

**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
CENTRO DE MICROSCOPIA ELECTRÓNICA
DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS FUNDAMENTALES**

**ECOEPIDEMIOLOGÍA DE LA
LEISHMANIASIS CUTÁNEA URBANA
EN TRUJILLO, VENEZUELA**

www.bdigital.ula.ve

ELINA M. ROJAS M.

TRUJILLO, 2004

C.C.Reconocimiento

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
CENTRO DE MICROSCOPIA ELECTRÓNICA
DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS FUNDAMENTALES

**ECOEPIDEMIOLOGIA DE LA
LEISHMANIASIS CUTANEA URBANA
EN TRUJILLO, VENEZUELA**

www.bdigital.ula.ve

Tesis presentada ante la Ilustre Universidad de Los Andes por la Magíster Scientiae **ELINA M. ROJAS M.**, para optar al título Philosophical Scientiarum

TUTOR: Dr. José V. Scorza

CO- TUTOR: Dr. Ernesto Palacios Prü

TRUJILLO, 2004.

C.C.Reconocimiento

FINANCIAMIENTO

Este trabajo recibió financiamiento parcial de:

- Universidad de Los Andes: Oficina de Asuntos Profesorales (O.A.P.) como Becaria Activa durante el periodo 1999 - 2003.
- Proyecto ADG-CVI-NURR-03-95. Responsable: José Vicente Scorza.
- Proyecto NURR-C-258-99-07-EM. Responsable: Elina Rojas.
- Proyecto FONACIT No. 98000576. Responsable: José Vicente Scorza y Elina Rojas.
- Proyecto NURR-C-948-99-08-A. Responsable: José Vicente Scorza y Elina Rojas.
- Proyecto NURR-C-335-03-03-EM. Responsable: Elina Rojas.
- Proyecto NURR-H-226-03-09B. Responsable: Elina Rojas.
- University of Liverpool. Liverpool School of Tropical Medicine. International Health Division.

INDICE

	Pág.
Dedicatoria.....	i
Al Lector.....	ii
Resumen.....	iv
Summary.....	vii
Introducción.....	1
Metodología.....	22
Resultados	33
I.- Ecoepidemiología de la Leishmaniasis cutánea en Trujillo.....	33
Cuadros y Figuras.....	41
II.- Tasas de transmisión de la <i>Leishmania (V) braziliensis</i>	51
Cuadros y Figuras	56
III. - <i>Leishmania (V) braziliensis</i> y la respuesta clínica a la quimioterapia.....	59
Cuadros de Resultados.....	66
IV.- Confirmación del diagnóstico y de la cura parasitológica.....	71
Cuadros de Resultados.....	77
Discusión.....	78
Conclusión.....	85
Referencias.....	87
Anexos.....	105

INDICE DE CUADROS Y FIGURAS

Pág.

Cuadro- I Indicadores demográficos del estado Trujillo.....	41
Cuadro-II Principales cultivos en orden de importancia en el estado Trujillo.....	42
Cuadro III- Cifras estadísticas reportadas para el estado Trujillo en el período 1918-2000 en referencia a la leishmaniasis cutánea.....	43
Cuadro IV.- Variación mensual y anual de los casos diagnosticados por leishmaniasis cutánea localizada en el centro “José W. Torrealba” NURR -ULA (1982 - 2000).....	44
Figura 1.- Gráfica del Índice de Variación Mensual (1982 - 2000).....	44
Cuadro V.- Persistencia y prevaencia de la leishmaniasis cutánea Localizada en el periodo 1982-2002 en la ciudad de trujillo.....	45
Cuadro VI.- Indicadores sanitarios para la leishmaniasis cutánea.....	46
Cuadro VII.- Indicadores sociodemográficos para la leishmaniasis Cutánea en la ciudad de Trujillo (1982 - 2002).....	47
Cuadro VIII.- Leishmaniasis cutánea en condiciones urbanas: Características generales a nivel macro espacial de la población Estudiada (grupo i) (n = 2.400).....	48
Figura 2.- Preferencias topográficas para la actividad alimentaría en <i>Lutzomyia spp.</i> expresadas por la ubicación de las lesiones leishmanicas y por análisis de similitud entre regiones corporales.....	49
Cuadro IX.- Identificación de los parásitos causantes de la leishmaniasis Cutánea localizada en el área urbana de Trujillo-Venezuela	50
Cuadro X- Etología alimentaria de <i>Lutzomyia spp.</i> Según la Teoría forrajera determinadas para el estado Trujillo	56
Figura 3.- Tasa de infección natural (T.I.N) observada en <i>Lutzomyia youngi</i> y <i>Lutzomyia ovallesi</i> en localidades urbanas de Trujillo (1995-2002).....	57

Figura 4.- Dendograma de similitud para localidades del área urbana: Según la casuística para L.C.L. y por actividad del vector en el periodo 1995-2002.....	58
Cuadro XI.- Características generales de los casos de LC. separados en cinco grupos de quimioterapia.....	66
Cuadro XII.- Curación clínica de casos tratados con antimonial pentavalente en pacientes agrupados según sexo y edad.....	67
Cuadro XIII.- Fallas clínicas y diferencias porcentuales observadas entre grupos de tratamiento antileishmánico parentela y perilesional.....	68
Cuadro XIV.- Análisis de intención por bondad del tratamiento para la terapia con antimonial en leishmaniasis cutánea por <i>L. braziliensis</i>	69
Cuadro XV.- Curación clínica de úlceras leishmánicas en pacientes que recibieron tratamiento diario por vía oral o tópico de acuerdo al grupo etario y sexo.....	70
Cuadro XVI.- Evaluación de la quimioterapia anti-leishmánica: Reactividad serológica por ELISA y PCR-hibridación.....	77

www.bdigital.ula.ve

*Como Porehimi en mi Xapomo
Yo la Purima -yoma
Con mi Xirimo
En este mundo racional dedico mi
Mi Xitikari a:*

*Kana bori-yoma.....Mariely
Motoka-riwê.....Joanely
Peribo-riwê.....Mairely
No Patabĩ.....J.V.
Suhirina-riwê.....Miguel
Xori-teri.....*

C.C.Reconocimiento

AL LECTOR

Este trabajo es un esfuerzo para actualizar un problema de Salud Pública que ha avanzado en el tiempo y en el espacio geográfico urbano: la leishmaniasis, mientras su estudio a nivel escolar para médicos y otras ramas universitarias afines, ha sido desplazada por patologías emergentes, epidémicas, escandalosas, que además favorecen el snobismo para el reconocimiento académico por los cotizados premios, (CONABA, PEI, PPI, etc.) por el uso de tecnologías de punta (Geonómica aplicada, sistemas de información, etc.), la globalización (Virus del Nilo, SAR, investigación estratégica) y el efecto económico social (Síndrome de las vacas locas) no cesa de ser menos importante en el entorno real de nuestro país.

Para la obtención del grado de Bióloga estudié cuanto y cual era el efecto de la ingesta sanguínea que hace un vector de leishmaniasis. Esa fue la oportunidad de otear en un espacio infinito, lleno de huecos negros, como nuestro universo. Me planteaba miles de preguntas, dudas, que al tener la oportunidad del diario convivir en Trujillo con personas que preguntaban: **¿por qué me da la "maniasis?** me facilitaron la obtención del título de Master al tratar de encontrar una clave.

De ello resultó la forma metacíclica, relación entre el vector y el agente causal, que hace tan eficiente el resultado fisiológico de la aparición de la úlcera, que afecta el desempeño del hombre en el campo, como tradicionalmente se ha descrito desde que leishman hiciera por primera vez el diagnóstico de esta infección.

Tuve la oportunidad de ser evaluada por el eminente Dr. Félix Pifano quien me alentó a continuar en esta línea de investigación, advirtiéndome acerca de... **"En leishmaniasis no hay nada nuevo, completo... sólo parcelitas, parece un superbloque con minúsculo apartamentos y vecinos que no se hablan"**.

Debo, honrando su memoria, decirle al Dr. Pifano que toqué a las puertas de los apartamentos y conseguí vecinos dispuestos a trabajar en la remodelación del superbloque, así que acá, doy fe de la colaboración de distinguidos investigadores nacionales y foráneos que me apoyaron en la empresa de redescubrir esta enfermedad, en esta era y con los cambios generados por las vías del desarrollo. La tarea fue realizada con la gentil y optimista participación local de las médicas Carmen Morales y Elizabeth Juárez, de la bioanalista Alba Espinoza, de la médico veterinario Dalila Hernández, quienes como tesis de la Maestría en Protozoología hicieron suyo mi trabajo. David Sam, entomólogo africano y Steve Miller, médico norteamericano también como tesis, compartieron el rompecabezas escolar.

La indispensable colaboración técnica de Nelly Pineda, Armando Torres y Rafael Barazarte, especialmente la libertad de acción, el alerta imperioso y la evaluación silenciosa del Dr. José Vicente Scorza, unida a la exigencia académica del Dr. Ernesto Palacios Prú.

Agradezco a ellos la posibilidad de dar a conocer estos esenciales hechos de los cuales ellos son testimonio, también a Yasmín Femández, por su atención en la transcripción del texto escrito y re-escrito. A la Comunidad Trujillana de pacientes leishmánicos y vecinos que facilitaron su saber y su padecer.

Finalmente, al lector, es necesario que le explique que la secuencia intelectual metodológica clásica que desarrollamos, pretende describir la historia natural de la leishmaniasis adaptando el modelo tradicional a las condiciones actuales en que la leishmaniasis cutánea es transmitida en el medio urbano. La secuencia lógica nos permitirá el diagnóstico de situaciones epidemiológicas similares.

- La autora -

www.bdigital.ula.ve

“En tanto que haya alguien que crea una idea, la idea vive”

José Ortega y Gasset

C.C.Reconocimiento

RESUMEN

La reseña de casos de Leishmaniasis cutánea en Venezuela data de 1917, particularmente el estado Trujillo (TEJERA, 1918; TALAMO, 1946). Hoy en día se cuentan unos 2000 casos / año abarcando casi todo el territorio de 912.050Km². El estado Trujillo, situado al noroeste del país, ocupa un quinto lugar en el número de casos nacionales. Su capital ciudad del mismo nombre ubicada a 790msnm, con una población de 33400 habitantes, según el último censo cuya población, es en un 93,4% urbana y presenta un relieve abrupto y con vegetación de tipo bosque seco pre-montano (bs-PM) y con una temperatura entre 17 a 24°C en un territorio de 7.400Km². Esta ciudad aporta el 82% de los casos que anualmente se atienden en el Centro "José W. Torrealba", que además confronta serias dificultades asistenciales para el tratamiento convencional de los pacientes por la condición de pobreza crítica de la población y por el alto costo de los medicamentos.

La historia natural de esta enzootia considera su ocurrencia en ambientes selváticos que por la presencia del hombre se transforma una enfermedad ocupacional de leñadores y cazadores. Con la intención de describir su condición epidemiológica local, nos proponemos analizar y relacionar algunos parámetros que identifican al caso clínico y a la zona donde este habita y comparar las localidades entre si para determinar factores de riesgo de transmisión en condiciones urbana, estudio que pudiera ser aplicado a otras regiones con condiciones similares. En el año 1999 muestreamos selectivamente un 10% de la población total de la ciudad para obtener información epidemiológica acerca de padecer o no leishmaniasis y actualizar la prevalencia en la ciudad. Algunos factores sociales y la migración, también fueron evaluados. Esta información además información ambiental y entomológica puntual.

La muestra de 4000 personas se analizó por familias, con y sin casos de leishmaniasis, se diagnosticó y se trató clínicamente cuando fue necesario. Esta muestra se consideró como universo macro para el análisis estadístico poblacional de las localidades. Colectamos una muestra de sangre para pruebas inmunológicas y moleculares. Evaluamos los antecedentes clínicos de casos antiguos y recientes en cada historia, cuando estos fueron tratados en el Centro "J.W.T". El análisis a nivel macro ($P > 95\%$) permitió agrupar las localidades de habitación de la muestra y se contrastaron entre sí, para elaborar un dendograma de similitud epidemiológica en base a la tasa de transmisión por el vector factor de riesgo determinado como de mayor importancia.

La población de Trujillo, caracterizada según las desigualdades espaciales dadas por tipos de vivienda, ocupación, condiciones sanitarias de la vivienda y la salud integral (MENDOZA, 2000) en zonas muy buenas, buenas, malas y pésimas para calidad de vida, demostró en el estudio de la muestra, ocurrencia de casos en todas ellas y no hubo diferencias significativas entre sí. Geográficamente, las poblaciones que habitan en zonas con poca iluminación solar (umbrosas), independientemente del tipo de vivienda, presentan más casos (60%) que las que habitan en las áreas mejor iluminadas (40%). No se observaron diferencias altitudinales significativas para el número de casos ubicados entre los 790 y 980msnm. Se confirmó que a más de 1300msnm no había casos (Scorza, 1986). El análisis de similitud de un total de 54 localidades comparadas, separa tres grandes grupos de poblaciones que coinciden con la ubicación geográfica, un tercero (III) formado con tasas de baja transmisión, por dos subgrupos (El Recreo, La Plazuela, Tres Esquinas, El Prado); un segundo (II) por tres grupos separados geográficamente en dos (corresponde al casco central urbano de la ciudad; la Barranca y Numa Quevedo) con tasas de mediana transmisión y el grupo 1 subdividido en dos subgrupos geográficamente separados y con altas tasas de transmisión (San Jacinto y Carmona). Se observan en el análisis, a nivel micro, diferencias importantes relativas a la procedencia, permanencia, ocupación,

grupos de edad y casos en las familias, estos últimos estrechamente relacionados con la respuesta inmune a los antígenos usados. Con pruebas moleculares (PCR) se confirmó en el 95% de los casos estudiados lo eran a ***Leishmania (Viannia) braziliensis***, agente causal de la leishmaniasis en la zona de estudio. La respuesta al tratamiento, con diversas terapias sistémicas para curación clínica, demostró en la muestra que no existe compromiso mucoso tardío, que el tiempo mínimo de curación es de tres semanas y que puede causar reactivaciones locales con mayor frecuencia a partir de un año post-tratamiento cuando se lo aplica con Lidocaina. Resultó más importante la vía cutánea de administración para la cura parasitológica (vía oral 70% de curación) La cura clínica esta vial subcutánea es mas eficiente y especifica según el análisis estadístico y molecular PCR-hibridado demostró que ni el tipo de tratamiento ni el tiempo post-curación afecta la detección serológica de ADN de ***Leishmania (V) braziliensis***. La técnica de ELISA, como complemento del diagnostico, no evidenció seroconversión en los casos analizados post-curación. Estas observaciones sumadas al estudio de la abundancia y diversidad de los flebótomos transmisores en el peridomicilio (***Lu. youngi*** y ***Lu. ovallesi***), la tasa de infección natural y sus preferencias alimentarias, confirman la necesidad de re-escribir la historia natural de la leishmaniasis cutánea en condiciones urbanas a nivel nacional, necesaria para la toma de decisiones operativas como detección de casos o de control de los vectores.

Palabras claves: ***Leishmania (V) braziliensis***, incidencia urbana, ecoepidemiología, quimioterapia, tasas de transmisión.

Apoyo económico de CVI-ADG-NURR-0385, FONACIT No. 98000576, NURR-C-335-03-03-EM, NURR-H-226-03-09-B

SUMMARY

The review of cases of cutaneous Leishmaniasis in Venezuela starts in 1917 and particularly for the state Trujillo (TEJERA, 1918; TALAMO, 1946), nowadays about 2000 cases / year are counted almost embracing the whole territory of 14.050Km². Trujillo state located in the northwest of the country occupies the fifth place in the national cases number. Its capital city with the same name located at 790masl, with 33400 inhabitants population according to the last census, population is in 93,4% urban. Presents an abrupt relief and its vegetation is premontane dry forest type (pm-DF) with temperature among 17 at 24°C. This city contributes 82% of the cases that annually are assisted in the Center José W. Torrealba", serious assistance difficulties are also confronted for the conventional treatment of the patients by the condition of the population's critical poverty and for the high cost of the medications.

The natural history of this enzootia considers its occurrence in wild environment and for the man's presence it becomes an occupational illness of lumberjacks and hunters. With the intention of describing a new local epidemic condition leishmaniasis, we intend to analyze and to relate some parameters that identify the clinical case and the area it inhabits and to compare the towns between them to determine transmission risk factors in urban populations. This study could be applied to other regions with similar conditions. In the year 1999 we sampled selectively 10% of the total population of the city to obtain epidemic information about suffering or not leishmaniasis and to update the prevalence in the city. Some social factors and migration were also evaluated. This information also gave environmental and entomological punctual information.

The sample of 4000 people was analyzed by families with and without cases of leishmaniasis, it was diagnosed and clinically treated when it was necessary. This sample was considered as macro universe for the statistical populational analysis

of the localities. We collected a sample of blood for immunologic and molecular tests. We evaluated the clinical antecedents of former and recent cases in each clinical history when these were treated in the Centro J.W.T. The analysis to macro level ($P>95\%$) allowed to group the inhabited localities of the sample and they were contrasted to each other to elaborate a dendogram of epidemic similarity based on the vectorial transmission rate, risk factor determined as more important.

The population of Trujillo characterized according to the space inequalities given by housing type, occupation, sanitary conditions of the housing and the integral health (Mendoza, 2000) in very good, good, bad and terrible zones for quality of life demonstrated in the study of the sample occurrence of cases in all them and there were not significant differences between them. Geographically, the populations that inhabit areas with little direct solar illumination independently of the housing type presented more cases (60%) that those that inhabit the areas better illuminated (40%). It was not observed significant differences by altitude for the number of cases located among 790-980 masl. We confirmed that in more than 1300 masl they didn't have Leishmania transmission (SCORZA, 1986). The analysis of similarity of a total of 54 compared localities separated three big populations groups that coincide with the geographical location, a third one (III) formed with rates of low transmission, for two subgroups (El Recreo, La Plazuela, Tres Esquinas, El Prado); second one (II) for three separate groups geographically in two subgroups (it corresponds to the urban central area of the city; La Barranca and Numa Quevedo) with medium transmission rates and the group I subdivided geographically in two subgroups separated and with elevated transmission rates (San Jacinto and Carmona). We observed in the analysis at micro level relative important differences to the origin, permanency, occupation, age groups and family cases, these last ones closely related with the immune response to the used antigens. With molecular tests (PCR) we confirmed in 95% of the cases studied ***Leishmania (Viannia) braziliensis***, as causal agent of the leishmaniasis in the study area. The response to the treatment with diverse systemic therapies for clinic

cure demonstrated in the sample that late mucosal engagement doesn't exist. The minimum time of cure is three weeks and it can cause local relapse, starting with more frequency after one year post-treatment with Lidocaina. It was more important the administration route for the parasitologic cure (70% oral administration). The clinical cure for the subcutaneous route is more efficient and more specific according to the statistical and molecular analysis of the serums of the cured cases. The analysis with PCR-hybridation demonstrated that the type of treatment neither the time post-cure affects the serological detection of DNA of *Leishmania (V) braziliensis*. Complement diagnosis EUSA technique didn't evidence seroconversion in the post-cure analyzed cases. These observations added to the study of the abundance and diversity of the sand flies vectors in the outdoors (*Lu. young*; and *Lu. ovallesi*), the natural infection rate and alimentary preference confirm the necessity to rewrite the natural history of the cutaneous leishmaniasis under urban conditions at national level, necessary for the taking of operative decisions such as detection of cases or control of the vectors.

www.bdigital.ula.ve

Key words: *Leishmania (V) braziliensis*, urban incidence, ecoepidemiology, chemotherapy, transmission rates, *Lu. yougi*, *Lu. ovallesi*.

