

Utilidad del cefadroxilo en leishmaniosis tegumentaria americana con infecciones piógenas sobreagregadas

Use of Cefadroxil For American Tegumentary Leishmaniosis With Intercurrent Pyogenic Infections

**Navarro, Pedro; Silva, Sylvia;
De la Parte, María A.;
Colmenares, Luis Alfonso; Coraspe, Virginia;
Garrido, Elinor y Redondo, María C.**

Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina
(Escuelas "Luis Razetti" y de Enfermería).
Hospital Universitario de Caracas (Servicios de Pediatría Médica
Infecciosa y Enfermedades Infecciosas del Adulto).

Resumen

La leishmaniosis tegumentaria americana es un problema de salud en el medio rural venezolano. Las úlceras leishmánicas tienden a infectarse secundariamente por bacterias piógenas. Se evaluaron 41 pacientes con la enfermedad que recibieron cefadroxilo oral previo a la toma de segmentos de piel del borde de las úlceras para la demostración microscópica de *Leishmania spp.* La mayoría de los pacientes eran adultos masculinos y provenían del medio rural del estado Miranda, con una úlcera única localizada en los miembros inferiores. El diagnóstico inmunoserológico se efectuó por leishmanina y anticuerpos fluorescentes y el de certeza por visualización de amastigotes en frotis coloreados. Los resultados inmunoserológicos fueron positivos en todos los pacientes, mientras que el parásito se observó en 51% de los frotis coloreados con Giemsa. Una semana postratamiento antimicrobiano, los pacientes presentaban mejoría de las infecciones sobreagregadas y también progreso en la visualización del parásito por disminución de la carga bacteriana. Los pacientes fueron tratados con antimoniato de meglumina intramuscular en series de 10 días, con reposo intermedio. Respondieron adecuadamente, las lesiones cicatrizaron y los nódulos satelitales acompañantes desaparecieron. Se concluye que el cefadroxilo es útil para tratar las infecciones piógenas secundarias asociadas en LTA y aumentar la sensibilidad para observar los parásitos en piel. La leishmaniosis considerada como enfermedad emergente, motiva la búsqueda de alternativas terapéuticas adecuadas.

Palabras clave: Leishmaniosis, leishmaniosis tegumentaria americana, enfermedades infecciosas parasitarias, antimoniales pentavalentes, medicina tropical.

Abstract

Cutaneous leishmaniasis of the New World (CLNW) is a health problem in rural areas of Venezuela. Patients with muco-cutaneous ulcers tend to present intercurrent infections of the lesions by pyogenic bacteria. After removing skin specimens from the ulcer borders for microscopic demonstration of *Leishmania spp* amastigotes, forty-one patients with the disease, being treated with cefadroxil *per os* were studied. Most of the patients came from rural Miranda state, were male adults and had one ulcer on a lower limb. Confirmatory diagnosis was made using the Montenegro test, or Leishmanin immunoserology (IFAT) and demonstration of the presence of parasites in the skin samples. All the patients were positive for the Leishmanin test, while parasites were observed in 51% of the skin smears colored by the Giemsa procedure. After a week of treatment with cefadroxil, bacterial infections were reduced and a decrease in bacterial load was also noted when visualizing the parasite from the skin smears. Patients were treated with intramuscular antimony meglumine for 10-day periods with an intervening rest period. All patients responded adequately to the meglumine antileishmania treatment; the lesions healed and accompanying tributary lymph nodes disappeared. *Conclusion:* Cefadroxil is a suitable antibiotic for treating intercurrent pyogenic infections in cases of tegumentary leishmaniasis. Since leishmaniasis is considered an emerging disease, a search for appropriate, alternative therapies is required.

Key words: Leishmaniasis, tegumentary leishmaniasis of the New World, parasitic infectious diseases, tropical medicine.

Introducción

La leishmaniasis tegumentaria Americana (LTA), enfermedad endémica del trópico venezolano (1, 2) y americano (3, 4) ha sido una de las principales enfermedades infecciosas objeto de preocupación y atención en el Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela (2, 5-7) para la revisión y actualización de pautas diagnósticas y terapéuticas (8, 9).

El cefadroxilo, antibiótico betalactámico, cefalosporina de primera generación de uso oral y parenteral con actividad bactericida sobre cocos Gram positivos: *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* (10, 11), ha sido empleado en el instituto, en la atención de pacientes con úlceras leishmánicas con infecciones piógenas secundarias (12).

