en Brasil, reportan una tasa de curación de un 46 % luego de 20 días de tratamiento con el meglumine [31]. En la actualidad la OMS recomienda una dosis de 10 a 20 mg (en base a la sal de antimonio pentavalente) por kilogramo de peso por día en dosis única diaria durante 20 días [32].

En un estudio realizado por Miranda Rodríguez y colaboradores en LT en adultos se evidenció que un número de lesiones mayor de 3, sobrepeso y tratamiento irregular fueron factores determinantes en el fallo del tratamiento [18]. En el presente estudio, al evaluar los factores que condicionaban el fracaso terapéutico, visto ello como la necesidad de más de un ciclo de tratamiento con meglumina, no se encontró una asociación estadísticamente significativa con el número o área de las lesiones. Sin embargo, se encontró que un estado nutricional eutrófico constituyó un factor protector para el requerimiento de más de un ciclo. Esto coincidiría con lo mencionado en los reportes de la OMS en los que se establece que las carencias nutricionales de proteínas y calorías, hierro, vitamina A y zinc aumentan el riesgo de que la infección progrese [5].

En un estudio realizado en Ecuador por Weigel y col. en el año 1991 en donde se comparaba el estado nutricional de niños de 0,5 a 14 años de edad con y sin leishmaniasis cutánea, se observó que los niños con LT tenían un ingesta de hierro significativamente menor que los no infectados, trayendo como consecuencia que el grupo de infectados tenían más riesgo para anemia ferropénica que los no infectados (OR= 10,0, IC95 % = 1,37-111,8). Al evaluar los percentiles de peso para la edad se evidenció que un peso para la talla menor a -2 SD fue más común en sujetos con infección por leishmaniasis al comparar con niños sanos ($X2$ = 8,03, P = 0,004). Concluyen en el estudio que un estado de desnutrición crónica incrementa la susceptibilidad a infección por LT [33]. Los niños desnutridos tienen mayor riesgo de desarrollar infección por leishmaniasis más grave que los niños bien nutridos. La desnutrición y las deficiencias de micronutrientes pueden interferir con varias funciones importantes del sistema inmune que resulta en una menor capacidad para superar la infección de la leishmaniasis; el estado nutricional del huésped es un factor clave para el resultado de la infección [34].

CONCLUSIÓN

El tratamiento de la LT utilizando meglumina a dosis de 70mg/kg/día una dosis diaria intramuscular por 10 días demostró ser efectivo en el paciente pediátrico y carente de efectos secundarios.

Correspondencia:
Autor corresponsal: Drummond Tatiana
Dirección: Servicio de Pediatría Médica Infecciosa. Hospital Universitario de Caracas, Los Chaguaramos Caracas
Teléfono: (0212) 6067322
Correo electrónico: tjds44@gmail.com

REFERENCIAS

1. Grimaldi G, Tesh RB. Leishmaniasis of the New World: Current concepts and implications for future research. Clin Microbiol Rev. 1993;6:230-250.
2. Nieves E, Villarreal N, Rondón M, Sánchez M, Carrero J. Evaluation of knowledge and practice on tegumentary leishmaniasis in an endemic area of Venezuela. Biomédica. 2008ç28(3):347-356.
3. Lopez-Velez R, Molina-Moreno R. Cambio climático en España y riesgo de enfermedades infecciosas y parasitarias trasmitidas por artrópodos y roedores. Rev Esp Salud Pública. 2005;79:177-190.
4. Dujardin JC. Risk factors in the spread of leishmaniasis: Towards integrated monitoring? Trends Parasitol. 2006;22:4-6.
5. Organización Mundial de la Salud. Control de las leishmaniasis: informe de una reunión del Comité de Expertos de la OMS sobre el Control de las Leishmaniasis, Serie de Informes Técnicos 949. [monografía en Internet]. Disponible en: www.who.int/iris/bitstream/10665/82766/1/WHO_TRS_949_spa.pdf. [Consultado en: julio 2013].
6. Herwaldt BL. Leishmaniasis. Lancet. 1999;354:1191-1199.
7. Scorza JV, Valera M, Moreno E, Jaimes R. Epidemiologic survey of cutaneous leishmaniasis: An experience in Merida, Venezuela. Bull Pan Am Health Organ. 1983;17:361-374.
8. Garcia B. Aporte de la etnografía en el conocimiento de los códigos socioculturales de la leishmaniasis cutánea localizada en un programa de educación para la salud, en Venezuela. Cad Saude Pública. 2007;(Supl.1):S75-83.