Economic support of CVI-ADG-NURR-0385, FONACIT Not. 98000576, NURR-C-335-03-03EN, NURR-H-226-03-09-B

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis es una enfermedad que en América se conoce desde 1900, por unos ocho cuadros clínicos con epidemiología diferentes, que corresponden a siete especies de parásitos Kinetoplastida causantes de leishmaniasis cutánea y de otra relacionada con la leishmaniasis visceral (WEIGLE & SARAIVIA, 1996).

La distribución geográfica de esta enfermedad se extiende desde Argentina (excluyendo a Chile y Uruguay) hasta México. La revisión de la literatura nos deja con inquietudes diversas que se repiten en cada zona geográfica. Nos referimos a la persistencia de los casos, a los diferentes diagnósticos y usos de la quimioterapia y en especial a su estrecha relación con el ambiente rural, que en la actualidad referimos como un panorama modificado por la urbanización o por el aprovechamiento de recursos mineros y forestales. También observamos que los cambios climáticos afectan la actividad del insecto vector y también la de los reservorios, incluyendo entre ellos al hombre.

A pesar de los intentos múltiples para interrumpir la transmisión, ésta no ha decaído y la falta de políticas de control adecuadas a cada región, hacen menos efectivos esfuerzos, cada vez menos colectivos, en la búsqueda de correctivos más firmes que permitan el diseño de estrategias menos temporales.

Con un panorama tan diverso y de tan larga trayectoria en el tiempo, unos noventa años, se nos hace difícil describir detalladamente esta enfermedad en América porque dedicamos preferiblemente nuestra atención a los antecedentes de la leishmaniasis cutánea en Venezuela.

La necesidad es evaluar la problemática actual de algunas endemias que prevalecen principalmente en las poblaciones económicamente más empobrecidas; que constituyen problemas que con mayor gravedad entre nosotros, afectan a otros pueblos del Tercer Mundo y en gran medida están condicionadas no solamente por el grado de desarrollo económico, político y cultural, sino también por parámetros climáticos y biogeográficos que definen a las regiones intertropicales.

Desde el punto de vista político y económico, los productos que en Venezuela han sido objeto de utilidad social (café, cacao, carne, petróleo, hierro) producidos en modos de producción feudal, precapitalista o monopolista, evidencian el origen de la "injusticia" sanitaria padecida por la fuerza de trabajo, campesinos y obreros, agravada en nuestros días por la existencia de una enorme masa de marginados, bloque que va generando nuevos problemas de insalubridad física y mental: analfabetismo, violencia, drogadicción...

www.bdigital.ula.ve

Hasta la década del cuarenta, en nuestro país eminentemente agrario, fue mínimo el interés por la solución de algunos problemas sanitarios que hoy nos preocupan. A partir de entonces, en pleno auge petrolero de posguerra, se reestructuró el Estado y aparecieron las primeras formas de organización asistencial sanitaria - el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social - producto del trabajo de una generación que lamentablemente no ha tenido relevancia. Nos referimos a los doctores R. Risquez, E. Tejera, A. Gabaldón, J.F. Torrealba, F. Pifano, J. Convit, para mencionar asiduos estudiosos, de los problemas que discutiremos.

El caso de la leishmaniasis cutánea o tegumentaria en Venezuela, por ejemplo, ilustra este comunitario análisis que hemos hecho someramente. Siendo una dolencia de antigua endemias rural, su primer reconocimiento tuvo lugar en 1917 cuando ITURBE y GONZÁLEZ y también TEJERA (1917, 1918, 1919) la

identificaron clínica y parasitológica. El reconocimiento de la forma visceral fue más tardío, data de 1941 con el hallazgo de MARTINEZ y PONS.

En la década del cuarenta, PIFANO (1940) trabajó en epidemiología y diagnóstico de la leishmaniasis tegumentaria, identificando a su agente etiológico haciendo extensivo uso de los antimoniales como recurso terapéutico. A partir de 1956 la División de Dermatología Sanitaria inició el registro de la forma cutánea de la enfermedad, poniendo al descubierto su amplísima distribución geográfica. Catorce mil casos se acumularon hasta 1977 y desde entonces, hasta el presente, CAMPBELL-LENDRUM **et al.** (2001) informa sobre la ocurrencia de 2000 casos por año.

A juzgar por las encuestas epidemiológicas realizadas por diferentes investigadores en localidades con brotes epidémicos, el grado de morbilidad de la leishmaniasis tegumentaria es alto. Encuestas, en zonas de alta endemicidad como los estados andinos, sugieren que la prevalencia es mucho mayor (PERRUOLO, 1999; SCORZA **et al.**, 1985; MORALES, 2000).

En el ámbito internacional, el reagrupamiento hegemónico alrededor de las grandes transformaciones políticas y económicas de nuestro tiempo, la liquidación del viejo colonialismo, el avance del campo socialista marxista y los esfuerzos de supervivencia del capitalismo, han conducido a un inusitado interés por conocimientos más avanzados sobre las enfermedades tropicales y especialmente por la leishmaniasis. En Latinoamérica, el desarrollo de la insurgencia revolucionaria en el medio rural, particularmente en América Central y en los países andinos, además del interés del imperialismo norteamericano por el enclave panameño, dio lugar a un grupo de investigación que en el Gorgas Memorial Hospital se dedicó con especial énfasis al estudio de la leishmaniasis; es un grupo subvencionado por el Estado norteamericano y que ha trabajado en estrecha colaboración con el Walter Reed, especialmente en arbor-virus y

leishmaniasis. En Honduras Británica, hoy República de Belice, instalaron los investigadores del Wellcome, otro núcleo de estudios que posteriormente se desplazó hacia el Amazonas brasileño, particularmente hacia Belén, auspiciado también por aquella fundación inglesa y el gobierno militar que durante veinticinco años usurpó el poder civil en el Brasil. Ese interés persiste y se amplía con los núcleos de Cali y Santa Cruz, en Colombia y Bolivia respectivamente. Entre tanto, las escuelas de Salvador Mazza, Samuel Pessoa, Amador Neghme y Tulio Pizzi fueron diezmados por los fascismos argentino, brasileño y chileno.

En Venezuela, en los inicios de la década del sesenta, la leishmaniasis fue considerada dolencia de subversivos y la venta libre del Glucantime fue desde entonces gubernamentalmente controlada. Posteriormente asistimos a una paradójica situación; el Estado no dispone de recursos para mantener el suministro de esta droga y no se podía comprar libremente y ello produjo un incremento cierto en la incidencia de la leishmaniasis cutánea.

www.bdigital.ula.ve

El inusitado despertar del interés por el estudio de las leishmaniasis tegumentarias que ha copado las últimas décadas, se ha centrado en la Región Neotropical en el conocimiento taxonómico de los parásitos, en la identificación de sus reservorios silvestres y más recientemente en la búsqueda casi desesperada de una "vacuna para proteger a los efectivos contrainsurgentes o contrarrevolucionarios y a las fuerzas militares que hacen entrenamiento de supervivencia en las áreas endémicas de Brasil y Centroamérica. Ella también, ha sido incluida en el Proyecto Genoma con los avances de la tecnología de punta.

El interés de los científicos venezolanos contemporáneos por el estudio de la leishmaniasis no ha escapado a la influencia sajona; en cierta forma hemos atado nuestra carreta de inquietudes, a la caravana y motivaciones Imperialistas. Llama la atención, por ejemplo, la ausencia de un verdadero y sostenido esfuerzo para cuantificar con exactitud, la dimensión de este problema como problema de salud

C.C.Reconocimiento

pública. Presumimos que es importante, pero ignoramos cuan importante ciertamente es. Contrasta la calidad y la temática de nuestro esfuerzo e interés actuales en leishmaniasis, por ejemplo, con la planificación que en la década del cuarenta llevó a cabo la recién creada Dirección de Malariología para precisar y hacer efectivo un programa de lucha estratégica contra la malaria. Entonces se hizo necesario e impostergable un conocimiento detallado de la demografía nacional cuando él no existía, una estimación de la morbilidad y mortalidad diferencial malárica en cada una de las entidades nacionales, un estudio sobre la distribución de los principales transmisores y sobre la caracterización de sus sitios de cría, además de observaciones sobre sus comportamientos; todo en relación con la geografía y climatología locales. Solamente un conocimiento racional de aquel problema y la preparación y organización de una estructura casi militar para resolverlo, pudo aprovechar rápidamente del avance tecnológico que constituyó el descubrimiento de insecticidas de la primera generación y de los nuevos antimaláricos. La también exitosa campaña contra la enfermedad de Changas, aprovechando los mismos recursos, fue producto de un conocimiento similar.

Nos preocupa, por ejemplo, que siendo las leishmaniasis dolencias con un área de distribución similar a la de la malaria o la enfermedad de Changas o la misma bilharziosis, no se hayan utilizado los mismos recursos humanos y técnicos para combatirla. El conocimiento de la leishmaniasis, su diagnóstico, su incidencia y prevalencia, su terapéutica y en cierto modo su control, se reducen a la atención pasiva de aquellos pacientes, siempre una minoría que acuden a los Servicios de Dermatología Sanitaria después de percatarse ellos mismos de una dolencia incapacitante.

Es probable que en esta historia de cincuenta años haya prevalecido la idea de que la malaria era problema de altísima prioridad por su alta morbilidad de 20% para entonces, por la alta mortalidad infantil por ella producida, por el carácter crítico y espectacular de su clínica y por el grado de incapacitación diezmando de

mano de obra campesina y de trabajadores petroleros; jugando un criterio económico.

Asistimos, en el presente, a una situación de retroceso y el riesgo de recrudecimiento de la malaria se hace cada vez mayor; en el Estado Trujillo, una de las entidades que cincuenta años atrás era de las menos afectadas por el paludismo, se han producido brotes epidémicos y en menos de dos años se ha pregonado la presencia de la Fiebre Amarilla.

La interrupción de los rociamientos sistemáticos de insecticidas residuales o nebulizantes para el control de las enfermedades transmitidas por vectores y el inusitado crecimiento de núcleos de marginales circunvecinos a las principales poblaciones urbanas de áreas endémicas, con isotermas mayores de 20oC, son factores que explican el incremento que presenciamos en la incidencia de leishmaniasis y especialmente en las zonas cafetaleras en los estados Barinas, Táchira, Trujillo, Falcón, Miranda, Lara y Yaracuy, así como también en Sucre, Anzoátegui y Monagas. Si a esto añadimos el bajo poder adquisitivo del agricultor cafetalero minifundista, la dispersión de la población y las dificultades reales que ofrece el esquema de tratamiento de esta enfermedad, nos percataremos que estamos en presencia de una situación sanitaria totalmente nueva que exige una especial comprensión por parte de quienes en este momento encaran con dificultades económicas organizativas y técnicas, la lucha contra estas tres endemias: malaria, Chagas y leishmaniasis.

Hay más todavía, el carácter Saudita de una economía que hoy enterramos, ha dejado un estilo paternalista de trabajo sanitario que ha estrangulado paulatinamente la eficiencia que en un momento histórico existió. Se habla hoy en día de la necesidad de organizar un sistema único de salud y de desarrollar la atención médica primaria.

En el Estado Trujillo, que sepamos, se frustró una importante experiencia de trabajo en comunidades, concebida por el Inspector Marcelino Valera y el Dr. Pablo Macías del Servicio de Dermatología Sanitaria de la ciudad de Trujillo, ante el sorpresivo incremento de la incidencia de leishmaniasis en los municipios cercanos a la ciudad capital y ante la imposibilidad de tratar pacientes llegados desde pueblos aledaños. Se decidió entrenar a las enfermeras rurales para el reconocimiento clínico de la enfermedad, la aplicación de leishmanina para su confirmación diagnóstica y el tratamiento de los mismos casos en sus lugares de trabajo. Tal actividad no fue aceptada por los gremios, porque implicaba cambio de roles.

Aparte de estas consideraciones generales, que en el fondo no lo son, podríamos hacer una apretada síntesis de la situación actual sobre nuestros conocimientos acumulados en el campo de la leishmaniasis tegumentaria principalmente, desglosándolos en sus renglones mejor trajinados y tratando de exponer la importancia de replantear la historia natural de la leishmaniasis con el objetivo de redireccionar su tratamiento y control, enfatizando con él a la participación comunitaria o ciudadana.

Epidemiología.

Se han realizado encuestas epidemiológicas en localidades rurales que han llamado la atención por la súbita aparición de casos activos. La inspección clínica y la aplicación intradérmica leishmanina (IDR) han revelado, como una constante, una mayor frecuencia de positividad a la intradermoreacción (IDR); alta concordancia, particularmente en el sexo masculino entre la presencia de cicatrices de lesiones anteriores y la respuesta a la IDR; baja incidencia nunca mayor del 8% y ninguno o raros casos con lesiones mucosas; participación de los animales domésticos, particularmente asnos y perros, como víctimas de la dolencia. No se ha verificado si la población humana, equina o canina interviene

como eslabón en la cadena de transmisión o simplemente constituye callejón sin salida para los parásitos.

Como antígeno de IDR, para la mayoría de estas encuestas, se ha utilizado una preparación cruda, polivalente, producida por el Instituto de Medicina Tropical de Caracas o por BIOMEDICINA (CONVIT et al., 1972). No ha existido un criterio cuantitativo de positividad a la IDR; en algunas encuestas se aprecia como + hasta +++ (PIFANO, 1940) y en otras se miden los diámetros de las induraciones sin que ello se relacione con la clínica de la infección o con el pronóstico y su tratamiento. Las prevalencias anotadas, tanto en localidades con activa transmisión como en zonas con esporádicos casos, puede ser tan alta como 40 y tan baja como 8% (BONFANTE & BARROETA, 2002; ESPINOZA, 2001).

PIFANO (1960) ha propuesto tres tipos de focos de leishmaniasis tegumentaria que podrían sugerir un patrón evolutivo para la endemia. Los de endemia reciente con índice parasitario mayor de 20% e índice alérgico menor de 5%; a esta categoría pertenecería la mayoría de las situaciones "epidémicas" estudiadas entre nosotros (SCORZA et al., 1985; SCORZA, 1986). Los de endemia alta, con índice parasitario entre 10 y 20% e índice alérgico mayor de 200/0 y lesiones mucosas entre 5 y 100/0 de los casos; sería la situación del Estado Barinas reportada por GARCIA et al. (1973) a juzgar por la casuística acumulada por el Servicio Dermatología de la capital de ese estado, donde son frecuentes los casos con lesiones mucosas. Finalmente los focos de endemidad antigua, con alto índice alérgico mayor de 500/0 y presencia de lesiones mucosas entre 15 y 30% de los casos. No obstante, son escasas las localidades donde esto ocurre ostensiblemente; las lesiones mucosas, más que de antigüedad, son expresiones de probable patogenicidad de las cepas de parásitos que circulan localmente (SCORZA, 1988); en el caserío Las Rosas del Estado Cojedes, AGUILAR et al. (1984) hallaron lesiones mucosas recientes en cuatro de dieciséis casos con

lesiones cutáneas activas y parasitadas; tres de los cuatro casos mucosos demostraron parásitos en las biopsias de la mucosa nasal anormal.

Considerando la clínica de la lepra y haciendo con ella un símil, CONVIT **et al.** (1993) clasificó las leishmaniasis en la de polo benigno asociado a la **Leishmania mexicana**, y la de polo maligno con **Leishmania braziliensis**, responsabiliza a estas especies de la leishmaniasis mucocutánea. Según SCORZA **et al.** (1985) comprender y cuantificar la leishmaniasis tegumentaria americana, depende de la interacción y conocimiento de los parásitos vectores, reservorios y el hombre en su espacio geográfico.

Diagnóstico

No existe un criterio diagnóstico definido para la leishmaniasis cutánea; el aspecto clínico de las lesiones constituye rutinariamente el elemento principal de juicio. En centros hospitalarios donde existen laboratorios equipados y personal especializado, la histopatología de las biopsias teñidas con hematoxilina y eosina se describe como compatible con leishmaniasis por su naturaleza granulomatosa y la eventual presencia de leishmanias (RIDLEY 1980, RIDLEY & RIDLEY 1983, TAPIA **et al.** 1996). El frote o la impronta de la lesión, rara vez se estudian y no existe un protocolo para su correcta toma y preparación; su examen conduce a diagnósticos falsos positivos o de poca precisión donde se contrasta el diagnóstico clínico del médico con la experticia del bioanalista, pocas veces proclive a negar un diagnóstico presuntivo. Raras veces se hace uso de la intradermoreacción.

Tratamiento

De rutina se suministra el derivado antimonial pentavalente Glucantime; una hasta dos ampollas (1,5 - 3,0 g.) por día, en series de diez a doce días, con intervalos de reposo de diez días y hasta la total remisión de la lesión, siendo éste el único

criterio de cura, sin que haya confirmación del mismo o se haya hecho un seguimiento correcto del paciente. Hemos visto inyectar diariamente lesiones de pacientes de cualquier edad, con 5ml .del compuesto, hasta aplicar más de cuarenta dosis en espera de la cura. No existe comunicación alguna, en la mayoría de los casos, entre el dermatólogo, otorrinolaringólogo y el cardiólogo.

Terapias alternativas

Cuando la terapia clásica falla, se emplea la Anfotericina B (HOEPRICH 1992) y una variedad de medicamentos usados por falta de un criterio terapéutico probado, que han sido ensayados y poco estudiados en base a efectividad y especificidad (VASQUEZ & SCORZA, 2000).

En este aspecto lo más resaltante resulta ser el hecho de que no existe cura parasitaria, solamente curación clínica (GUEVARA *et al.*, 1993a, GUEVARA *et al.*, 1993b; GUEVARA *et al.*, 1994; JUÁREZ, 2000).

INVESTIGACIÓN BÁSICA Y APLICADA.

Bajo este título incluimos resultados ocasionales, no sistemáticos llevados a cabo por entomólogos, protozoólogos mastozoólogos, inmunólogos, bioquímicos y farmacólogos. Son estudios que, en la mayoría de los casos han dado lugar a publicaciones científicas con prestigio nacional e internacional.