Las úlceras de LTA localizadas en miembros inferiores tienden a ser de mayor tamaño, con problemas en su reepitelización, se

infectan secundariamente y sangran con mayor facilidad (13).

También se ha notado que cuando se observan muestras de los frotis procedentes de úlceras infectadas, coloreados con Giemsa, la abundancia de bacterias (cocos) enmascara la presencia de los amastigotes, disminuyendo aún más la sensibilidad del método de certeza para el diagnóstico de la leishmaniasis, que no es otro que la visualización microscópica de los parásitos (12, 14). En estas úlceras ocurre un retraso del proceso de cicatrización, en la terapéutica específica para la leishmaniasis (13).

Como la enfermedad sigue siendo un problema de salud (15) y los cambios climáticos, así como los movimientos migratorios por guerras o desastres naturales que están ocurriendo en el planeta, condicionan un incremento en su prevalencia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la está considerando enfermedad reemergente (16-18), lo

cual conlleva a evaluar periódicamente su historia natural y su terapéutica.

Los propósitos del estudio son: 1) Describir y evaluar la experiencia clínica y de laboratorio en el uso del cefadroxilo que se efectúa en Medicina Tropical en la atención ambulatoria y hospitalaria del paciente con LTA. 2) Continuar con el programa de la Cátedra de Medicina Tropical sobre la: Docencia en Medicina Tropical basada en Publicaciones Periódicas con Estudiantes (19).

Pacientes y Método

Se incluyeron 41 pacientes atendidos en la Consulta de Endemias Rurales, en la Sección de Inmunoparasitología del Instituto de Medicina Tropical; en los servicios de Pediatría Médica Infecciosa y Enfermedades Infecciosas del Adulto del Hospital Universitario de Caracas (HUC), desde 2004 hasta 2008, con diagnóstico presuntivo de leishmaniosis tegumentaria americana (manifestaciones clínicas, procedencia epidemiológica y ausencia de mejoría con los tratamientos convencionales).

Las úlceras de estos pacientes presentaban procesos inflamatorios piógenos sobreagregados. Se les practicó la prueba de leishmanina o "test" de Montenegro y la prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFI) para demostrar anticuerpos específicos en suero para el parásito *Leishmania spp.* Se practicó la batería de exámenes bioanalíticos rutinarios para pacientes con sospecha de LTA: hematología completa, determinación de niveles de urea y creatinina, glicemia, aminotransferasas séricas y exámenes de heces y orina. Los pacientes mayores de 40 años tuvieron además una evaluación cardiovascular y electrocardiográfica.

Los pacientes adultos recibieron un gramo diario de cefadroxilo (500 mg dos veces al

día) y los niños 20mg/Kg/día, vía oral durante 7 días. Al regresar a la consulta se les tomaron muestras para frotis por aposición de segmentos de piel ubicados en el borde de las úlceras, para colorearlas con el método de Giemsa y lograr así el diagnóstico parasitológico.

Los adultos recibieron 3.000 mg diarios (dos ampollas) de antimoniato de meglumina intramuscular y los niños 70 mg/Kg/día por la misma vía, durante 10 días, con un reposo de 10 días y una segunda serie por diez días más si las úlceras no habían cicatrizado (9). Los niños y los adultos con úlceras leishmánicas considerados complicados, fueron hospitalizados. Los pacientes en atención ambulatoria fueron evaluados semanalmente, clínica y bioanalíticamente.

Resultados

El 54% de los pacientes pertenecía al género masculino, 85% eran pacientes adultos, 71% procedía del estado Miranda, 56% de áreas agrícolas y 41% de áreas periurbanas de la ciudad de Caracas; un niño adquirió la parasitosis como enfermedad del viajero y los demás en sus áreas endémicas de residencia (Tabla 1). El promedio de edad fue de 36 años, en un rango entre los 2 y 84 años.

La mayoría de las úlceras (71%) se localizó en los miembros inferiores con una predilección por las piernas (Figura 1); un paciente de la Gran Sabana (estado Bolívar) acudió con leishmaniosis de la mucosa nasal; 73% tenía una sola úlcera, 12% había recibido inmunoterapia para leishmaniosis y 66% fueron atendidos de manera ambulatoria (Tabla 2).