9. Delgado O, Silva S, Coraspe V, Rivas MA, Rodriguez-Morales AJ, Navarro P, et al. Cutaneous Leishmsaniasis Imported from Colombia to Northcentral Venezuela: Implications for Travel Advice. Travel Med Infec Dis. 2008;6(6):376-379.
10. Rodríguez-Morales AJ, Pascual-González Y, Benítez J, López-Zambrano M, Harter-Griep R. Asociación entre la incidencia de Leishmaniosis Cutánea y el índice de desarrollo humano y sus componentes en cuatro estados endémicos de Venezuela. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2010;27(1):23-30.
11. Kindhauser M. Communicable diseases 2002: global defense against the infectious disease threat. WHO. Geneva 2003. [monografía en Internet]. Disponible en: whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241590297.pdf. [Consultado en: abril 2013].
12. Añez N, Nieves E, Cazorla D, Oviedo M, Lugo de Yarbuh A, Valera M. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Mérida, Venezuela. Altitudinal distribution, age structure, natural infection and feeding behavior of sandifiles and their relation to the risk of transmission. Ann Trop Med Parasitol. 1994;88(3):279-287.
13. Rodriguez-Morales AJ, Silvestre J, Cazorla-Perfetti DJ. Imported Leishmaniasis in Australia. J Travel Med. 2009;16(2):144-145.
14. Reyes H, Navarro P, Hans M, Semidey B. Leishmaniasis tegumentaria americana. En: Reyes H, Navarro P, editores. Medicina tropical y enfermedades del viajero. Tomo 1. Caracas: Editorial Universidad Central de Venezuela; 2011.p.441-463.
15. Dedet JP, Pillot B, Gentilini M. Evaluation of the socioeconomic costs of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. Rev Epidemiolo Sante Publique. 1991;39(2):129-133.
16. Reyes H, Navarro P. Leishmaniasis cutánea. En: Manual de Infecciones Parasitarias. Caracas: Disinlimed CA; 1998.p.28-31.
17. Guimarães MC, Celeste BJ, Franco EL, Cucé LC, Belda W. Evaluation of serological diagnostic indices for mucocutaneous leishmaniasis: immunofluorescence tests and enzyme-linked immunoassays for IgG, IgM and IgA antibodies. Bull World Health Organiz. 1989;67(6):643-648.
18. Rodrigues AM, Hueb M, Santos TA, Fontes CJ. Factors associated with treatment failure of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(2):139-145.
19. Mohammadzadeh M, Behnaz F, Golshan Z. Efficacy of glucantime for treatment of cutaneous leishmaniasis in Central Iran. J Infect Public Health. 2013;6(2):120-124.
20. Navarro P, Martín A, De la Parte M, Garrido E, Robles F, Silva S, et al. Meglumina en series terapéuticas de 10 días en niños con leishmaniosis tegumentaria americana Rev Fac Med Caracas. 2011;34(1):55-9.
21. Medina R, Romero J. Estudio sobre la leishmaniasis tegumentaria en Venezuela. Dermatol Venez. 1957;1:30-44.
22. Alvar J, Yactayo S, Bern C. Leishmaniasis and poverty. Trends Parasitol. 2006;22(12):552-557.
23. Rodríguez-Villamizar L, Orozco- Vargas L, Muñoz-Mantilla G. Impacto del Plan de Atención Básica en la Prevención de Leishmaniasis Cutánea en Zonas Rurales de Santander, Colombia. Rev Salud Pública Bogotá. 2006;S8(1):116-28.
24. Cardenas R, Sandoval CM, Rodriguez-Morales AJ, Bendezu H, Gonzalez A, Briceño A, et al. Epidemiology of American tegumentary leishmaniasis in domestic dogs in an endemic zone of western Venezuela. Bull Soc Pathol Exot. 2006;99(5):355-358.
25. Navarro P, De la Parte M, Coraspe V, Colmenares L, Rivas M, Silva S, et al. Leishmaniasis tegumentaria americana en el paciente adolescente: Particularidades clínicas, epidemiológicas, diagnósticas y terapéuticas. Ant e Inf. 2011;17:1-4.
26. Pifano F. Veinte años en la cátedra de medicina tropical. Arch Venez Med Trop Parasitol Med. 1961;4:185-199.
27. Navarro P, Reyes H, Jakubowicz S, Martín A, Garrido E. Enfermedades Tropicales en niños: una experiencia hospitalaria. Ant e Inf. 2000;8:117-121.
28. Berman JD. Chemotherapy for leishmaniasis: Biochemical mechanisms, clinical, efficacy and future strategies. Rev Infect Dis. 1998;10:560-586.
29. Davidson RN, Konecny P. Inmunology and treatment of the leishmaniases. Curr Opin Infect Dis. 1995;8:336-341.
30. Navarro P, Martin A, Belfort E, Garrido E, Gutierrez H. Vigencia del N-metil meglumina en el tratamiento de leishmaniasis en niños. Bol Venez Infectol. 1999;6:53-55.
31. Rodrigues A, Hueb M, Santos T, Adler R, Fontes J. Fatores associados ao insucesso do tratamento da leishmaniose cutânea com antimoniato de meglumina / Factors associated with treatment failure of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(2):139-145.
32. Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniaisis en las América: recomendaciones para el tratamiento. OPS. Washington, DC 2013. [monografía en Internet]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22226&Itemid. [Consultado en: abril 2013].
33. Weigel M, Armijos R, Zurita C, Racines J, Reddy A, Mosquera J. Nutritional status and cutaneous leishmaniasis in rural ecuadorian children. J Trop Pediatr. 1995;41:22-28.
34. Lazarte C, Alegre C, Rojas E, Granfeldt Y. Nutritional Status of Patients with Cutaneous Leishmaniasis from a Tropical Area of Bolivia, and Implications for Zinc Bioavailability. Food Nutr Sci. 2013;4:49-60.