Entomología

Contrasta el extenso conocimiento sobre sistemática convencional y bionomía de los Phlebotominae venezolanos, con la relativa escasez de formación sobre su papel como transmisores de leishmaniasis. Se han identificado 110 especies de lebotomos, (FEUCIANGEU 1990; DESJEUX, 1992) treinta de ellas picando al hombre. Con las excepciones de *Lutzomyia panamensis*, de *L. youngi* y *L. ovallesi* respectivamente incriminadas o comprobadas como transmisores (PIFANO y col., 1960; SCORZA & AÑEZ, 1984), poco se conoce sobre las otras especies que también pican al hombre en las localidades endémicas: *Lu. gomezi* (FELICIANGELI & RABINOVICH, 1998; ROJAS et al., 2000; ROJAS et al., 2002, ROJAS et al., 2004; BONFANTE & BARROETA, 2002).

Disponemos de alguna información sobre la dinámica poblacional de algunas especies; MOGOLLON et al. (1977) estudiaron la distribución altitudinal de 42.000 flebotomos en 280 localidades del Estado Trujillo, situadas entre 15 y 1900 msnm. observando que *L. panamensis* ocurría entre 15 y 600 msnm, en zonas megatérmicas, en tanto que *L. youngi* (no *L. townsendi*) era especie dominante por encima de los 800 msnm. Se han estudiado los criterios de paridad de algunas especies antropofílicas (RAMÍREZ-PÉREZ y col., 1981; MARQUEZ & SCORZA, 1982) y se ha estimado la densidad de *L. youngi* (no *L. townsendi*;) por metro cuadrado en el Estado Trujillo (SCORZA y col., 1983) en un área endémica para relacionar estos parámetros con el macroclima local y la dinámica de la

transmisión de la leishmaniasis en la población suburbana (SCORZA y col., 1985). Estudios similares sobre dinámica poblacional en el Estado Táchira (RAMÍREZ-PÉREZ et al., 1981; PERRUOLO, 1999) sobre dos especies antropofílicas, han hecho estimaciones de abundancia y comprobado la alternancia rítmica de las mismas a lo largo del año y también sus preferencias por el peridomicilio o por el medio selvático, con intentos para colonizar *Lu. youngi*

El divorcio o la distancia existente entre quienes han conducido estas investigaciones de carácter ecoepidemiológico y a quienes debería competir el control de las poblaciones flebotominas suburbanas y peridomiciliarias, ha generado un inmenso vacío de conocimientos en cuanto al control se refiere. Lejos estamos de un conocimiento cabal como el alcanzado por COVA GAROA (1958), quien pudo avizorar la problemática racional sobre las manifestaciones de resistencia en el comportamiento de nuestros anofelinos.

En el campo de control químico en la actualidad, después de décadas de aplicaciones de insecticidas clorados, carbamados, fosforados y los modernos piretroides sintéticos, se han evaluado poblaciones de *Lutzomyias* del Centro del país (MAZARRI et al., 1997) y del estado Trujillo (SCORZA et al., 1995; SCORZA et al. 1999, ÁLVAREZ et al., 2002).

Protozoología

Hasta la década del cincuenta se reconocía la existencia única de dos especies de *Leishmania* en Venezuela, *L. braziliensis* responsable de las lesiones cutáneas y cutáneo-mucosas y *L. infantum* de los casos identificados como de Kala-azar canino e infantil. El hallazgo de raros casos de la llamada difusa lepromatoide con etiología leishmánica, condujo rápidamente a la proposición de una nueva especie, *L. pifanoi* (MEDINA & ROMERO, 1962) hasta que CONVIT et al. (1972) demostraron fehacientemente que tal cuadro clínico era mas una expresión de

inmunodeficiencia individual que una acción parasítica específica. Sin embargo, el diferente comportamiento en condiciones de laboratorio entre algunos de estos parásitos y otros aislados de casos cutáneos no complicados, condujo a PIFANO (1969) a proponer la existencia de dos complejos de leishmanias dermatropas, el "**braziliensis**" y el "**pifanoi**", concordando posteriormente la sistematización de LAINSON y SHAW (1978) con esta proposición, a la vez que se reconocía la prioridad del nombre *mexicana* para el complejo llamado **pifanoi**. En la actual propuesta taxonómica **L. pifanoi** y **L. amazonensis** se encuentran como sinónimos con fuertes controversias (CONVIT **et al.**, 1993; DESJEUX, 1992).

Las diferencias aducidas para separar a los dos complejos de leishmanias dermatropas de América, tropiezan con la existencia de aislados como la **L. garnhami** (SCORZA y col, 1979) parásito descrito de Los Andes de Venezuela, que posee caracteres de uno u otro complejo. En el Departamento del Valle del Cauca, de Colombia, hemos tenido la oportunidad de observar parásitos que poseen el marcador morfológico que sirvió de base para la identificación específica de la **L. garnhami**; aquellos parásitos han sido identificados, mediante ensayos con microscopia fluorescente y anticuerpos monoclonales, además de análisis izoenzimático, como pertenecientes a la **Leishmania panamensis**. Esos mismos aislados, se comportan idénticamente a **L. garnhami**. Aceptamos que la **L. garnhami** de Venezuela, sea por tanto, **L. braziliensis panamensis**; sin embargo con análisis del ADN mediante la técnica del PCR no es así (RAMÍREZ & GUEVARA, 1987), ella tiene su propio estatus, además, en el foco del Bajo Calima, del cual se han aislado parásitos identificados como **Leishmania panamensis** se observan lesiones mucosas en el 7% de los casos, muchas de ellas en casos de corta evolución (LOYOLA, 1985; SARAIVIA **et al.**, 2002).

Otra vez tendríamos que asumir que el grado de compromiso mucoso de una cepa de **L. braziliensi** es un atributo relacionado con su patogenicidad o con la genética del huésped.

Otro parásito, *L. venezuelensis* ha sido aislado por BONFANTE (1980) de casos humanos con lesiones modulares provenientes de la región noroccidental de Venezuela; *Leishmania garhnamii* en *Lutzomyia youngi*, exhibe un desarrollo similar a *L. mexicana* pero difiere de esta especie por su patrón isoenzimático (BONFANTE & BARROETA, 2002).

A juzgar por el comportamiento de decenas de aislados de *Leishmania sp.* obtenidos de pacientes de casi todas las entidades territoriales de venezolanas y estudiados en *Lu. youngi*, *L. braziliensis* es la especie más frecuente y de mayor distribución geográfica en el país, siguiéndole en importancia, ocasionales apariciones de infecciones cutáneas, con lesiones nodulares o difusas producidas por subespecies o variedades de *L. mexicana* (BONFANTE, 1980; SCORZA & DELGADO, 1982). Esto ha sido actualizado y confirmado por RODRÍGUEZ *et al.* (2001) empleando PCR en una muestra de casos de todo el país encuentra que el 80% corresponde a *L. (V) braziliensis* y el 20% restante es molecularmente del subgénero *Leishmania*, distribución que se repite en las unidades geográficas estudiadas con la excepción del estado Yaracuy donde un 40% corresponde a *L. (L) mexicana*.

En la actualidad se emplean los criterios taxonómicos propuestos por LAINSO & SHAW (1987) que subdividen al género *Leishmania* en dos subgéneros en el parásito en el vector. Estos subgéneros son *Leishmania* con seis especies y *Viannia* con siete especies, entre ellas *Leishmania (V) braziliensis* como especie que tiene mayor importancia en Salud Pública.

INVESTIGACIONES SOBRE RESERVORIOS.-

Han sido accidentales u ocasionales las investigaciones sobre la intervención de animales silvestres en la epidemiología de la leishmaniasis cutánea; no ha sido igual con el estudio de animales domésticos, particularmente el perro y el burro que frecuentemente aparecen comprometidos con los casos humanos; sin embargo, no existe un trabajo tan detallado y con la profundidad del realizado por TORREALBA (1964) sobre la participación del perro en la epidemiología de la leishmaniasis visceral infantil.

PIFANO (1940) señaló la presencia de lesiones en perros del Estado Yaracuy, pero la incidencia de la leishmaniasis parece ser mayor en los burros (PONS & LONDRES, 1968; BONFANTE y col., 1979). AGUILAR **et al.** (1984) han discutido el posible papel del burro como reservorio de parásitos de *L. braziliensis* y su papel como fuente de infección para los flebótomos aun cuando han demostrado que éstos, particularmente *Lu. panamensis*, tienen mayor predilección por los burros que por el hombre o por el perro. Nosotros hemos logrado infectar *Lu. youngi* haciéndolos picar en el borde indurado de lesiones humanas (ROJAS & SCORZA, 1989) y sobre animales experimentalmente infectados. Recientemente REITHINGER & DA VIES (2002) han sugerido que el papel del perro como reservorio de la L.C.A podría ser evaluado empleando al PCR como una técnica más útil en estudios de campo.

El carácter zoonótico de la leishmaniasis cutánea en Venezuela fue reconocida por PIFANO (1960) y desde entonces se han hecho muy esporádicas observaciones sobre el papel de los mamíferos silvestres como reservorios. Roedores como *Zygodontomys microtinus*, *Proechymis guyanensis*, *Oryzomys concolor* y *Heteromys anomalous* se han observado con lesiones positivas a amastigotos de *Leishmania sp.* al estar infectados con estos parásitos o tras la inoculación de sangre obtenida por cardiopuntura en hámsteres

(KERDEL y col. , 1966; PIFANO, 1990; TORREALBA y col., 1972). SCORZA et al. (1986) han demostrado la condición reservoria del *Didelphis marsupialis* en una localidad endémica del Estado Trujillo, mediante el hallazgo de especímenes naturalmente infectados con *L. braziliensis*; adicionalmente se ha demostrado la susceptibilidad de crías de estos marsupiales, nacidos en el laboratorio, a aislados de *L. braziliensis* obtenidos de pacientes de la misma localidad y finalmente evidenciado que éstas crías infectadas pueden infectar *Lu. youngi* del mismo lugar.

En este aspecto se observa un escaso número de publicaciones, tal vez por deficiencia en la organización de equipos multidisciplinarios para la correcta identificación taxonómica de los mamíferos silvestres o por lo aparentemente escandalosos en costos que han resultado los proyectos de este tipo. En la actualidad dos publicaciones alertan sobre la dificultad de aislar, identificar o demostrar leishmanias en animales silvestres, empleando técnicas moleculares. De UMA et al. (2002) en el estado Lara, reporta la captura de la rata arrocera *Sigmodon hispidus* y la rata común *Rattus rattus* en un estudio sobre reservorio donde tres de 68 *Rattus rattus* resultaron concordantes con *L (V) braziliensis* y 2 con *L. mexicana*, mientras que de *S. hispidus* sólo uno entre 391 coincide, con el primer de *L (V) braziliensis*, la presencia de *Trypanosoma cruzi* y otros flagelados en los animales capturados que confirman la necesidad de diseños especiales para estos estudios. En este sentido AÑEZ (2002) reporta la seroconversión en 56% de animales centinelas positivos al subgénero *Viannia* por técnicas moleculares y serológicas, expuestos al contacto natural con los vectores en un área andina de importancia epidemiológica para la leishmaniasis cutánea. Los autores concluyen que al menos el 12% de estos centinelas fueron naturalmente infectados, no mostrando signos clínicos ni serológicos de la infección.

Aspectos Inmunológicos:

Aparte de la amplia experiencia sobre el uso de la intradennoreacción con "leishmanina" como método diagnóstico y el estudio de pacientes inmunodeficientes con cuadros de leishmaniasis difusa (CONVIT **et al.** 1972; DELGADO **et al.** 1981), los principales estudios sistemáticos realizados con experimentales han sido realizados por la doctora HILDA PEREZ 1980, 1982) Y colaboradores (1978, 1979, 1980, 1981, 1982); sus investigaciones han incluido aislados de *L. mexicana* y razas de ratones endógamos con diferente constitución genética; se han hecho observaciones sobre el tamaño de los inóculos, el desarrollo de las lesiones y la modulación de la respuesta inmune homóloga y cruzada; experimentos sobre inmunodepresión no específica e inmunidad protectora; el papel de la desnutrición proteica y el curso de la infección y finalmente, ensayos quimioterapéuticos en animales susceptibles y medianamente resistentes. Podemos afirmar que disponemos de un conocimiento actualizado sobre la leishmaniasis murina experimental producida por aislados venezolanos de *L. mexicana*; en cambio existe un vacío absoluto de similares conocimientos con aislados de *L. braziliensis*. Esto se debe principalmente a la dificultad para estandarizar infecciones con cepas de esta especie de parásitos y por la falta de un modelo apropiado para el estudio de las infecciones por ellas producidas.

El Instituto de Biomedicina utiliza sondas moleculares e inmunológicas elaboradas con anticuerpos que fluorescen y sondas de ADN, para estudiar la respuesta celular e inmunitaria que se genera en las distintas formas clínicas de la leishmaniasis cutánea. De esta manera han demostrado que el epitelio de pacientes con leishmaniasis cutánea puede presentar un estado exacerbado de la respuesta (L.C. intermedia), sin ninguna respuesta (L.C. difusa), demostrando además que en animales experimentales el estrés acelera o exagera la aparición de lesiones. Estudiando la constitución del granuloma, reportan interesantes hallazgos como la buena arquitectura y producción de mediadores inmunitarios (L.C.L. resistentes)

favorece la desaparición del parásito, en contraste con la L.C. difusa, donde el granuloma es desordenado y genera una respuesta supresora. Finalmente, el llamado tipo intermedio donde el granuloma presenta un estado de hiperactividad característico, lo que induce un importante daño tisular (TAPIA, 2000).

Bioquímica y genética molecular:

Los estudios de investigadores venezolanos sobre bioquímica y genética molecular se han centrado sobre las relaciones parásito - hospedador, particularmente amastigoto -macrófago y sobre la caracterización de genes ribosomales de los parásitos.

Los estudios sobre relaciones parásito - hospedador han intentado caracterizar los productos liberados o segregados a través por promastigotos y precisar su acción sobre la actividad fagocítica de los macrófagos. los amastigotos de ***Leishmania sp.*** poseen un menor número de receptores para Con-A y menor carga negativa superficial expuesta, que los estadios promastigotos (HERNÁNDEZ et al. 1981). Hallazgos similares se han obtenido comparando una cepa no virulenta de ***Leishmania sp.*** mantenida en cultivo a través de numerosos subpasajes (cepa LbY) con una cepa virulenta de ***Leishmania mexicana*** (NR) (DAWIDOWICZ et al. 1975).

Se han intentado diferentes métodos para estudiar la dinámica de la superficie celular de los promastigotos; HERNÁNDEZ et al. (1977 y 1980) han demostrado que el mecanismo de su aglutinación por lectinas depende de la actividad energética de la célula y se ha evidenciado, en un aislado NR, un proceso de liberación de glicoproteínas y de complejos polisacáridos (HERNÁNDEZ, 1982). Mediante la incorporación de leucina y glucosamina tritiada se ha estudiado la cinética de la secreción de los productos de síntesis, demostrándose que hasta el 25% de las proteínas producidas por los parásitos pasa al medio de cultivo y su

presencia en éste puede ser por excreción a través de la bolsa flagelar o por activa renovación de la membrana. La adición de glicoproteínas segregadas por la cepa NR a macrófagos murinos, reduce enormemente la capacidad endocitótica de éstos (HERNÁNDEZ y col., 1980)

En relación con la genética molecular, se han estudiado los genes ribosomales de *Leishmania sp.* En términos de tamaño y homología de sus productos de expresión, por el número de copias de las regiones genómicas para ARN y su separación por métodos fisicoquímicos (ALVAR and BAKER, 2002; RAMÍREZ y GUEVARA, 1987; GUEVARA **et al.**, 1992, 1993; RODRÍGUEZ **et al.**, 2001). Estos resultados, si bien han alcanzado un alto nivel de difusión internacional, han adolecido de una lenta precisión sobre la identidad de los parásitos que han sido objeto de estudios y se han abierto dos nuevas escuelas, una que investiga la utilidad diagnóstica de la herramienta molecular, eficiente en un 80% con altos costos y la otra que mejora la herramienta seleccionando regiones y codificadores para la elaboración de "primers" que permitan diagnóstico en tiempo real, sean más específicos y tengan más aplicabilidad (GUEVARA **et al.**, 1993, 1994; RODRÍGUEZ **et al.**, 2001; PONTE-SUCRE, 2003; MENDOZA-LEÓN & BARKER, 1996). Es importante la caracterización específica de los parásitos para poder extrapolar o elaborar cuerpos de tesis que nos permitan hacer generalizaciones sobre la biología de estos parásitos en Venezuela.

En consecuencia observamos que:

1. Habiendo suficientes evidencias acerca de la existencia de diferentes especies, subespecies o variedades de leishmanias dermatropas en el territorio venezolano, ignoramos su real distribución geográfica y sus relaciones con los eslabones de la cadena epidemiológica, sus transmisores y reservorios.

2. No disponemos de datos confiables sobre morbilidad e incidencia de leishmaniasis cutánea. La información acumulada corresponde a hallazgos pasivos en centros de detección que no están precisamente ubicados en las localidades endémicas y no existe un registro nacional confiable porque el reporte de casos no es obligado.
3. La aparente separación temporal entre las lesiones cutáneas y las lesiones mucosas y la distancia existente entre la dermatología y la otorrinolaringología, impide apreciar con precisión la verdadera gravedad de la dolencia en Venezuela.
4. Así como existen evidencias sobre heterogeneidad en la calidad de la respuesta inmune de personas infectadas con parásitos del subgénero **Leishmania**, ignoramos los mecanismos patogénicos de las lesiones mucosas y los grados de virulencia de los parásitos del subgénero **Viannia**.
5. La leishmanina, por su especificidad y facilidad de aplicación, continúa siendo una herramienta epidemiológica y complemento del diagnóstico, sin embargo, arroja dudas en los casos incipientes o cuando las lecturas se sitúan dentro de los cuatro hasta seis milímetros de diámetro de induración.
6. No se ha evaluado con precisión la quimioterapia antimonial pentavalente, especialmente en las localidades donde la lesión mucosa es frecuente. No disponemos de criterios específicos de curación.

Con estos antecedentes nacionales y locales nos planteamos hacer una redescrición de la epidemiología de la leishmaniasis cutánea con énfasis en su

historia natural, mediante un modelo holístico para el análisis ecoepidemiológico de tres paradigmas establecidos (KUHN, 1978), a saber:

La leishmaniasis cutánea es una endemia rural con característica de enfermedad ocupacional¹ y sí, la ***Leishmania braziliensis***, fuese el agente causal de esta leishmaniasis² y que por su demostrada resistencia a la quimioterapia, induce reactivaciones tardías, siendo la más importante el compromiso mucoso, rino o nasofaríngeo³.

www.bdigital.ula.ve

C.C.Reconocimiento

METODOLOGÍA

1.- ÁREA Y LOCALIDADES DE ESTUDIO.-

El estado Trujillo está situado en el pie de monte andino venezolano del sistema de Los Andes, geográficamente ubicado en un área de 7.400Km², dividido en cinco Distritos Sanitarios, veinte Municipios y 93 Parroquias con una densidad de población de 73.5 habitantes por Km².