Los pacientes respondieron adecuadamente a la terapia con cefadroxilo, una semana después de su administración presentaron mejoría en los procesos piógenos sobreagregados.

Tabla 1. Utilidad del cefadroxilo en pacientes con Leishmaniosis Tegumentaria Americana tratadas con antimonio de meglumina: variables demográficas.

Variables demográficas	Pacientes	
	N	%
Género		
Masculino	22	53,7
Femenino	19	46,3
Grupos etarios		
Adultos	35	85,4
Niños	6	14,6
Procedencia por estado		
Miranda	29	70,7
Vargas	4	9,8
Guárico	3	7,3
Otros estados *	5	12,2
Procedencia por residencia		
Áreas agrícolas del medio rural	23	56,1
Áreas periurbanas	17	41,5
Viajero	1	2,4

* Mérida (2), Aragua (1), Bolívar (1), Sucre (1).

Tabla 2. Uso del cefadroxilo en 41 pacientes con leishmaniosis tegumentaria americana: variables clínicas.

Variables Clínicas	Pacientes	
	N	%
Localización de las úlceras		
Miembros Inferiores	30	71,43
Miembros Superiores	7	17,07
Cara y Cuello	3	7,31
Mucosa Nasal	1	2,43
Número de úlceras		
Única	30	73,17
Doble	7	17,09
Triple	2	4,87
Cuádruple	2	4,87
Atención		
Ambulatoria	24	65,85
Hospitalaria	14	34,15
Inmunoterapia*		
Recaídas	3	7,32
Complicaciones	2	4,88

5 pacientes (12,19%).



Figura 1. Paciente de 27 años de edad procedente de Caucagua (estado Miranda) con tres úlceras en miembro inferior con infección sobreagregada.

Todos los pacientes resultaron positivos para la leishmanina y los anticuerpos fluorescentes antileishmánicos y en veintiuno de ellos (51%) se evidenciaron amastigotes a la observación microscópica de los frotis por aposición de las úlceras.

Todos los niños y los adultos con úlceras de gran tamaño en miembros inferiores, sangrantes y con procesos infecciosos secundarios fueron hospitalizados y a estos últimos, se les aumentó la dosis de meglumina desde 4.000 mg hasta 6.000 mg por día; tres pacientes (7%) presentaron recaída de la enfermedad. Se repitió la terapia antimonial con un aumento de la dosis diaria, dos pacientes (5%) presentaron complicaciones - erisipela en la pierna y osteomielitis del peroné - (Tabla 2).

Seis pacientes (16%) presentaron efectos adversos atribuibles al antimoniato (aminotransferasas elevadas: 3; eosinofilia: 2 y proteinuria 1, durante la primera serie de antimonito y desaparecieron después de los reposos intermedios.

Los pacientes atendidos ambulatoriamente evolucionaron satisfactoriamente y a los treinta días tenían cicatrizados los procesos ulcerosos.

Los pacientes adultos hospitalizados, considerados como LTA complicadas, recibieron hasta tres series de 10 días de antimoniato y el aumento de la dosis. Tuvieron la reepitelización adecuada, la desaparición de los nódulos satelitales asociados y fueron egresados por mejoría. En evaluaciones efectuadas a los seis meses y al año posterior al tratamiento (tal como se les había indicado), se evidenciaron las cicatrizaciones completas y adecuadas de sus procesos tegumentarios.

Discusión

Los pacientes adultos del género masculino predominaron en la serie descrita, como es lo frecuente entre aquellos que acuden LTA a las consultas del Instituto y del Hospital (7, 9), y todos los grupos etarios fueron susceptibles a la enfermedad.

La mayoría de las úlceras de los pacientes descritos se localizaron en los miembros inferiores, las cuales, a diferencia de aquellas localizadas en cara, cuello, tórax abdomen y miembros superiores, se complican con mayor facilidad, tienden a ser de mayor tamaño, a sangrar y a infectarse secundariamente por bacterias piógenas. Esto pudiera estar relacionado con factores socioeconómicos como la ausencia de servicios básicos: agua corriente, al inadecuado uso de medidas higiénicas, así como al lapso transcurrido entre el inicio de la enfermedad y la atención médica (20) y tam-

bién posiblemente a fallas en el retorno en el sistema venoso de esa área anatómica. Los pacientes con ulceraciones en miembros inferiores generalmente responden a dosis más elevadas de meglumina y son los que se hospitalizan con mayor frecuencia (13).