Las localidades urbanas de procedencia de los casos, según la detección pasiva de pacientes registrados en la consulta médica del Centro de Investigaciones "José Witremundo Torrealba", durante el lapso 1982 a 2002 y en el reporte anual de los mismos reportará información geográfica, humana y ambiental que se complementará con fuentes autorizadas como OCEI (1994), Ministerio del Ambiente y Recursos Naturales Renovables y mediante una encuesta domiciliar.

II. TIPO DE ESTUDIO.

Este estudio desde el punto de vista epidemiológico fue diseñado en tres secciones, cada una se refiere a una caracterización básica de:

- 1) Un estudio descriptivo transversal: (estudio de los indicadores Epidemiológicos de la L.C.L. en el ambiente macro y micro).
- 2) Un estudio analítico retrospectivo de casos y controle: (respuesta de ***L (V) braziliensis*** a la quimioterapia).
- 3) Un estudio longitudinal prospectivo: (actividad del vector o tasas de transmisión).

Para caracterizar la historia natural de la leishmaniasis en la ciudad de Trujillo, consideramos a nivel microambiente del humano toda úlcera, y a nivel macroambiente, toda persona que presente al menos una úlcera. En el ecosistema a nivel micro, consideramos toda localidad urbana con casos y a nivel macro el conjunto de localidades urbanas que definen el área de estudio.

i.-Estudio de corte transversal: Se realizó con una encuesta domiciliar en el área urbana de mayor incidencia (2001), con un muestreo estratificado en cada localidad seleccionada en 54 de las 111 totales del Distrito Sanitario, 20 viviendas para ser censadas, con un jefe de familia respondiendo a la entrevista acerca de conocimientos sobre casos en la familia, sobre el transmisor, el contagio y el tratamiento de la leishmaniasis; también se preguntó acerca de la permanencia en la zona, días que permanece fuera, su ocupación y actividad entre otras variables. Si se encontraban personas con úlceras se referían al Centro para diagnóstico y tratamiento.

ii.- Tamaño de la muestra: Este estudio tiene un tamaño de muestra variable calculado para cada uno de los objetivos, bien por aplicación de formulas como fue el caso de los estudios serológicos, o por los porcentajes de la incidencia conocida para los grupos donde se evaluarían los tratamientos, para aplicarles encuestas de conocimientos, prácticas y actitudes o para la encuesta por intradermoreacción.

En sentido estricto la muestra la conformó el número de casos atendidos en el Consultorio Clínico del Centro "J.W.T" - NURR durante el período 1982 -2002 dentro de un universo muestral integrado por las poblaciones de casos urbanos y rurales del estado Trujillo así como de la población de ***Lutzomyia sp. (Diptera: Psychodidae)*** que actúan como transmisores y se interrelacionan con las

poblaciones de huéspedes vertebrados en la escala zoológica del espacio geográfico estudiado.

iii.- Indicadores y variables:

a.- Indicadores sociodemográficos y variables: pirámide de población (población de: 0-14, 15-64, 65 y más años); proporción de población urbana (población urbana y población rural); tasa neta de migración (número de emigrantes y número de inmigrantes); distribución por ocupación (No. de razón entre el No. de personas por ocupación y la población total de 15 años y más); distribución por actividad (No. de personas por grupos de actividad); tasa de ocupación (No. de personas por grupos de ocupación).

b.- Indicadores sanitarios y variables: motivo de consulta (No. de motivos de consulta); diagnóstico de ingreso (No. de diagnóstico de los casos ingresados); tasa bruta de casos (No. de casos atendidos durante cada año); tasa de incidencia (No. de nuevos casos durante cada año); tasa de prevalencia (No. de casos acumulados durante cada año); diagnóstico de egreso (No. de diagnóstico de los casos egresados).

c.- Definición de algunos indicadores y variables empleados en el estudio.

Caso índice: El primer caso diagnosticado en el Centro de Investigaciones "José Witremundo Torrealba" en relación con la procedencia urbana.

Caso clínico: Toda úlcera parasitológicamente diagnosticada.

Diagnóstico: Conjunto de apreciaciones clínicas diferencialmente hechas y complementadas con:

- 1) El diagnóstico parasitológico en frotis de muestra de la lesión, fijada y coloreada con Giemsa, estudiado por microscopía de luz con lente de aumento progresivo hasta de inmersión (por tres diferentes observadores) (ROJAS, 2002).

- 2) Diagnóstico inmunológico:
 - a. Serología por EUSA con antígenos elaborados con cepas de leishmania locales y estandarizados según normas de calidad. (JUÁREZ y col., 2004)

 - b. Intradermoreacción por respuesta dérmica a 0.1ml de solución de un antígeno elaborado con cepas de leishmanias nativas, estandarizado y leído a cuarenta y ocho horas, post aplicación, utilizando la técnica del ball-pen midiendo los milímetros del granuloma dérmico mayores de 5mm de diámetro como criterio de positividad. (ESPINOZA y col., 2002).

- 3) Diagnóstico taxonómico: la taxonomía del parásito se realizará por xenodiagnóstico, por aislamiento en medio de cultivo, en animales experimentales o por técnicas moleculares. (GUEVARA *et al.*, 1993; GUEVARA *et al.*, 1994; ROJAS & SCORZA, 1989; JUÁREZ, 2000).

d.- Marcha analítica.-

i.- El primer paradigma: la Leishmaniasis es una endemia rural, se estudiará según: número de casos, la procedencia, ELISA, IDR, porcentaje de grupos familiares, porcentaje grupos de edad, ocupación, flujo poblacional rural-rural, rural-urbano, urbano-urbano. Los ciclos de transmisión del parásito.

ii.- **El segundo paradigma:** *Leishmania braziliensis* el agente causal de la leishmaniasis muco-cutánea americana, será caracterizado por el análisis de las lesiones estudiadas en base a número, tipo, ubicación, xenodiagnóstico y taxonomía por PCR.

iii.- **El tercer paradigma:** Respuesta a la quimioterapia, se evaluará mediante la comparación entre tiempo de evolución vs. tiempo de cicatrización; cura clínica vs. autocuración. Resistencia (porcentaje de cura con monoterapia o con politerapia, efectos colaterales). Reactivaciones (porcentaje de reactivaciones con mono o politerapia). Complicaciones tardías (número de casos con lesiones mucosas post-tratamiento y Número de pacientes con control post-tratamiento).

e.- **Grupos de estudio:** Organizaremos la información en grupos: el primero, corresponde a la población de pacientes que han solicitado tratamiento y han sido sometidos a diagnóstico, serán llamado grupo 1 **sin tratamiento**, un grupo 2 o los **no tratados**, agrupa a una población de pacientes que consintieron en ser no tratados durante el desarrollo de diferentes esquemas experimentales de quimioterapia y un grupo 3 que corresponde a la población de **casos tratados** con esquemas terapéuticos basados en antimoniales y finalmente un grupo 4 donde se registrarían los casos tratados con las terapias alternativas.

Análisis del grupo 1 (sin tratamiento): Proporcionará información a nivel micro y macroambiente del caso y de las características de las lesiones clínicamente activas: 1.- **tiempo probable de infección** considerando para ello, como edad de la lesión, el tiempo de evolución aportado por el paciente más el tiempo o período de incubación de la enfermedad. 2.- **Tamaño de la úlcera** obtenido por el cálculo del área ocupada por la úlcera, abierta o cerrada, considerando los ejes direccionales mayor y menor de la topografía dérmica afectada. 3.- **Densidad o concentración de amastigotas** será obtenida al contar (el número de amastigotas / 100 células blancas) en cuatro frotis coloreados por lámina de cada

paciente diagnosticado por tres diferentes observadores, pre-evaluadas como positiva o negativa a parásitos. 4.- **Perfil epidemiológico** reportará el número de lesiones por sexo, edad y ubicación topográfica corporal así como por procedencia y ocupación del caso.

Análisis del grupo 2 (no tratado): Esta población formado por subgrupos desiguales de casos que aceptaron ser considerados como controles en los siguientes protocolos de tratamiento bajo criterios de inclusión y exclusión aprobados por un Comité de Bioética, aportará información sobre autocuración, tiempo de curación, automedicación y evolución clínica por grupos de edad y sexo.

Análisis de los grupos 3 y 4 (tratados): Esta información será básica para evaluar curación clínica por cicatrización, recaídas, resistencia al tratamiento, evolución clínica, respuesta inmunológica por ELISA, curación por mono o politerapia y cura parasitológica.

www.bdigital.ula.ve

f.- Criterios de validez a emplear en el uso de los indicadores:

- De verdad: Medir el efecto agregado de la automedicación por los pacientes.
- De ajuste a la norma: Análisis de comparación por uso del protocolo convencional antimonial comercial y/o genérico.
- De sinceridad: Considerar los cambios de tratamiento o resolución clínica por aplicación de terapias alternativas.

El criterio de una clínica se basa en la cicatrización total de la lesión evaluada por un especialista un mes después de recibir la última dosis del tratamiento según los siguientes esquemas terapéuticos por protocolo empleado.

Seguimiento: Todos los casos son sometidos a controles de evaluación durante la terapia y post-tratamiento anualmente hasta por 15 años.

g.- Calidad de la información: La información clínica que sirve de base para este trabajo procede de: historias médicas archivadas en el Centro de Investigación, protocolos de investigación, proyectos donde la autora ha sido co-responsable, responsable y está debidamente autorizada para usarla, así como de investigaciones que se realizaron para este documento y se publicaron según las normas del Postgrado en Ciencias Médicas Fundamentales.

En el caso de datos que son denominadores de los indicadores, fundamentalmente tasas, corresponden a las poblaciones de cada año, estas poblaciones son estimaciones de la población real obtenidas a partir de proyecciones del Censo de 1990. La casuística procedente de este Centro de Investigación es generalmente diferente de la reportada por instituciones centrales, en este caso porque no existe obligación de emitir reportes epidemiológicos a dichas instituciones. Finalmente es necesario advertir que la situación de la división territorial ha cambiado con la creación de nuevos municipios y parroquias, no obstante el censo de éstos aun no se ha publicado.

Los indicadores entomológicos se obtendrán de las encuestas diseñadas y realizadas **ad hoc**.

III.- DETERMINACIÓN DE TASAS DE TRANSMISIÓN.

La transmisión del parásito es un eslabón del ciclo endémico de la leishmaniasis donde se relaciona la actividad del transmisor, *Lutzomyia sp.*, con sus hábitos alimenticios, edad y condición fisiológica en el área geográfica donde ocurre el ciclo del parásito, a partir de los cuales se determinarán estos indicadores mediante una transecta altitudinal en la ciudad con estaciones de muestreo seleccionadas, peridomiciliar o domiciliarmente, autorizadas por personas que fueron casos activos durante el período de estudio, ello es un sesgo porque no serán coincidentes en el tiempo pero se mantendrán constantes los muestreos dos veces por mes, dos horas por noche y por 10 meses consecutivos enfatizando las capturas antes y después del periodo de mayor precipitación.

En las capturas se emplearon trampas de luz y cebo humano. Los vectores trasladados al laboratorio en condiciones de HR (humedad relativa) y TC (temperatura constante) fueron procesados por las técnicas de rutina para disección (ROJAS 1991; MAROU *et al.* 1997) paridad (MARQUEZ & SCORZA 1982) y se identificaron por características morfológicas según YOUNG & DUNCAN (1994).

Los valores de abundancia, densidad y otros que lo ameriten, fueron corregidos por el esfuerzo de captura. Los análisis de similitud entre localidades se realizaron mediante el Índice de Sørensen (SOUTHWOOD 1978) y las tasas de transmisión se calcularon con el coeficiente o razón de la relación de la proporción de hembras paridas entre el número de hembras parasitadas por el número de casos clínicos por cada localidad.

IV.- RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA.

La metodología y resultados de algunos esquemas terapéuticos han sido publicados (ROJAS et al., 1997, ROJAS 2000; SCORZA et al., 1986; SCORZA et al 1988; HERNANDEZ-OSPINO et al. 1989; CAMERO 1997; YÉPEZ & SCORZA, 1995); listamos a continuación los que se analizarán.

a) Protocolo para esquema de tratamiento convencional:

Curso de 10 días consecutivos por tres series de tratamiento con antimonial pentavalente por vía intramuscular con intervalos de 10 días de descanso. Dosis 25 a 50mg/Kg. (SCORZA et al., 1986; HERNÁNDEZ et al., 1996).

b) Protocolos para esquema de tratamiento tópico:

Incluye: 1) factor de crecimiento epidérmico (DGF) vs. Sulfadiazina de Plata, 2) quitina ungüento vs. Base del preparado y 3) xilocaina 5 % ungüento vs. Base del preparado (ROJAS, 2000; CAMERO, 1997).

c) Protocolos para esquema de tratamiento oral:

Constituido por 567 úlceras tratadas por Ketoconazol (517) vs. Placebo (50) (SCORZA et al., 1988; ROJAS, 2000).

d) Protocolo subcutáneo perilesional:

Integrado por 1614 úlceras tratadas por infiltración perilesional subcutánea con antimonial comercial y por 686 úlceras tratadas con el antimonial genérico, por 328 úlceras tratadas con anestésico 1% sin epinefrina (Monoterapia) y por 600 úlceras

tratadas con terapia combinada de antimonial con anestésico 1% sin epinefrina (Politerapia).

La metodología y resultados de los esquemas terapéuticos han sido publicados (ROJAS 1999, 2000; SCORZA *et al.*, 1986, 1988 trabajo de ascenso Prof. Lirio Camero 1995, VÉPEZ & SCORZA, 1995).

e) *Protocolos alternativos:*

Se usaron por falla del protocolo convencional, por criterio de exclusión de otro protocolo o por solicitud del paciente. Consistieron en: infiltración subcutánea perilesional del antimonial o placebo combinado con tratamiento tópico, con tratamiento oral o con antibiótico terapia.

www.bdigital.ula.ve

V.- CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO Y LA CURA PARASITOLÓGICA.-

La mayoría de los pacientes (99%) no accede a que se le realicen biopsias control una vez que observa mejoría en la úlcera por lo que este aspecto se valoró con tecnología molecular aplicando la técnica de PCR e hibridación a muestras de sueros obtenidas de los pacientes en evaluación post-tratamiento a los uno, tres, seis, nueve y doce meses (los denominaremos de cura reciente) así como a los 5, 10 y 15 años, (considerados de antigua curación) el objetivo principal fue detectar o predecir tempranamente posibles complicaciones mucosas (JUÁREZ, 2001; JUÁREZ *et al.*, 2004).

VI.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.-

- 1) El test de P con dos colas se empleó para ver la diferencia entre los pares de rangos relacionados (serie de valores obtenidos para los amastigotos identificados por distintos observadores en una misma lámina de una lesión), (LILIENFELD 1983; QUEVEDO, 1996).
- 2) El análisis de los grupos de pacientes se realizó por el método **univariab**les y la data de los exámenes de laboratorio fue tratada como pares en un análisis de t de student de dos colas, correlación y regresión con $P \geq 0.05$ para nivel de significación positiva, cuando fue necesario se corrigió la independencia con el test de Fisher. (Programa SPSS).

El estudio de corte transversal y para cada factor específico utilizó el modelo de riesgo proporcional de Cox (KLEIBAUM, 1996) y fue procesada cada encuesta domiciliar mediante el programa EPIINFO versión 2000 y 2002.

- c. La determinación del "gold standard"* de las técnicas parasitológicas, serológicas y moleculares se realizó por tablas de doble entrada para cada variable usando la comparación doble de con y sin leishmaniasis vs. Con y sin tratamiento, empleando el estadístico no paramétrico de MC Neman (QUEVEDO, 1982) y determinando la especificidad, sensibilidad, VPP, VPN y razón de cura mediante un análisis por intención.
- d. Para la determinación de condiciones de similitud entre localidades geográficas por casos o por vectores se basó en el test de presencia/ausencia de Sørensen con correcciones de ajuste para esfuerzo de muestreo y número de variables.

* Término empleado en economía para calificar el precio oro, sería el mayor o mejor rango referido al éxito de la prueba!

RESULTADOS

I.- ECOEPIDEMIOLOGÍA DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA

A.- ECOGRAFÍA DE LA ZONA DE ESTUDIO.

i.- **Área:** El estado Trujillo, hasta 1984 y según registros de los Servicios de Dermatología Sanitaria desde 1955, figura en tercer lugar - entre las demás entidades de la región de los Andes - por su número de casos de leishmaniasis cutánea (3.154 de un total de 12.969 casos) ocupando los estados Táchira y Mérida el primero y segundo lugar.

Con una superficie de 7400km², de los cuales 1825km² (79%), corresponden al área de pie de monte y montañas de los Andes, por encima de la cota de los 250m. Desde el punto de vista epidemiológico y de su relación con la leishmaniasis cutánea, se distinguen en este territorio dos grandes fajas, una de tierra caliente por debajo de los 800 m.s.n.m. y la templada entre 800 y 2000 m.s.n.m. la importancia de esta separación puede apreciarse por las diferencias de frecuencias de flebótomos que pidieran ser considerados vectores: **Lu. shannoni** y **Lu ovallesi** por debajo de 800m., **Lu. youngi**; por encima de 800m. y **Lu. gomezi** entre 500 y 1200m (MOGOLLON et al., 1977).

ii.- **Zonas de vida:** la Cordillera de Mérida con sus estribaciones noreste, divide al estado Trujillo en dos vertientes: la andino-llanera en la cuenca del río Guanare y la andino-lacustre en la cuenca del río Motatán. La vegetación natural desde la costa del lago de Maracaibo (la Ceiba) hasta las elevaciones de Chejendé, San Miguel, Boconó y Niquitao, se suceden como bosque seco Tropical (bsT), bosque muy seco Tropical (bmsT) hasta el bosque seco Premontano (bsP) en la denominación de Holdridge, con los siguientes tipos climáticos según Koeppen:

Seco semiárido, Tropical cálido y Tropical de montaña, este último por encima de la cota de los 800m (EWEL et al., 1968).

iii.- Demografía: Según los indicadores poblacionales del Censo 1990, Trujillo tiene 598.000 habitantes, 34,6% de éstos (207.000) con modo de vida rural. Es la tercera entidad por volumen de población en la Región de Los Andes la cual alberga al 10,1% de la población nacional. Posee tres ciudades mayores, Valera con 120.000 habitantes, Trujillo con 37.000 y Boconó con 23.000. En el Cuadro 1 damos otras poblaciones importantes, con sus respectivas poblaciones, todas en áreas de transmisión leishmánica.

La demografía rural, con menos de 500 habitantes, comprende 189 asentamientos con 500 a 1.000 habitantes, entre otras 44 poblaciones. En total, 233 centros poblados con menos de 1.000 habitantes.

La actividad económica más importante es la agropecuaria. En la llamada "tierra caliente", por debajo de 800 m.s.n.m., se produce caña de azúcar, café, cambur, tomate, yuca, piña y plátano, cultivos permanentes o anuales de verano. En los fértiles valles de la tierra templada, entre 800 y 2.000 m.s.n.m., la producción es hortícola y frutícola.

En el Cuadro II presentamos una lista de los 13 más importantes productos agrícolas con el valor porcentual con respecto a la producción nacional, la producción en toneladas y el lugar que ocupa el estado Trujillo con respecto a las tres entidades federales andinas.

De estos cultivos, el que más se ha relacionado con la endemidad leishmaniásica, es el café, siguiéndole el maíz, la caraota, la caña de azúcar, el cambur y el plátano. Estos cultivos, en su mayoría, son piedemontanos, principalmente como conucos o cultivos de subsistencia.

La población del área rural del estado Trujillo exhibe la más alta tasa de mortalidad infantil por enteritis (O - 4 años) con 50,1% para una media nacional de 35,0. Posee también la más alta tasa de mortalidad general. Desde el punto de vista de deficiencias de viviendas, con sus servicios, el estado Trujillo ocupa segundo lugar después de Táchira. Existe un déficit de 20.000 viviendas, 15.000 de ellas en el medio rural; 25% de la población es analfabeta y su clasificación en salud y educación en una escala desde A hasta E, es de E (la peor). No obstante, tiene una alta densidad demográfica 71.7 hab/km² situada entre la de Táchira (77,6) y la de Mérida (55,1). (MENDOZA 1992; CUNILL GRAU, 1993).

B.- ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.

En el Cuadro III presentamos las cifras que reportan distintos investigadores de casos ocurridos en Trujillo por las leishmaniasis y las cifras oficiales del MSDS las que consideramos con subregistro por la no existencia de regulaciones estatales o nacionales que hablen del reporte de casos por los centros de atención privados y/o de investigación.

En el lapso 1982-2002 el Centro de Investigaciones "José Witremundo Torrealban" diagnosticó y trató 2380 pacientes con leishmaniasis cutánea localizada, con un promedio de 142 casos anuales (Cuadro IV, Fig1) en el mismo mostramos el comportamiento anual y mensual de los casos donde se observa la persistencia de la enfermedad. De esta casuística que representa el 30% de la reportada por el MSDS, el periodo de transmisión parece ser mayor entre Enero y Junio con un 64% de casos comparando con el período Septiembre y Diciembre que presenta el 36% de casos. El 56.4% de los casos ocurren en áreas urbanas donde en mujeres y niños tiene un 52 y 43% de ocurrencia respectivamente.

Considerando los indicadores epidemiológicos persistencia y prevalencia en el Cuadro V contrastan los valores de las tasas de prevalencia dadas oficialmente para todo el estado Trujillo con las observadas y calculadas con la casuística del estudio actual, pareciera mostrar un ritmo irregular en el tiempo con tendencia al descenso y una variación anual de 1.187 para una tendencia secular de 9.89, siendo la entidad una estructura geopolítica de crecimiento negativo (GONZÁLEZ, 1986) para corresponder la persistencia de la leishmaniasis, con la característica descriptiva de un foco endémico antiguo (PIFANO, 1960).

1.- Indicadores sociodemográficos de la leishmaniasis cutánea en el área de estudio.-

El estudio retrospectivo de la muestra analizada se muestra en los Cuadros VI y VII donde destacan aspectos que sugieren la condición urbana para la situación epidemiológica, a saber, un 70% de los casos son de procedencia urbana con sólo el 0,01% de migración de las zonas rurales y 35% intraurbana con una permanencia media de "toda la vida" (SAM, 2002) que corresponde con el grupo de edad productiva en un 50%, la de ocupación más importante corresponde en 38.5% a técnicos y la actividad a Jefe de Hogar en 52% seguido de empleado público con 20%. (Anexo 2).

El grado de conocimiento sobre la enfermedad, percepción de riesgo y asunción de medidas de protección no resultaron estadísticamente importantes.

Entre otros factores, la iluminación solar y la distribución geoespacial aportaron información básica para la actividad del vector intra o peridomiciliariamente no afectada por el tipo de vegetación, encontrando una estrecha relación entre el número de casos que ocurren en zonas expuestas a la iluminación solar (40%) y 60% (zona de umbría) y ninguna relación con la distribución altitudinal de las localidades. (MORALES, 2000).

Según la metodología que diseñamos, corresponde al análisis macro espacial de la muestra de 2.400 casos donde el 52% es del sexo femenino con un rango edad entre 0,8 a 91 años (\bar{X} =26 años), observándose que el 80% presentan lesiones únicas con una edad (media) de evolución clínica de 45 días para una superficie mínima de 1cm² con una baja densidad de amastigotos reflejada en el 93,4% de los frotis estudiados clasificados como con pocos parásitos observados, no se observó una ubicación topográfica específica para las lesiones, aunque los miembros inferiores y superiores no presentan diferencias en número, así como en el rostro y el tórax cuando se analizan a nivel micro y macro (Fig. 2).

II.- El Agente Causal.-

El aislamiento del parásito mediante las diferentes técnicas señaladas en la metodología nos permitió definir al agente causal del cuadro clínico observado como *Leishmania (Viannia) braziliensis* en 321 cepas que corresponden al 13,67% del total de las lesiones estudiadas, y con 96% las de procedencia urbana.

En sentido general el cuadro clínico coincide con las descripciones hechas por TEJERA (1918) y TÁLAMO (1946) que lo definen como polimórfico, con predominio de lesiones planas, únicas, ulceradas, de poco tamaño y mínimo dolor. En este sentido no se detectó metástasis cutánea, el compromiso linfático y mucoso fue de un 0,2% para el período de estudio nunca por efecto recidivante y sí por extensión periférica o contigüidad de la lesión primaria desde el punto de vista clínico presentaron las lesiones un variado abanico de formas y variadas respuestas de tipo humoral y celular que coincide con la descripción multifacética de "mil cara" (BARROETA, 1995).

El comportamiento del parásito en los diferentes métodos empleados para su identificación fue el típicamente descrito para el antiguamente llamado complejo

braziliensis como se observa en el Cuadro IX donde se resumen las técnicas, herramientas y el número de aislados empleados en cada uno de ellas, así tenemos que en 263 muestras serológicas confirman por PCR que 190 de ellas corresponden al subgénero **Viannia** a la vez que la técnica más natural (Xenodiagnóstico) lo confirmó en 82 de 95 pruebas realizadas.

Las técnicas inmunológicas empleadas con menor número de muestras coinciden demostrando, **in vitro** reactividad para factores de excreción de grupos controles consistentes en aislados de **L. (V) b.** de los estados Cojedes, Barinas, Táchira y Mérida, cuando se empleó la inmunodifusión.

La prueba cutánea con antígenos estandarizados, elaborados con cepas de **Leishmania (V) braziliensis** aislados de lesiones de pacientes y cultivados en medio Schneider's Drosophila (SIGMA), provocó una reacción de hipersensibilidad retardada, leída a las 48 horas post-aplicación, de positividad por detección de induración dérmica mayor de 5mm en el 84 de los encuestados, observándose hiperreacción (40mm ó más) en casos con larga permanencia en zonas de alta transmisión (ESPINOZA **et al.**, 2002).

El 10% de las respuestas negativas en el momento del diagnóstico del caso es comparable con el 16% encontrado en la encuesta epidemiológica, este signo, considerado de importancia para el análisis de riesgo como factor predictivo de recidiva resultó con el modelo de Cox con un valor de 1 (P>95% IC) para algunos investigadores este valor indica un riesgo de 3, 4 veces mayor para recaída en los pacientes tratados y curados (PASSOS **et al.**, 2000).

Esta respuesta puede interpretarse como el efecto de la interacción del parásito con el sistema inmune del huésped, que puede conducir a la eliminación o reducción del agente causal como consecuencia de la cura clínica o como sugiere

CHANG (2002) la respuesta inmune manifestada como signos clínicos o síntomas es el resultado de una manifiesta virulencia fenotípica del patógeno.

Nuestra investigación epidemiológica desde 1999 al 2002 en la ciudad de Trujillo, dio como resultado veinte factores (Anexo 4) que integraron la matriz de presencia y ausencia para la determinación de riesgo para contraer la leishmaniasis en el área urbana así que al distribuir estas localidades según incidencia (RR = 12.5) y actividad del vector (RR = 0.5) nos habla de una transmisión silenciosa por las oscilaciones en la morbilidad de la leishmaniasis que parecieran explosiones epidémicas repetidas en el mismo escenario.

La explicación del por qué de la persistencia de focos antiguos o históricos, como Trujillo, se asocia con la idea de una transmisión de "bajo ruido" en modelos matemáticos estudiados para otros hemoprotozoarios y parasitosis como la Tripanosomiasis africana (Enfermedad del sueño), la Malaria y la Oncocercosis. En ella se plantea que el número de animales parasitados (vector y reservorio) es siempre muy pequeño tanto en los periodos interepidémicos como en los epidémicos (brotos o cambios oscilantes), ello favorece la virulencia del parásito, si se asocia con migraciones que favorecen el vigor híbrido o con poblaciones (razas) que han perdido su inmunidad frente al parásito.

**CUADRO I
INDICADORES DEMOGRAFICOS DEL ESTADO TRUJILLO.**

Población	No. de habitantes	No. de habitantes
	urbanos	rurales
Trujillo	48.22	9.835
Valera	106.200	4.195
Sabana de Mendoza	11.036	461
Pampanito	13.066	1.450
Pampan	20.758	9.920
Monay	9.030	15.124
Boconó	30.121	45.070
Motatán	8.062	3.137
Santa Apolonia	2.627	8.561
Buena Vista	2.223	1.822
Carache	5.312	6.052
Escuque	6.947	2.166

Fuentes: OCEI. Censo, 1990

CUADRO II
PRINCIPALES CULTIVOS EN ORDEN DE IMPORTANCIA
EN EL ESTADO TRUJILLO

Rubro	% de la producción nacional	Producción local en toneladas	Lugar del producto en los Andes
Café	16,00	9.00	2°
Maíz	2,16	12.000	2°
Caña de azúcar	2,59	133.00	1°
Trigo	61,30	268	1°
Papa	25,30	50.000	1°
Apio	52,00	6.500	1°
Caraota	7,00	1.600	1°
Ajo	56,00	1.500	1°
Lechuga	52,00	5.000	1°
Remolacha	47,00	3.500	1°
Plátano	5,22	62.000	2°
Cambur	7,00	4.000	3°
Zanahoria	41,00	12.000	2°

Fuente: ER, 2002

CUADRO III
CIFRAS ESTADISTICAS REOORTADAS PARA EL ESTADO
TRUJILLO EN EL PERIODO 1918 - 2000 EN REFERENCIA A LA
LEISHMANIASIS CUTÁNEA

Autor - Año	No. de casos	Población	Prevalencia
Tejera, 1918	3	89.427	0.003
Tálamo, 1946	6	116.356	0.005
SAS (55 – 80)	1010	31.877	3.16
SAS (81 - 90)	1007	33.591	2.99
Biomedicina (88 - 92)	---	---	3.80
Morales, 2000	1124	37.177	3.02

www.bdigital.ula.ve Fuentes: ER, 2003

CUADRO IV
VARIACIÓN MENSUAL Y ANUAL DE LOS CASOS
DIAGNOSTICADOS POR LEISHMANIASIS CUTÁNEA
LOCALIZADA EN EL CENTRO "JOSÉ W. TORREALBA"
NURR - ULA (1982 - 2000)

Mes	Tendencia secular	Valores corregidos de la tendencia	Índice de variación mensual (I.V.M.)
Enero	0	9.25	280.30
Febrero	0.989	7.76	235.15
Marzo	1.978	7.02	212.72
Abril	2.967	8.09	245.15
Mayo	3.956	7.22	218.78
Junio	4.945	4.48	135.75
Julio	5.934	5.75	174.24
Agosto	6.923	- 5.12	155.15
Septiembre	7.912	1.34	40.60
Octubre	8.901	0.36	10.90
Noviembre	9.890	- 3.49	105.75
Diciembre	9.890	- 2.96	89.69
\bar{X}	----	3.30	141.99

$$Y = a + bX = 9.06 + 1.2 X$$

Variación mensual = 0.0987

Variación anual = 1.187



FIGURA 1.- GRÁFICA DEL ÍNDICE DE VARIACIÓN MENSUAL (1982 - 2000).

Fuente: ER, 2003

**CUADRO V
PERSISTENCIA Y PREVALENCIA DE LA LEISHMANIASIS
CUTÁNEA LOCALIZADA EN EL PERÍODO 1982 – 2002
EN LA CIUDAD DE TRUJILLO**

Año	No. de casos	Meses con casos	Habitantes	IP	A	B	C
1982	32	9	32120	0.0012	2.11	1.15	1.63
1983	11	4	32366	0.0003	2.53	0.33	1.43
1984	42	7	32611	0.0012	4.35	1.28	2.81
1985	34	11	32856	0.0010	6.27	1.03	3.65
1986	33	11	33101	0.0009	5.08	0.99	3.03
1987	50	11	33347	0.0014	2.70	1.49	2.09
1988	40	9	33591	0.0011	3.16	1.19	2.18
1989	53	12	33837	0.0015	2.07	1.56	1.81
1990	42	11	34084	0.0012	0.93	1.23	1.08
1991	102	12	34404	0.0029	2.47	2.96	2.72
1992	145	12	34767	0.0041	3.68	4.17	3.92
1993	100	11	35169	0.0028	2.42	2.84	2.63
1994	113	12	35611	0.0031	2.67	3.17	2.92
1995	116	12	36093	0.0032	2.72	3.21	2.96
1996	121	12	36616	0.0033	2.87	3.30	3.08
1997	85	12	37177	0.0022	1.83	2.28	2.06
1998	95	10	37693	0.0025	2.07	2.52	2.30
1999	51	9	38209	0.0013	0.94	1.33	1.14
2000	18	10	38725	0.0004	0.08	0.46	0.27
2001	37	12	39241	0.0009	0.60	0.94	0.77
2002	30	12	39757	0.0008	0.65	0.75	0.70
2003	128	12	40273	0.00032	?	3.18	?

IP = Índice de prevalencia
A = Tasa de prevalencia oficial MSDS
B = Tasa de prevalencia observada en JWT-ULA (no incluida en A)
C = Tasa de prevalencia calculada : A + B / 2

Fuente: E.R., 2003

CUADRO VI
INDICADORES SANITARIOS PARA LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA EN LA CIUDAD
DE TRUJILLO (1982 - 2002)

Motivo de consulta		82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02
Úlcera o lesión dérmica	85%																					
Picada o meada de pito	13%																					
Referencia	2%																					
Diagnóstico de ingreso		82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02
Leishmaniasis cutánea localizada	2.380																					
Leishmaniasis muco-cutánea	5																					
Leishmaniasis visceral	2																					
Tasa bruta de casos		56	48	104	79	56	80	92	155	195	275	350	203	329	320	328	436	322	289	286	313	398
Tasa de incidencia		32	11	42	34	36	50	40	53	42	102	145	100	113	116	121	85	95	51	18	37	30
Tasa de prevalencia		32	43	85	119	152	202	242	295	337	439	584	684	797	913	1034	1119	1214	1265	1283	1321	----
Diagnóstico de egreso		28	11	41	40	30	48	41	51	49	92	134	91	102	116	119	87	96	51	19	38	28

Fuente: ER, 2003

CUADRO VII
INDICADORES SOCIODEMOGRÁFICOS PARA LA
LEISHMANIASIS CUTÁNEA EN LA CIUDAD DE TRUJILLO
(1982 – 2002)

Pirámide de población	Entidad (%)	Casos (%)	
0-14	113.530 (37,5)	700 (292)	
15-64	173.118 (57,1)	1600 (66,6)	
65 y + años	16.341 (5,4)	100 (4,2)	
Proporción de población	Entidad (%)	Municipio	Muestra
Urbana	302.989	48122 (83%)	1680 (70%)
Rural	187.794	9.835 (17%)	715 (30%)
Tasa neta de migración			
Número de emigrantes		15 (0.009)	
Número de inmigrantes		6 (0.8)	
Distribución por ocupación		Índice	
Universitario		0.01	
Técnico		0.02	
Especialista		0.006	
Obrero		0.008	
No definido		0.01	
Tasa de ocupación		No.	%
Universitario		403	16.8
Técnico		924	38.5
Especialista		233	9.7
Obrero		336	14.0
No definido		504	21.0
Distribución por actividad		No.	%
Jefe de Hogar		1248	52
Comerciante		288	12
Agricultor		144	6
Empleado Público		480	20
Ninguna		192	8
Otra		48	2

Fuente: ER, 2003

CUADRO VIII
LEISHMANIASIS CUTÁNEA EN CONDICIONES URBANAS:
CARACTERÍSTICAS GENERALES A NIVEL MACROESPACIAL
DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA (GRUPO I) (N = 2.400)

Característica	No. (%)	P*
Sexo		
Femenino	1252 (52.1)	NA
Masculino	1148 (48.9)	NA
Edad \bar{X} años (rango)	26 (0.8 - 91)	NA
Raza		
Mestizo	1787 (76.1)	NA
Caucásico	351 (14.9)	NA
Indígena	163 (6.9)	NA
Negro	47 (2.0)	NA
LESION / PACIENTE		
Única	1878 (80)	NA
Múltiple	470 (20)	2 (2 - 12)
PROCEDENCIA		
Urbana	1680 (70.00)	NA
Rural	715 (29.79)	NA
No determinada	3 (0.12)	NA
LESIÓN		
Edad \bar{X} días (rango)	45 (15 - 270)	1
Área menor \bar{X} cm ² (rango)	1.0 (0.5 - 25)	.004
Área mayor \bar{X} cm ² (rango)	3.0 (0.7 - 132)	<.001
Relación área \bar{X} (rango)	0.33 (0.7 - 1)	1.0
Densidad de amastigotos \bar{X} (rango)	1 (0 - 20000)	<.001
PRE DIAGNÓSTICO **		
Pocos parásitos (+)	438 (93.4)	1 a 9 amast x 100c x 100X
Abundantes parásitos (++, +++)	20 (4.2)	10 a 90 amast x 100c x 100X
Ningún parásito (ϕ)	11 (2.3)	NA

* Test de Fisher (13 componentes)