El estado Miranda sigue aportando a las consultas el mayor número de pacientes con LTA, predominando los procedentes de sus áreas rurales (7, 12), tendencia que se repite constantemente desde que Medina y Romero efectuaron su trascendental descripción clínica-epidemiológica de la enfermedad (2).

Se demuestra la utilidad del cefadroxilo en el tratamiento empírico de los procesos infecciosos piógenos sobreagregados en pacientes con LTA. En atención a los procesos iniciales observados con el uso de esta cefalosporina de primera generación que es un parahidroxi análogo de la cefalexina con similar vida media, lo cual permite su administración cada 12 horas, una adecuada absorción intestinal y efectividad para los agentes de infecciones piógenas (10, 21), se consideró necesario efectuar estudios comparativos, ya que humana y éticamente es difícil tomar la decisión de dejar a algunos pacientes sin antibióticos que sabemos le disminuirán la infección secundaria en la úlcera y el dolor subsecuente, por el solo propósito de efectuar un estudio comparativo. Además, debemos tomar en consideración que la mayoría de ellos no tiene como costear dicho tratamiento y cuando de antemano, la experiencia indica que ocurrirá “la desaparición de la infección con el antibiótico”. En la atención de los pacientes en Medicina, el deber se centra en el cuidado y la curación del paciente, procurando siempre evitar o disminuir el sufrimiento humano, “*el sufrimiento es subjetivo, personal... los profesionales de la salud tenemos la obligación moral y profesional de descubrir el sufrimiento, ubicar en lo posible su fuente*

y emplear todos los medios proporcionados disponibles para permitirle al paciente el alivio que el desea, convirtiéndonos en actores que utilizan los recursos que ofrece la ciencia médica para aliviarlo” (22). En consecuencia, se razonó que privar a los pacientes del antibiótico durante este lapso, era prolongar el sufrimiento de los mismos en el grupo control.

El antimoniato de meglumina demuestra una vez más su utilidad terapéutica en la atención ambulatoria y hospitalaria de pacientes con LTA (8, 12, 23). Solo quienes tienen úlceras de gran tamaño en miembros inferiores se deben hospitalizar y aumentarles la dosis diaria del medicamento.

Otra observación relevante fue que, al inicio del estudio, se tomaron muestras de secreciones purulentas de las úlceras para cultivo bacteriológico y en las mismas se aislaron repetidamente *Pseudomonas aeruginosa* o *Klebsiella pneumoniae*, pero los pacientes respondían siempre al cefadroxilo, terapia específica para infecciones por cocos Gram positivos. Se pensó que estos aislamientos eran contaminantes y se suspendieron los cultivos bacteriológicos por lo costoso, prolongado, improductivo y desorientador de los mismos en este tipo de lesiones. Es importante resaltar que la consulta de Endemias Rurales es gratuita, no recibe financiamiento interno de la Universidad, ni de ninguna otra agencia patrocinadora del desarrollo científico. Entonces, pedirle a un agricultor de Birongo o del Tuy (localidades del estado Miranda) que pague un cultivo bacteriológico de escasa utilidad para su atención médica, carece de argumentación sólida.

Reiteradamente se reciben pacientes con LTA que han sido tratados previamente con inmunoterapia (vacuna BCG más parásitos leishmánicos muertos) que recomienda el Instituto de Biomedicina de Universidad

Central de Venezuela (24). Seis de los pacientes del grupo estudiado pertenecían a esta categoría. Tenían grandes procesos ulcerosos, sobreinfectados por agentes piógenos. Ellos fueron conducidos de la misma manera, administrándoseles el cefadroxilo previo al diagnóstico de certeza o diagnóstico parasitológico y posteriormente recibieron el antimonio de meglumina, con lo cual se resolvieron los procesos ulcerosos motivo de atención. Se ha señalado la utilidad de la inmunoterapia como otra alternativa terapéutica, por ser más económica y posiblemente con menor cantidad de efectos adversos (24), sin embargo, tiene en contra que sus resultados son impredecibles y en oportunidades erráticos. Las cicatrizaciones son muy lentas, requiriendo de largos meses para ver la mejoría esperada, por lo cual, muchos pacientes decepcionados al no observar la cicatrización de sus úlceras, abandonan el tratamiento y acuden a nuestra consulta. Por otra parte, en los pacientes tratados con inmunoterapia, se ignora cuáles son las posibilidades de sufrir recaídas de la enfermedad y de la aparición posterior de la indeseada leishmaniosis mucosa nasal. No se propicia, ni se desestima el uso de esta alternativa terapéutica en Medicina Tropical (12).