** n=469 láminas=10% del total elaborado

NA=No aplica

amast=amastigoto

c=campos

X=aumento microscópico

Fuente: E.R., 2003

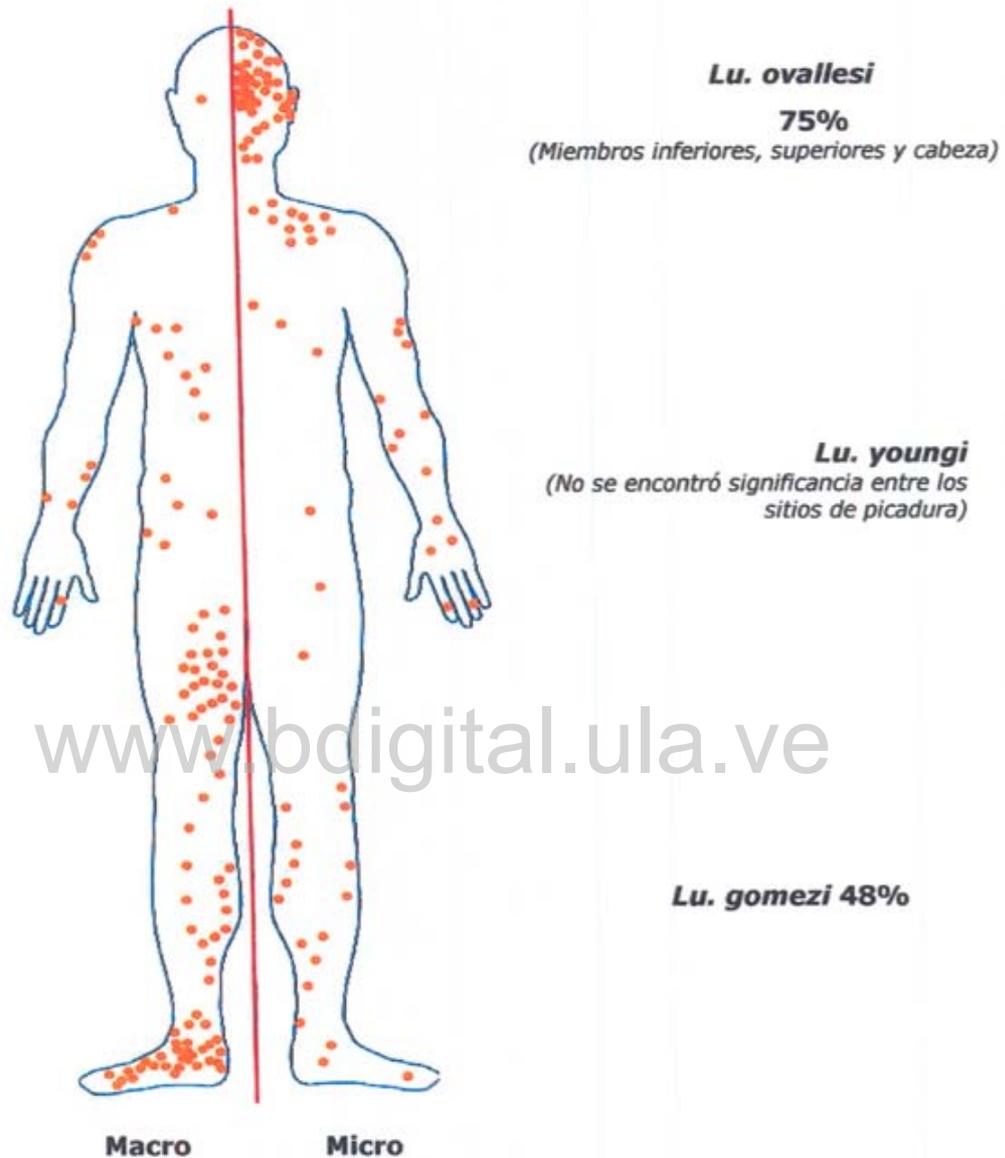


FIGURA 2.- PREFERENCIAS TOPOGRÁFICAS PARA LA ACTIVIDAD ALIMENTARIA EN *Lutzomyia* spp. EXPRESADAS POR LA UBICACIÓN DE LESIONES LEISHMÁNICAS Y POR ANÁLISIS DE SIMILITUD ENTRE REGIONES CORPORALES.

Fuente: ER, 2002

CUADRO IX
IDENTIFICACIÓN DE LOS PARÁSITOS CAUSANTES DE LA
LEISHMANIASIS CUTÁNEA LOCALIZADA EN EL ÁREA
URBANA DE TRUJILLO - VENEZUELA

Técnica	Herramienta	No. de Cepas	Respuesta
Xenodianoístico ¹	<i>Lu. youngi</i>	62	Desarrollo posterior tipo <i>braziliensis</i>
Isoenzimas ²	6 enzimas TDR/ Leish/strains/SWG 6 Ac Monoclonales	12	5 Lbb 5 Lbg 2 NR
Isoenzimas ³	Inmunodifusión Factor de excreción	8	6 Lbb 2 Lbg
PCR ^{4,5}	Sonda LbM2903 Genoma Library	9	Lb
	DNA sequences Gen Bank No. M75133: oli Lb1-Lb5 cepa MHOM/BR/75/M2903	20	Lb
PCR-Hibridación ⁶	Plásmido ADN pLbbrs4	190	L (V) b

¹ Rojas & Scorza, 1989

² Rojas & Scorza, 2000

³ Rojas & Scorza, 2000

⁴ Guevara *et al.*, 1992

⁵ Guevara *et al.*, 1994

⁶ Juárez *et al.*, 2000

Lbb = *Leishmania braziliensis braziliensis*

Lb = *Leishmania braziliensis*

L(V) b = *Leishmania (Viannia) braziliensis*

Lbg = *Leishmania braziliensis guyanensis*

NR = No reactivo

FUENTE ER:2002

II.- TASAS DE TRANSMISIÓN DE LA *Leishmania (V) braziliensis* (ACTIVIDAD DEL VECTOR).

Estudiada la diversidad de los flebótomos, la abundancia espacial y temporal con importancia epidemiológica en 86 localidades del área residencial de la ciudad de Trujillo, seleccionadas por criterios como: transmisión de leishmaniasis, conocimiento previo de la fauna entomológica transmisora y factores de riesgo conocidos, determinamos riqueza, similaridad (sorensen) y abundancia y comparamos a nivel macro con igual tipo de captura en otras 193 localidades rurales, observando que en el área urbana doce especies fueron colectadas; de ellas seis estuvieron presentes en todas las localidades y en todos los muestreos: *Lu. youngi*, *Lu. ovallesi*, *Lu. scorzai*, *Lu. gomezi*, *Lu. lichyi* y *Lu. shannoni* otras seis: *Lu. walkeri*, *Lu. erwindonaldi*, *Lu. migonei*, *Lu. hermandezi*, *Lu. trinidadensis* y *Lu. sp* presentaron baja variación en abundancia anual y alta variación entre las áreas de estudio (ROJAS et al., 2004).

En general, la dinámica de la transmisión de *Leishmania sp.* por su vector del género *Lutzomyia* para nuestras latitudes, comprende la interacción del ciclo vital del parásito, estrechamente unido con el ciclo vital de dos hospedados, vertebrado (mamífero) e invertebrado (insecto transmisor).

El ciclo de vida de cada especie transmisora de leishmania puede variar entre ellas, en especial dependiendo de su etología alimentaria y su tasa de reproducción (ROJAS y SCORZA, 1985) y ello influye en el desarrollo del parásito desde su fase amastigoto, recién ingerido, al de metacíclico o forma infectante para el vertebrado, transmitida, aun de forma no clara, durante el proceso alimentario del flebótomo (ROJAS, 1991).

Este evento es tiempo-dependiente y su efectividad, medida por la aparición de nuevos casos de leishmaniasis será alta, regular o nula según ocurra el contacto entre la fuente de alimento (hombre) y el transmisor (flebótomo).

En general, se observó variación anual en la riqueza y diversidad de especies, los cambios fueron mayores en la composición de especies, siendo **Lu. Lichyi**, **Lu. ovallesi**, **Lu. scorzai**; las especies con mayor coeficiente de variación entre años para el periodo de estudio.

En el **Cuadro X** observamos además de las seis especies más frecuentes a nivel macro, el predominio de cada especie según la altitud de las localidades así como según la etología alimentaria de ellas y también según la teoría forrajera, que describe la tasa de picadura como la razón entre el total de las hembras capturadas en el peridomicilio con las hembras con sangre en el tubo digestivo a las cuales se les examinó el tracto ovariolar y se determinó la condición de paridad. Se observa que **Lutzomyia youngi**; y **Lutzomyia ovallesi**; tienen una mayor tasa de picadura cuando el estudio se realizó en comunidades rurales (nivel macro) que cuando se realizó en el peridomicilio urbano (nivel micro) con un marcado incremento de la actividad según el rango altitudinal del muestreo, alcanzando una densidad media de 28 flebótomos por habitante, en los meses de mayor productividad y precipitación moderada.

La tasa de infección natural (TIN) (Fig.3) determinada por la presencia de parásitos leptomonoides en el tracto digestivo del insecto con énfasis en la válvula pilórica, resultó alta en el período Diciembre - Febrero para **Lu. youngi**; descendiendo progresivamente al periodo Octubre - Noviembre mientras que **Lu. ovallesi** ; presentó una TIN mayor en el período Marzo - Julio.

La precipitación, medida en las mismas oportunidades, demostró que la mayor precipitación coincide con la disminución de la TIN en **Lu. youngi** y la elevación

de la misma en ***Lu. ovallesi***, hecho fisiológico que se expresó como la aparición de la lesión dérmica característica de los nuevos casos.

El sitio de ubicación de las lesiones en los pacientes, indica que ***Lu. youngi***; no tiene una selectividad por el área del cuerpo expuesto o no a su actividad matofágica (Fig. 2) donde lo comparamos con otra especie ventora, como es ***Lu. ovallesi*** y ***Lu. youngi*** mediante un análisis de similitud entre las zonas corporales con picaduras y la ubicación de lesiones en los casos estudiados.

Comparada la abundancia y la tasa de infección natural con la precipitación observamos que existe una asociación significativa con los periodos antes y después de la precipitación y que una correlación negativa con el periodo lluvioso, siendo el comportamiento de la TIN en ***Lu. youngi*** inversamente proporcional con ***Lu. ovallesi***

Con los valores de las tasas de picadura y de la infección natural se determinó la tasa de transmisión en condiciones urbanas en las 54 localidades muestreadas que representan al 60% del total de la ciudad. El análisis de similitud entre casuística actividad del vector revela 25 localidades con tasas de alta transmisión (T.T.=1), 15 localidades con tasas de mediana transmisión (T.T.=0,5) y 14 con tasas bajas (T.T.=0,25) con índices de similaridad de 61,75 y 40% respectivamente, como se observa en el dendograma de la Fig. (4), de allí que, hipotéticamente la transmisión es nula en el 40% del área urbana.

Los flebótomos son vectores de diversas especies de *Leishmania* en el mundo y tienen una alta importancia en lo que a diversidad de especies se refiere, más de cuarenta especies en el Viejo Mundo y treinta en el Nuevo Mundo son consideradas y comprobadas vectoras de estos Protozoarios, según plantean ALEXANDER y MAROU (2003), su distribución geográfica abarca diversos tipos de hábitats incluyendo áreas urbanas que recientemente no eran admitidas para

las zonas epidemiológicas de la *leishmaniasis americana*, la cual siempre se consideró como de área rural (AGUDELO *et al.*, 2002).

El incremento de la prevalencia de la LCA en áreas urbanas obliga a conocer mejor la cinética del desarrollo del parásito en el vector, el ciclo de vida de ambos y las posibles vías que pudieran ser manipuladas para afectar la estrecha relación parásito-vector.

La leishmaniasis en general es una infección de transmisión obligatoria con la participación de dípteros flebotominos mastozoófilos, pertenecientes en su mayoría en el Nuevo Mundo al género *Lutzomyia*. El conocimiento de la **flebótomo-fauna local** comprometida en el mantenimiento de la enzootia en su foco natural, es importante y más lo es aun, conocer los variables grados de antropofilia en el ecléctico comportamiento alimentario que presentan. La tasa de infección natural (TIN) informa siguiendo el patrón de desarrollo del parásito, la identificación del mismo, según fuese del tipo suprapilórico (*Leishmania (L.) mexicana*) o pilórico (*Leishmania (V.) braziliensis*).

En nuestras observaciones hemos encontrado heterogeneidad en la distribución espacial de *Lu. youngi* y *Lu. ovallesi* naturalmente infectados y la frecuencia de la positividad esta altamente relacionada con la presencia de nuevos casos y con las capturas de flebótomos peridomiciliares, hecho coincidente con los reportados por FELICIAGELI y RABINOVICH (1998) quienes encontraron una TIN de 1,2% para *Lu. ovallesi* y por MIRANDA *et al.* (2002) quienes detectan una TIN de 1,5% en condiciones similares (Anexos 3 y 4).

En la enzootia zoonótica la TIN varía entre 0 a 0,52% en tanto que para condiciones urbanas se ha reportado una variación de 0,016 a 0,52% por autores como MÁRQUEZ y SCORZA (1984), RANGEL (1984), GALATTI (1996), ROJAS y SCORZA (2002), en sentido amplio siendo comparables con nuestros resultados

para ***Lu ovallesi*** con un rango de 0,5 a 1% y contrastado con ***Lu youngi*** que presentó tasas temporales muy altas con rango entre 1 a 7 % en el periodo de estudio.

www.bdigital.ula.ve

C.C.Reconocimiento

CUADRO X
ETOLOGÍA ALIMENTARIA DE *Lutzomyia spp.* SEGÚN LA
TEORÍA FORRAJERA DETERMINADAS PARA EL
ESTADO TRUJILLO.

DIVERSIDAD		DISTRIBUCIÓN ALTITUDINAL *
a) En el nivel macro (rural)		Rango
Especie		m.s.n.m
<i>Lu. youngi</i>		200-2000
<i>Lu. ovallesi</i>		400-1000
<i>Lu. evansi</i>		<800
<i>Lu. gomezi</i>		200-1000
<i>Lu. lichi</i>		<400
<i>Lu. shannoni</i>		600-800
<i>Lu. panamensis</i>		200-400
b) En el nivel micro (urbano)		Rango
Especie		m.s.n.m
<i>Lu. youngi</i>		600-1010
<i>Lu. ovallesi</i>		600-1010
<i>Lu. scorzai</i>		600-1010
<i>Lu. shannoni</i>		800-1010
<i>Lu. lichi</i>		760-1010
<i>Lu. gomezi</i>		600-760
Localidades rurales muestreadas: 193		
Localidades con similitud de especies: 43 (22%)		
Localidades urbanas muestreadas: 86 [54 (63%) con casos - 32 (37%) sin casos]		
Localidades con similitud de especies: 50 (58%) - 36 (42%)		
ETOLOGÍA ALIMENTARIA:		
a) Nivel Macro		
<i>Lu. youngi</i> Pic/Tc	<i>Lu. ovallesi</i> Pic/Tc	m.s.n.m
320/402	36/38	200
456/538	49/157	400
343/456	224/380	600
230/408	429/647	800
146/313	397/632	1000
20/20	0/0	2000
b) Nivel Micro		
400/1.420	10/250	600
6525/26.170	275/7.690	700
341/12.100	190/420	800
170/6.200	15/138	900
667/18.720	20/25	1010

Pic = No. ♀♀ con sangre
Tc = No. ♀♀ capturadas

FUENTE: ER, 2003

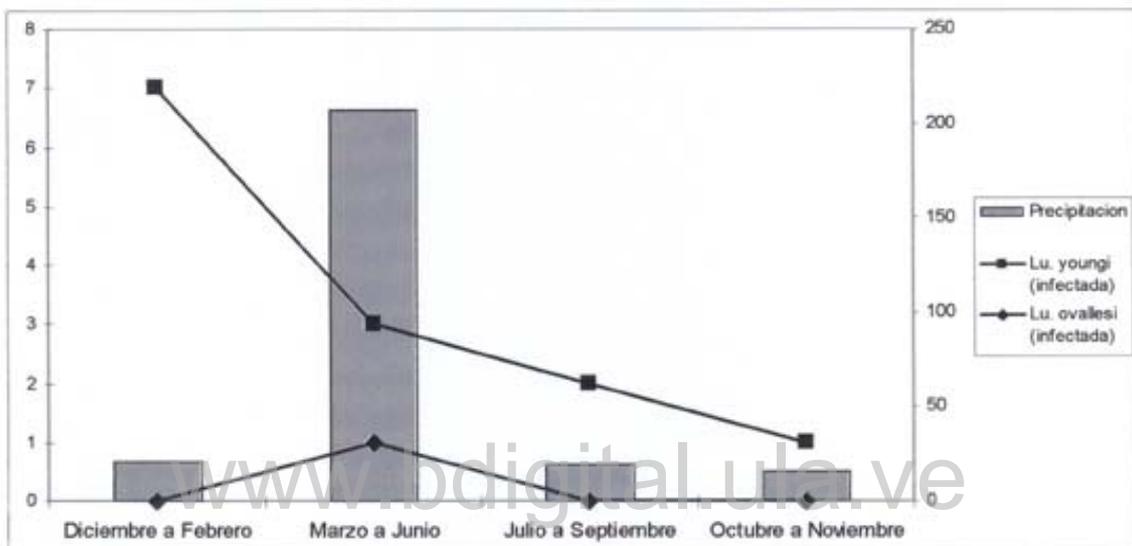
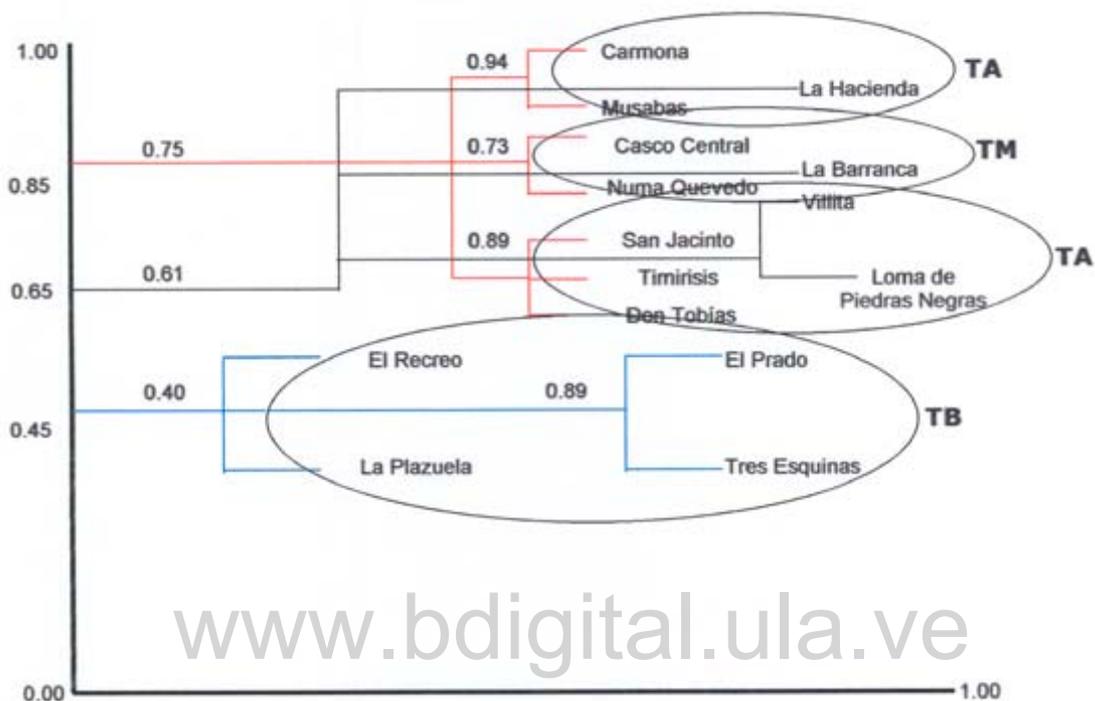


FIGURA 3.- TASA DE INFECCIÓN NATURAL (T.I.N.) OBSERVADA EN *Lutzomyia youngi* Y *Lutzomyia ovallesi* EN LOCALIDADES URBANAS DE TRUJILLO (1995-2002).

FUENTE: ER, 2003



TA = Localidades con tasas de transmisión alta (1)
 TB = Localidades con tasas de transmisión baja (0,25)
 TC = Localidades con tasas de transmisión mediana (0,5)

FIGURA 4.- DENDOGRAMA DE SIMILITUD PARA LOCALIDADES DEL ÁREA URBANA: SEGÚN LA CASUÍSTICA PARA L.C.L. Y POR ACTIVIDAD DEL VECTOR EN EL PERÍODO 1995-2002.

Fuente: E.R., 2003

III.-Leishmania (V) braziliensis Y LA RESPUESTA CLÍNICA A LA QUIMIOTERAPIA.

La atención clínica de casos de la leishmaniasis cutánea americana es extremadamente compleja, por su alto porcentaje de pacientes con bajo poder adquisitivo, por la diversidad de los agentes etiológicos con distintas respuestas a los fármacos y por el polimorfismo de su clínica.

En esta sección discutiremos los resultados de un estudio semi-experimental con la primera opción terapéutica considerada para esta enfermedad (terapia con antimoniales). Comparamos las vías de administración, las fallas clínicas y el éxito por cura clínica.

En complemento, comparamos estos resultados con otras opciones terapéuticas o terapias alternativas a los antimoniales.

www.bdigital.ula.ve

I.- Quimioterapia con antimoniales.

El estudio con antimoniales (Cuadro XI) incluyó 142 mujeres y 108 hombres seleccionados entre pacientes de L.C.L. que admitieron su inclusión en el protocolo con una media de 47 días para el tiempo de evolución de las úlceras. La media de edad para los 4 grupos, fue de 22 años. La ubicación de las lesiones se distribuyó así: 70% en extremidades, 23% en tórax y rostro y un 7% lesiones en abdomen, cuello, genitales y glúteos. El 90% de las lesiones fueron del tipo úlcera abierta, 3% en papulas cerradas, 5% nodular y 2% en placas. El agente causal se identificó mediante PCR en suero de los pacientes antes de iniciar el protocolo de tratamiento.

En el Cuadro XII se muestra la distribución por sexo y edad de los pacientes en cada grupo de estudio y su valor estadístico comparado. Se puede observar que

los grupos con terapia intramuscular resultaron con menor número de pacientes pero comparables entre si. Esta reducción se debió a la negativa de los pacientes a recibir la administración intramuscular alegando dolor e incomodidad así como problemas económicos para asistir diariamente al consultorio para su tratamiento.

i.- Tiempo mínimo y máximo para la cura clínica

Para esta determinación se aplicaron criterios éticos. Para las lesiones numerosas, emplear el tratamiento sistémico intramuscular. No incluir niños menores de 8 años.

Resultan 14 (catorce) semanas de tratamiento en promedio, para los grupos del cuadro anterior y de tres (3) y trece (13) semanas como el menor y mayor tiempo de curación para los pacientes que recibieron terapia subcutánea con un tiempo medio variable entre seis y nueve semanas.

Quando se aplicó la terapia intramuscular el mínimo tiempo de curación fue de 5 (cinco) semanas y el máximo de 13 (trece) semanas, aunque un 25% de los pacientes no aceptó más de dos cursos de tratamiento con la terapia diaria intramuscular y solicitaron cambio a otra forma de administración cuando aun no había curación clínica.

El tiempo de completa remisión o re-epitelización fue más breve en el primer mes de tratamiento y se observó que, a medida que aumenta el tiempo, los procesos de curación se entorpecen por inflamaciones frecuentes en especial con los grupos de terapia intramuscular, quienes se automedican para evitar el dolor causado por la aplicación del antimonial diariamente.

El tiempo medio que se requiere para una cicatrización total con la terapia perilesional fue medido en la semana posterior a la última aplicación del

medicamento. Pudo observarse respuesta excelente en 82 casos en 5 semanas de tratamiento, buena respuesta en 59 casos a las 8 semanas y pobre respuesta en 5 casos que curaron en 13 semanas.

ii.- Terapia sistémica y subcutánea

Para valorar la eficacia de los tratamientos con antimoniales se evaluaron un total de 280 úlceras. Se contrastó el número de casos que iniciaban tratamiento con el número de los mismos que culminaba con curación clínica de la lesión, observando en cada control clínico la falla terapéutica por abandono voluntario (Cuadro XIII).

En este Cuadro se visualiza una gran diferencia porcentual entre los casos que entran y los que salen de la terapia intramuscular (G1=92 vs. 46%), (G2=96 vs. 48%) con los que recibieron terapia subcutánea (G3=100 vs. 90%, G4=100 vs. 96% y G5=100 vs. 92%) estas diferencias porcentuales corresponden al éxito de tratamiento por grupo de evaluación que favorece a la terapia subcutánea perilesional.

Para los mismos grupos de estudio, diferencias porcentuales fueron calculadas entre los grupos con intervalos de confianza entre 1 y 3 cuartiles de rangos de distribución según un análisis de Mann-Whiney o test de U. (QUEVEDO, 1982).

En la categoría falla por abandono, se constataron 18 casos entre los que solicitaron otro tipo de terapia o los que no regresaron a la consulta lo que imposibilitó conocer el estado de cicatrización final de la tratada lesión.

En el mismo Cuadro se muestran las fallas clínicas observadas, listadas por frecuencia de observación sin considerar individualismo de las mismas.

Coinciden estos resultados con (TÁLAMO, 1946; ISAZA et al., 1996; ROMERO et al., 2001; SOTO et al., 2002; PONTE-SUCRE, 2003), por diferencias porcentuales entre la terapia 1M diaria y semanal, por la terapia intralesional con o sin anestésico o por efectos colaterales (HERWALDT & BERMAN, 1992; SIERRA et al., 2001; MACHADO PINTO et al., 2002).

iii.- Estudio comparativo de los grupos sometidos a terapia según análisis de intención por bondad del tratamiento en los casos que completaron el esquema asignado.

La relación número de cursos y vía de aplicación, mostró una alta significación estadística que se refleja en el tiempo de curación donde se observó que pacientes con lesiones únicas, presentaron un OR de 2.6 en un intervalo de confianza de 95% con 1,0 a 7,2 para pronóstico de curación contra pacientes con lesiones múltiples.

www.bdigital.ula.ve

El análisis por intención de estos resultados muestra, en el Cuadro XIV, los valores correspondientes a la especificidad, sensibilidad, precisión, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para cada grupo de terapia. El correspondiente criterio de curación clínica favoreció, en el lapso de 60 días, a la terapia sistémica semanal (G2) con 64%, en tanto que en la vía subcutánea resultó mejor la correspondiente a la mezcla del antimonial con anestésico local (G4), duplicando la cura obtenida con el antimonial solamente (G3) 51% en el período evaluación temprano (30 días), sin observar diferencias significativas hasta el tiempo tardío de evaluación (100 días) post-tratamiento. Se observa que el criterio de cura clínica cuando se empleó el anestésico sólo (control) obtuvo el valor más bajo contrastando con el máximo valor para su especificidad. La terapia sinérgica de antimonial más aminoglicósido (G6) comparada con la sinérgica de antimonial y anestésico (G4) resultan con valores comparables de cura clínica, lo que

favorecería la vía subcutánea en la toma de decisiones respecto a costo - efectividad (NETTO et al., 1990).

II.- Terapias alternativas.-.

Estos resultados corresponden a los grupos tratados con diferentes medicamentos alternativos empleando la vía oral o la aplicación tópica.

En el Cuadro XV se observan resultados correspondientes a 698 úlceras de pacientes distribuidas en dos subgrupos (A y B) para tratamiento oral y tópico respectivamente. Resalta el número de curaciones en menores de 8 años (116) y el total de hombres y mujeres que recibieron y curaron con Ketoconazol (245 y 272). Los que recibieron tratamiento tópico con el anestésico Xilocaina en unguento al 5% tienen una curación por cicatrización mayor que los que fueron tratados con el factor de crecimiento epidérmico o con quitina en crema. El número de estudio correspondió a una muestra de 50 úlceras. El tratamiento oral fue usado como terapia alternativa con criterios de inclusión rigurosos y como solución a respuestas fallidas del tratamiento convencional (fallas de terapias por vía intramuscular, por edad, por criterios de inclusión en otros protocolos, por alergias, por resistencia al tratamiento o por petición del paciente por fobias).

La respuesta al tratamiento de la L.C.L. con antimonio de metilglucamina (Glucantime®) de lesiones causadas por *L. (V) braziliensis* en una población de pacientes del área endémica de Trujillo - Venezuela, es baja (48%), y ligeramente mayor si se aplica semanalmente cuando se emplea la dosis y vía intramuscular sugerida por la OMS.

Mejor curación específica se observó cuando se utilizó por la vía perilesional el antimonio de metilglucamina combinado con un anestésico. Aplicado semanalmente, mostró menor efecto colateral, mejor acción sobre el tejido

granulomatoso y aunque esto no se evidenció, se puede inferir que esta ruta terapéutica sinergiza la respuesta inmunológica (CONVIT **et al.**, 1993; MACHADO **et al.**, 2002) y tiene menor riesgo por cardiotoxicidad. (NETTO **et al.**, 1990; VÁSQUEZ & SCORZA, 2000; SIERRA **et al.**, 2001; VÁSQUEZ **et al.**, 2004).

En todos los grupos evaluados se observaron fallas tempranas y tardías con tendencia al abandono del tratamiento sin concluir la terapia. El proceso de necrosis, cuando ocurrió, fue severo y temprano debido a que el diámetro de la lesión siempre fue menor de 2cm, como medida de precaución, para todos los esquemas.

El uso de criterios clínicos de inclusión y exclusión para cada uno de los grupos de tratamientos, normalizó un criterio general. Un éxito de curación de 850/0 que hemos observado en 1014 casos, cuando se emplea la terapia por vía subcutánea semanalmente (ROJAS, 2000) favoreció al esquema subcutáneo visto desde el bajo número de fallas clínicas y de abandono del tratamiento. A todos los casos se les hizo un seguimiento de la respuesta de cicatrización un año post-alta clínica y se mantuvo la vigilancia para la evaluación de efectos colaterales tardíos, señalados en las referencias clínicas para *L. braziliensis* (HERWALDT & BERMAN, 1992; CONVIT **et al.**, 1993; VÁSQUEZ & SCORZA, 2000; TAPIA, 2000).

Como factores que inducen al riesgo de falla, se constató el número de lesiones múltiples y la edad cronológica de la lesión, ambos directamente relacionados con la respuesta inmunológica del caso (CONVIT **et al.**, 1993; TAPIA, 2000; COLMENARES **et al.**, 2002). Aunque no fue estadísticamente significativo, fue necesario evaluarlo por los riesgos que a menudo se señalan como acción tardía producida por *L. braziliensis*, en lesiones mucosas (ISAZA **et al.**, 1996; TAPIA, 2000; COLMENARES **et al.**, 2002).

El efecto de curación espontánea fue excluido al no ser observado antes de las tres semanas de tratamiento con la terapia convencional.

Fue notorio el efecto de curación en pacientes jóvenes que presentan mejor proceso de cicatrización. Estas diferencias no podrían asociarse a la dosis del antimonial porque fueron ajustadas a la dosis única semanal en la terapia parenteral y perilesional. El proceso de cicatrización es dinámico. Se ha demostrado que en los casos de *L. braziliensis*, la respuesta linfoproliferativa y la producción de interleukina (IL-10) e interferon (IFN- γ) disminuye cuando la lesión es temprana (CONVIT *et al.*, 1993; ISAZA *et al.*, 1996; TAPIA, 2000).

Nuestras observaciones sugieren la bondad del tratamiento subcutáneo a dosis semanal de antimonial, en el cual remiten las lesiones en cinco semanas promedio.

En conclusión, nuestros resultados indican que una mejor alternativa desde el punto de vista clínico, inmunológico y económico para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea, es la terapia perilesional, tomando en consideración que el antimonial a través de medio siglo de uso, ha recibido continuas críticas por efectos colaterales y toxicidad, así como por la dificultad de su administración y su alto costo.

Las terapias alternativas son soluciones para evitar que se incremente o establezca un comportamiento de resistencia a los antimoniales, que evitar que el paciente, cuyo consentimiento informado es necesario, no se sienta obligado a un solo tipo de tratamiento (MOREIRA *et al.*, 1998; MOMENI, 2003; MOREIRA *et al.*, 1992; ROMERO *et al.*, 2001; MARTÍNEZ, 1992).

**CUADRO XI
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS CASOS DE L.C.
SEPARADOS EN CINCO GRUPOS DE QUIMIOTERAPIA.**

VARIABLES	GRUPOS				
	G1	G2	G3	G4	G5
Número de casos	50	50	50	50	50
Masculino	22	19	22	19	26
Femenino	28	31	28	31	24
Edad (X años)	19	17	23	27	25
UBICACIÓN DE LESIONES					
	No. %	No. %	No. %	No. %	No. %
Rostro	3 (9)	3 (8)	6 (9)	5 (7)	8 (11)
Brazos	11 (36)	12 (38)	25 (36)	28 (40)	26 (38)
Piernas	10 (34)	11 (34)	24 (34)	21 (30)	22 (32)
Tronco	8 (12)	7 (12)	10 (14)	11 (16)	8 (12)
Otros	3 (9)	2 (8)	5 (7)	6 (9)	5 (7)
NÚMERO DE LESIONES (X ±σ)	2 ± 3	1 ± 3	1 ± 2	1.5 ± 0.6	1.4 ± 0.4
EDAD DE LAS LESIONES (X en días)	50	45	45	60	35
TIPO DE LESIÓN					
Placa	---	1	2	3	3
Nódulo	3	---	5	2	5
Úlceras	36	33	63	60	62
Popular	12	15	3	5	---
AGENTE CAUSAL:	<i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i>				

G1: Glucantime® intramuscular diario
G2: Glucantime® intramuscular semanal
G3: Glucantime® perilesional semanal
G4: Glucantime® + Lidocaina perilesional semanal
G5: Lidocaina perilesional semanal

FUENTE: ER. 2002

**CUADRO XII
CURACIÓN CLÍNICA DE CASOS TRATADOS CON
ANTIMONIAL PENTAVALENTE EN PACIENTES AGRUPADOS
SEGÚN SEXO Y EDAD.**

Edad Rango	Tratamientos											
	G1		G2		G3		G4		G5		G6	
	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
8 - 14	---	1	2	1	2	---	3	2	2	---	8	7
15 - 30	6	9	8	10	3	16	9	12	8	10	6	3
31 - 45	2	1	1	---	10	6	6	5	8	9	8	6
46 - 60	1	1	---	---	1	6	4	4	4	5	6	4
> 60	1	---	---	---	1	---	1	2	---	---	---	---
	N=22		N=22		N=45		N=48		N=46		N=48	

Estadístico: G1 vs G2= $X^2_0 > X^2_c > G1+G2$ vs $G3+G4+G5$ $X^2_c > X^2_c > 3.84$
G3 vs G4= $X^2_0 < X^2_c$ G4 vs G5= $X^2_0 < X^2_c$ G3 vs G5= $X^2_0 < X^2_c$

- G1: Glucantime® intramuscular diario
- G2: Glucantime® intramuscular semanal
- G3: Glucantime® perilesional semanal
- G4: Glucantime® + Lidocaina perilesional semanal
- G5: Lidocaina perilesional semanal
- G6: Glucantime® + Gabbromicina

FUENTE: ER.2002

CUADRO XIII
FALLAS CLÍNICAS Y DIFERENCIAS PORCENTUALES
OBSERVADAS ENTRE GRUPOS DE TRATAMIENTO
ANTILEISHMÁNICO PARENTERAL Y PERILESIONAL

VARIABLES	GRUPOS DE TRATAMIENTO				
	G1	G2	G3	G4	G5
Inicio del tratamiento	46/50	48/50	50/50	50/50	50/50
Dif. %	92	96	100	100	100
FALLAS					
Por abandono	18/46	20/46	3/90	2/96	4/92
Dif. %	39	42	6	4	8
Por efectos colaterales	10/46	8/46	2/90	0	0
Dif. %	21	17	4	0	0
Finalización del tratamiento	22/46	22/46	45/90	48/96	46/92
FALLAS CLÍNICAS *					
Dolor	15/28	5/28	3/5	---	---
Incremento de lesiones	1/28	0	0	0	2/4
Lesión satélite	2/28	1/28	ND	0	2/4
Edema	15/28	5/28	3/5	1/2	2/4
Cicatrización parcial	ND	10/28	5/5	2/2	4/4

* Un paciente pudo referir una o más características de falla.

ND = No determinada

G1: Glucantime® intramuscular diario

G2: Glucantime® intramuscular semanal

G3: Glucantime® perilesional semanal

G4: Glucantime® + Lidocaina perilesional semanal

G5: Lidocaina perilesional semanal

FUENTE: ER.2002

CUADRO XIV
ANÁLISIS DE INTENCIÓN POR BONDAD DEL TRATAMIENTO
PARA LA TERAPIA CON ANTIMONIAL EN LEISHMANIASIS
CUTÁNEA POR *L. braziliensis*.

	GRUPOS DE TRATAMIENTO					
	G1	G2	G3	G4	G5	G6
Tratados	46	48	50	50	50	48
Curados	22	22	45	48	46	37
No curados	5	12	2	2	1	8
Abandono	9	10	2	0	3	1
Cambio de tratamiento	10	4	1	0	0	2
Sensibilidad	0.76	0.69	0.96	1.0	0.94	0.97
Especificidad	0.33	0.75	0.66	1.0	1.0	0.80
Precisión	0.59	0.70	0.98	1.0	0.94	0.94
VPP	0.73	0.85	0.98	1.0	1.0	0.95
VPN	0.35	0.54	0.50	1.0	0.25	0.88
Criterio de cura clínica	0.48	0.64	0.51	1.0	0.25	0.94

El test de comparación se realizó con la terapia convencional (G1) con Glucantime® vía intramuscular en tres series de 10 aplicaciones diarias y 10 días de reposo entre series correspondiendo a un tiempo total de 60 días de tratamiento.