Las recaídas siempre han estado presentes en el tratamiento de la LTA, en la serie 3/41 (7,3%) presentaron esta situación. La recomendación de Belfort y Botto, docentes de la Cátedra de Medicina Tropical, ha sido que el esquema de series terapéuticas de antimonio de meglumina (AM) durante diez días con el reposo correspondiente, (ciclo terapéutico con AM) ofrece mayor garantía para prevenir esta contrariedad (25).

La elevada demanda de pacientes con la enfermedad en búsqueda de atención, ha ido superando las posibilidades de ingresos al Hospital Universitaria de Caracas y la mayoría

de los casos, que son los no complicados, están siendo atendidos de manera ambulatoria y supervisada regularmente; el AM permite esta posibilidad de atención con administración intramuscular (26) pero en la actualidad existe una crisis en el Instituto de Medicina Tropical, por no contar con el suministro del medicamento, debido a que el Ministerio de Salud, que es el ente que lo provee, tiene varios meses sin entregarlo. En consecuencia, el número de pacientes diagnosticados pero sin tratamiento específico ha aumentado vertiginosamente y los mismos se quedan sin el recurso necesario para solucionar su problema de salud. Es necesario entonces que el Ministerio se acoja a los trámites a que hubiere lugar, a la brevedad posible, para reanudar la entrega del antimonio (27), puesto que las ulceraciones no tratadas aumentan de tamaño y se complican secundariamente (24) afectando la productividad de estos pacientes y la pérdida incluso de sus trabajos.

La constante en las series de pacientes con LTA, atendidos en Medicina Tropical es la procedencia predominante del medio rural del estado Miranda y la resolución de la enfermedad con meglumina. Más de 2.500 pacientes han sido tratados en el instituto con esta modalidad terapéutica durante los últimos treinta años con resultados satisfactorios, por lo tanto sigue siendo la droga de elección recomendada en leishmaniosis, hasta no contar con nuevo aportes terapéuticos de eficacia comprobada y aprobados por los organismos de salud correspondientes.

Conclusión

El cefadroxilo constituye un antibiótico de utilidad como coadyuvante en la resolución de las infecciones piógenas sobreagregadas de la leishmaniosis tegumentaria americana.

Referencias Bibliográficas

- (1) Pifano F. La leishmaniasis tegumentaria en Venezuela. *Arch Venez Med Trop Parasitol Med* 1949; 1:170-182.
- (2) Medina R, Romero J. Estudio sobre la leishmaniasis tegumentaria en Venezuela. *Dermatol Venez* 1957; 1:30-86.
- (3) Oficina Sanitaria Panamericana. Organización Mundial de la Salud. Leishmaniasis cutánea y cutáneo-mucosa. En: *El Control de las Enfermedades Transmisibles*. Décima séptima edición, James Chin, Editor. Washington 2001. Pág.:399-402.
- (4) Weigle K, Saravia N. Natural History, Clinical Evaluation and the Host-Parasitic Interaction in The New World Cutaneous Leishmaniasis. *Clin Dermatol* 1996; 14:433-450.
- (5) Pifano F. Aspectos Epidemiológicos de la leishmaniasis tegumentaria americana en la región geotrópica con especial referencia a Venezuela. *Arch Venez Med Trop Parasitol Med* 1960; 3:31-61.
- (6) Delgado O, Guevara P, Silva S. Follow Up of a Human Accidental infection by *Leishmania (Vianna) braziliensis* using conventional immunologic Techniques and Polymerase Chain Reaction. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 51:267-272.
- (7) Navarro P, Delgado O, Coraspe V, García J, Silva S. Evaluación terapéutica del antimonio de meglumina en niños con leishmaniasis tegumentaria americana. *Arch Venez Puer Pediatr* 2004; 67:63-67.
- (8) Navarro P, Belfort E, Martín A, Delgado O, Garrido E, Coraspe V. Vigencia del N-metilglucamine en el tratamiento de la leishmaniasis en niños. *Bol Venez Infectol* 1996; 6:53-55.
- (9) Reyes Romero H, Navarro Rojas P, Ruiz Montufar H, Semidey Chávez B. Leishmaniasis tegumentaria americana. *Informe Médico* 2006; 8:339-350.
- (10) Pfefer M, Jackson A, Ximenez J. Comparative Human Oral Clinical pharmacology cephadroxyl, cephalixin and cephradine. *Antimicrobiol Agents Chemother* 1977; 11:331-338.
- (11) Rivas KB, Rivas MA, Dávila U, Rodríguez M. Cefalosporinas de la primera a la cuarta generación. *Rev Fac Med Caracas* 2002; 25:142-153.
- (12) Pedro Navarro, Sylvia Silva, Saúl Quijada, Oriana Ramírez, María Rodríguez, Virginia Coraspe, Eliel Andrade, Olinda Delgado, María Antonia de la Parte. Leishmaniasis tegumentaria americana: efectividad del antimonio de meglumina en series terapéuticas de 10 días. *Rev Fac Med Caracas* 2009; 32: en edición.
- (13) Pedro Navarro, Jorge Riera, Ana Carvajal, Sylvia Silva, Luis A. Colmenares, Haydée Ríos, Karla Romero, Virginia Coraspe, Marisela Silva, María Antonia de la Parte. Leishmaniasis ¿Cuándo hospitalizar? *Kasmera* 2009; en edición.
- (14) Silva S, Navarro P, Ríos K, Colmenares LA, Delgado O, Garrido E, Coraspe V. Leishmaniasis Tegumentaria Americana en Brotes Epidémicos Familiares: Diagnóstico y Tratamiento. Congreso Latinoamericano de Parasitología. Porlamar 2007. Libros de resúmenes. Pág. 185-186.
- (15) Shaw J. The leishmaniasis survival and expansion in a changing World. A mini Review. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Río de Janeiro* 2007; 102:541-547.
- (16) Ashford RW. The leishmaniasis as a emerging and reemerging zoonoses. *Int J Parasitol* 2000; 30:1269-1281.
- (17) Desjeux P. Increase in Risk Factors for Leishmaniasis Worldwide. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95:239-243.
- (18) Vélez ID, Robledo SM. Leishmaniasis. In: Díaz FJ, Estrado S, Franco L. *Fundamentos Básicos de Medicina Microbiológica de las infecciones humanas*. Coordinación para Investigaciones Biológicas. Medellín, Colombia 2007. Pág.:368-383.
- (19) Navarro P, Reyes H, Andrade E, Báez A, Labiosa MC, Rodríguez MI, Rodríguez M. Docencia en Medicina Tropical Basada en Publicaciones Periódicas con Estudiantes. *Rev Fac Med Caracas* 2007; 30:141-145.
- (20) Landaeta N. Infecciones de Tejidos Blandos: A propósito del Estudio de un Grupo de casos. *Arch Venez Med Trop* 1997; 1:52-63.

- (21) Harstein AI, Patrick K & Jones S. Comparison of Pharmacological Antimicrobial properties of Cephadroxyl and Cephalexine. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 12:93-97.
- (22) Plata-Rueda. *Hacia una Medicina más Humana*. Leal Quevedo/Mendoza-Vega. Editorial Médica Internacional Ltda. Bogotá, 1997. Pág. 238.
- (23) Berman JD, Chemotherapy for Leishmaniasis. *Biochemical Mechanisms, Clinical Efficacy*. *Rev Infect Dis* 1988; 3:560-586.
- (24) Convit J, Rondón A, Ulrich M, Castellanos P, Castés M. Immunotherapy in Localized Cutaneous Leishmaniasis. *Lancet* 1987;(8530):401-405.
- (25) Belfort E, Botto C. *Leishmaniasis Tegumentaria Americana*. Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina (Escuela de Medicina "Luis Razetti"), Cátedra de Medicina Tropical. Tomo II. 2003.
- (26) Navarro P, Coraspe V, Rodríguez I, Silva S, Robles F, Delgado O. Leishmaniosis Tegumentaria Americana: tratamiento con Antimoniato de Meglumina en series terapéuticas de 10 días. VII Congreso Panamericano de Infectología. Caracas 2005. *Bol Venez Infectol* 2005; 16:96.
- (27) Brandy ME. Gobierno Nacional debe suministrar medicamento para atacar la leishmaniosis. *Entrevistas en Medicina Tropical*. Diario 2001. Domingo 20 de julio de 2008. Pág. 9.