- G1: Glucantime® intramuscular diario
- G2: Glucantime® intramuscular semanal
- G3: Glucantime® perilesional semanal
- G4: Glucantime® + Lidocaina perilesional semanal
- G5: Lidocaina perilesional semanal
- G6: Glucantime® + Gabbromicina

FUENTE: ER.2002

**CUADRO XV
CURACIÓN CLÍNICA DE ULCERAS LEISHMANICAS
EN PACIENTES QUE RECIBIERON TRATAMIENTO
DIARIO POR VÍA ORAL O TÓPICO DE ACUERDO
AL GRUPO ETARIO Y SEXO.**

TRATAMIENTOS POR VÍA ORAL							
GRUPO ETARIO	1		2		3		TOTAL
	M	F	M	F	M	F	
0-7	55	61	----	----	----	----	116
8-14	42	38	2	1	1	1	85
15-30	41	47	6	5	3	3	105
31-45	35	35	2	1	2	3	78
46-60	42	50	----	----	20	22	93
>60	30	41	----	----	3	4	71
TOTAL	245	272	10	7	6	8	548

TRATAMIENTOS TÓPICOS							
GRUPO ETARIO	A		B		C		TOTAL
	M	F	M	F	M	F	
0 - 7	----	----	9	13	----	----	22
8 - 14	----	2	10	11	----	1	24
15 - 30	13	10	9	7	7	5	51
31 - 45	6	6	2	3	4	4	25
46 - 60	1	----	6	8	1	----	16
> 60	3	----	3	3	3	----	12
TOTAL	23	18	39	45	15	10	150

1= KETOCONAZOL
2= DAPSONA
3= ALURON

A= FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO
B= XILOCAINA 5%
C= QUITINA EN CREMA

M= MASCULINO
F= FEMENINO

FUENTE: ER. 2002

IV.- CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO Y DE LA CURA PARASITOLÓGICA.-

Evaluamos la quimioterapia específica para la leishmaniasis cutánea en casos del Estado Trujillo, en Venezuela, comparando la respuesta sérica frente a antígenos y genoma de *Leishmania braziliensis* con sueros de pacientes antes de iniciar el tratamiento antileishmánico y después de la cura clínica apreciada por la cicatrización de las lesiones.

El tratamiento farmacológico de la leishmaniasis cutánea tiene dos propósitos fundamentales, provocar la cicatrización de las lesiones cutáneas y la prevención del compromiso mucoso (OUVEIRA & NETTO, 1994).

En sentido amplio, el efecto de la medicación o administración de un fármaco ante una situación de insalud, es la curación. En el caso de la leishmaniasis cutánea localizada, el criterio de cura clínica, por la cicatrización, es el aplicado para dar el alta clínica a un paciente que recibe cualquiera de los tratamientos en uso (ROJAS, 2002). Desde 1945 cuando se emplearon los antimoniales para tratar el Kala - azar son pocos los progresos habidos en este campo de la quimioterapia (GOODWIN, 1995; ROMERO *et al.*, 2001).

Empleando la técnica de EUSA procesamos muestras de sueros humanos, separando; un grupo control, 42 sueros de pacientes antes de recibir la terapia específica de un grupo experimental de 279 sueros de pacientes que recibieron tratamiento.

Con la técnica de ELISA y PCR procesamos 50 sueros control y 100 post-tratamiento.

I.- Evaluación serológica de los casos por la técnica de ELISA: Se Evaluaron 280 muestras de sueros identificados desde 1 hasta 280 diluidos 1/100. Con la técnica de ELISA y antígeno de *Leishmania sp.*, separando los positivos con reacción a dilución de 1:100 más, de los negativos no reactivos o débilmente positivos a dilución menor de 1/100.

Al comparar el grupo control (n:42) de pacientes reactivos sin tratamiento con los sueros de pacientes tratados y dados en alta clínica por la cicatrización de sus lesiones (n:57), se detectó en los primeros, el 88% de positividad al reconocer en ellos el Ag. de *Leishmania (V) braziliensis*, en tanto que en los dados de alta, ese porcentaje fue de 490/0, sugiriendo ello que el tratamiento empleado redujo el título de anticuerpos *anti-Leishmania sp.* En la muestra investigada, el número de pacientes con serología negativa se triplicó tras el tratamiento curativo. La moderada reducción de los altos títulos de anticuerpos *anti-Leishmania* se conservó hasta por un año según el seguimiento serológico de los casos. Sueros de pacientes (n:27) con cinco o más años de haber sido tratados, exhiben un elevado título de anticuerpos, con disminución de la negatividad serológica en un 50% con respecto a los títulos de sueros reactivos de pacientes, extraídos al final del tratamiento.

II.- Evaluación de la cura clínica por ELISA Y PCR E hibridación en suero de pacientes leishmaniasicos tratados y no tratados Otra muestra que resultó en 150 sueros, fue analizada por las técnicas de EUSA y PCR e hibridación. De estos sueros, 50 correspondieron a pacientes sin tratamiento y 100 a casos tratados (Cuadro XVI).

El porcentaje de sueros reactivos positivos a EUSA fue mayor en los sueros de pacientes no tratados (37%). Esto indica que en el momento del diagnóstico un 86% de los casos presentaron una respuesta inmunológica en los 92 sueros examinados como diagnóstico de entrada. Los pacientes que curaron tras recibir

el tratamiento antimonial pentavalente dan relatividad en 58% que sumados al primer ensayo resulta en una reactividad de 85% de no seroconvergencia por efecto de la terapia y el tiempo post-curación.

Con relación a la técnica PCR, las diferencias observadas entre estos sueros son comparables con los de EUSA, 69% de positividad para los sueros de casos no tratados y 29% para los casos tratados. El 69% de los sueros de los casos no tratados, demuestran la presencia de ADN - *Leishmania (V) braziliensis* en el suero lo que confirma al agente causal de la patología.

Este porcentaje se redujo a 22,1% en los casos que recibieron tratamiento que son ligeramente modificados con la positividad de la PCR más hibridación del ADN sérico.

Se observó una diferencia de 58% al comparar la eficiencia del diagnóstico parasitológico por presencia de amastigotos en el frote con las técnicas moleculares de PCR, PCR-hibridación.

Analizamos las historias clínicas de los pacientes y se confirmó que eran procedentes en un 82% del área urbana y en 16% del área rural, en un 2% no fue posible conocer la procedencia. Se observó que existían marcadas diferencias entre el tiempo de evolución y el número de lesiones por paciente, así como también que un 2% de los casos de procedencia rural eran causados por *Leishmania mexicana* y 3% por *Leishmania sp.*

Señalamos un 88,1 % de positividad sérica en el grupo de muestras estudiadas como control. 11,9% de la serología no detectó positividad, lo que se puede considerar normal debido a la no selección del tiempo de evolución de las lesiones, lo que hubiera garantizado una posible igualdad en la respuesta antigénica.

En cuanto al grupo de los sueros de pacientes que recibieron tratamiento, encontramos 170 sueros con positividad leída en la dilución 1/100 con absorbancia de 0.54, lo que significa un 55,3% de respuestas antigénicas que, comparada con la del control indica reducción de los títulos de anticuerpos en un 30% lo que, de acuerdo con (RAMÍREZ et al., 2002) plantea la posibilidad de utilizarlo como un criterio de pronóstico, para la detección de recaídas en pacientes que, después de tratados, presentaron títulos de anticuerpos similares a los niveles exhibidos antes del tratamiento. Estos autores sugieren que aquellos pacientes tratados con antimoniales, reducen sus títulos de anticuerpos post-tratamiento, lo cual no ocurre con nuestras muestras donde se observó de 203 sueros de pacientes tratados con antimoniales 150 reconocieron al antígeno.

La aplicación de la técnica de la PCR hibridada con radioactividad en una muestra de 150 sueros seleccionadas al azar dentro del grupo de los sueros, que produjo un 58,5% de positividad para ELISA detectó el genoma del parásito en un 69%, este valor puede ser analizado en función del grupo no tratado, que presentaron un 69% de positividad en el reconocimiento de parásito en comparación con los sueros de la muestra con tratamiento, que presentaron un 70,8% de no reconocimiento, evidenciando la no erradicación del parásito en un 29,2% por la detección de ADN de *L. braziliensis*.

Estos resultados en sentido general son compatibles con los valores registrados por investigadores (BERRAHAL et al., 1996), que evaluando leishmaniasis canina en Francia han reportado un 89% de positividad en sueros no tratados y 63% después de recibir terapia con antimonial pentavalente. Recientemente (LÓPEZ et al., 1993) refieren una sensibilidad de 81% para el diagnóstico de leishmaniasis cutánea en Colombia comparable a un 85% encontrando en el diagnóstico parasitológico en frotis. En investigaciones realizadas (GUEVARA et al., 1994) con muestras de sueros de pacientes tratados con esquemas diferentes de tratamiento, encuentran positividad por PCR-hibridación en más de diez muestras

examinadas y los refieren como persistencia de la infección por **L. braziliensis**. Investigadores que comparaban el diagnóstico parasitológico con el serológico (WINCKER **et al.**, 1997) han demostrado que la PCR es una prueba muy sensible para confirmar resultados serológicos positivos, en el caso de diagnóstico de **Tripanosoma cruzi**, otro parásito del orden Kinetoplastida.

El uso de las dos técnicas ELISA y PCR en forma comparada para evaluar el diagnóstico y tratamiento de leishmaniasis cutánea en un trabajo de campo realizado por (LÓPEZ **et al.**, 1993) detecta una alta sensibilidad en la PCR (87%) y en ELISA (75%) en 33 pacientes leishmánicos muestreados para diagnóstico y un 95% de sensibilidad al evaluar estrictamente 29 pacientes con esquemas terapéuticos, indicando que el número de individuos positivos siempre es mayor con la PCR, que con otras técnicas.

Nuestro trabajo, revela que los casos clínicos de leishmaniasis cutánea en el estado Trujillo - Venezuela curados clínicamente por esquemas terapéuticos específicos, son producidas por **Leishmania** del subgénero **Viannia** en un 91% hecho que no fue posible detectar en un diagnóstico nacional recientemente hecho donde en el análisis diagnóstico de 2158 muestras de humanos, vectores y reservorios, aunque los aislados procedían de 20 estados venezolanos entre ellos Trujillo, la muestra de humanos 605 reportó un 68,59% de positividad para **L. braziliensis** donde los 4 casos de Trujillo resultaron negativo para los dos tipos de parásitos examinados con la técnica molecular (RODRÍGUEZ **et al.**, 2001). Los mismos autores confirman que la especie de **Leishmania** más frecuente es **Leishmania (V) braziliensis** y que la técnica de PCR tuvo una sensibilidad de 80 – 95% con especificidad en la detección del parásito, resultando 20% más sensible que el frotis en el diagnóstico de la leishmaniasis cutánea localizada. La respuesta antigénica desarrollada en estos pacientes se modifica en el curso del tiempo transcurrido, antes y después del tratamiento específico.

Estos resultados con la aparición de las complicaciones clínicas tardías en la muestra estudiada que normalmente se relacionan con la leishmaniasis causada por *Leishmanias* del subgénero *Viannia*, nos dan una evidente base de datos para la discusión y redescrición de la leishmaniasis cutánea.

CUADRO XVI
EVALUACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA ANTI-LEISHMÁNICA:
REACTIVIDAD SEROLÓGICA POR
ELISA Y PCR-HIBRIDACIÓN.

TRATAMIENTO Y VÍA	Nº DE SUEROS	ELISA N = 246		PCR		HIBRIDACIÓN n=135	
		-	+	-	+	-	+
Ninguno	42	5	37	3	29	3	29
Glucantime® (IM)	8	3	5	3	6	2	7
Glucantime® (PL)	20	8	12	2	2	2	2
Ulamina (PL)	28	17	11	5	12	4	13
Lidocaina (PL)	48	24	24	4	20	2	22
Glucan + Lidocaina (PL)	14	3	11	2	2	2	2
Ula + Lidocaina (PL)	36	16	20	9	9	8	10
Ketaconazol (O)	50	26	24	13	14	9	18
TOTAL (%)	246	102 (41)	144 (59)	41 (30)	94 (70)	32 (24)	103 (76)

IM = Intramuscular
 PL = Perilesional
 O = Oral

FUENTE: JUÁREZ et al., 2004

DISCUSIÓN

En 1989 Scorza planteó en el Curso Internacional de Malaria que la leishmaniasis cutánea tiende a abandonar su carácter rural para hacerse urbana y se basó en el incremento de la casuística observada en la periferia de centros urbanos y por la migración a estos centros, señalando además que el cuadro se complica al fomentarse la construcción urbanística en antiguas zonas agrícolas o forestales, donde la transformación ambiental es parcial, favoreciendo el contacto hombre-vector y vector-reservorio.

El riesgo de que la transmisión de la leishmaniasis cutánea ocurra en área urbana o suburbana en América latina no es reciente, ARAGAO (1927) describió un foco de leishmaniasis en Río de Janeiro en 1921, también en Sao Paulo, NETO & PROENCA (1950) señalan la ocurrencia de casos. Estos números, discretos para Brasil, han aumentado velozmente. En el caso de otros países, recientemente en Colombia también se señala la presencia del vector y de casos en áreas urbanas de Medellín y otras ciudades (BEJARANO *et al.*, 2002; SANDOVAL *et al.*, 1998; AGUDELO *et al.*, 2002; AZEVEDO *et al.*, 2002; SOUSA *et al.*, 2002; GONZÁLEZ *et al.*, 2002; DESJEUX *et al.*, 2002).

Venezuela, no tiene un registro confiable de la incidencia de esta enfermedad. Antes de 1955, cuando se creó la centralización de estos diagnósticos por Dermatología Sanitaria en el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, sólo se contaba con los reportes de la Gaceta Médica o de la Academia de Medicina cuyos casos eran presentados para discusión clínica o para divulgación en eventos (ITURBE, 1917; TEJERA, 1918; PIFANO, 1940) hasta en la actualidad, donde a pesar de numerosas publicaciones el registro de casos reportados (OPS/OMS, 2002) no se incluyen los casos diagnosticados y tratados fuera del MSDS como es el caso de nuestras universidades y clínicas privadas (AGUILAR,

1998; O'DALY **et al.**, 1995; SCORZA, 1985; MORALES, 2000; GONZÁLEZ **et al.**, 2002; LUGO, 1988; BONFANTE **et al.**, 1991; BONFANTE y BARROETA, 2002).

La Organización Mundial de la Salud, en un análisis del riesgo global por leishmaniasis en 1994, ha señalado que 200 millones de personas son susceptibles para contraer la forma cutánea en unos 61 países, donde el riesgo para América Latina es 39.27 millones de personas calculado como área importante para *L. mexicana* y *L. braziliensis* lo cual produciría unos 59.300 casos anuales para 21 países.

Sabemos y la OMS considera, que el cálculo global basado en estimaciones logarítmicas, cambia para cada país debido al subregistro de casos, a casos que no tienen acceso a la atención médica-asistencial, a casos con diagnóstico clínico y sin reporte epidemiológico, infecciones subclínicas y tal vez por casos bi-reportados cuyas proporciones son causa de error en el pronóstico de riesgo global. ASHFORD **et al.** (1992). El MSDS en Venezuela informa que el 92% de 2582 casos registrados corresponden a la forma cutánea localizada y que los estados Mérida, Trujillo, Lara, Sucre, Táchira, Cojedes y Anzoátegui tienen una tasa de incidencia más alta que la media nacional de 10,5 por 10 mil habitantes (OPS, 2002).

En nuestro estudio no hemos hecho cálculos globales para Venezuela considerando que cada región tendrá un comportamiento ecoepidemiológico propio. Es realmente aplicable el cambio en la historia natural de esta enfermedad, considerando la ocurrencia en condiciones urbanas, la persistencia de los parásitos en los casos con cura clínica, la aparición ascendente de resistencia a drogas en los parásitos circulantes y la virulencia observada como expresión de inmunosupresión asociada o causada por otros patógenos o por barreras inmunológicas originadas por fenotipos virulentos con vías patogénicas genéticamente determinadas, como lo sugieren CHANG & Mc. GWIRE (2003).

Es así que la cura clínica observada en casos ocurridos en Trujillo por *L. braziliensis* pudiera estar respaldada por eventos secuenciales generados por respuestas genéticamente definidas como lo plantean LARA *et al.* (1991) en un estudio poblacional de 24 familias trujillanas donde encontró predominio de genes HLA-A28, HLA-BW22 y HLA-B15 indicando estos alotipos, antecedentes para la resistencia donde el HLA-DQW8 aportó un alto valor de susceptibilidad al riesgo por condicionante genético en la población con un factor etiológico de 0,64. La persistencia del ADN del parásito en sueros de casos de esta zona, nos lleva a pensar que virulencia y cura parasitológica son eventos cuya independencia tienen una razón genética generada por la presencia - ausencia de grupos de genes expresados como determinantes patogénicos de *Leishmania* (REQUENA y col., 2000; SOH *et al.*, 2002; CHANG, 2003) lo cual sería importante para verificar.

Se observa la necesidad de estudios con cultivos no axénicos de cepas de *L. braziliensis* regionales para confirmar la patogenicidad y virulencia de las variantes poblacionales descritas por BONFANTE & BARROETA (2002).

Si se considera el término virulencia equivalente al grado de patogenicidad, entenderemos porqué existe un vacío en el espectro clínico de esta enfermedad o porqué la *L. (V) braziliensis* puede inducir visceralización, ataque a las mucosas o una simple úlcera que es capaz de curar sin medicamentos específicos. Es posible que esta característica esté asociada a factores intrínsecos del huésped vertebrado o sean modulados por factores eco-ambientales (BLACKWELL, 1996) o por efecto del desarrollo en el vector debido a determinantes moleculares que lo generan (ROJAS & SCORZA, 1995, TITUS y RIBEIRO, 1988).

Considerando otro factor de la historia natural de la leishmaniasis como es la transmisión del agente patógeno por el vector, tenemos que se ha demostrado heterogeneidad en la distribución espacial de los flebótomos naturalmente infectados (*Lu. youngi* - y *Lu. ovallesi*-) donde la frecuencia de la tasa de

infección natural (TIN) está altamente relacionada con la presencia de nuevos casos y las capturas domiciliarias urbanas.

Existe información eco-geográfica acerca de la distribución de focos activos de *Leishmania dermatropas* que reportan que ***Lu. youngi*** existe en localidades altas de la Cordillera Occidental de Venezuela con rango altitudinal entre 800 y 1600 m.s.n.m. Con respecto a ***Lu. ovallesi***, ocurre en las mismas localidades que ***Lu. youngi***, sólo que tiene un rango altitudinal mayor de 480 a 1400 m.s.n.m., necesitando abrigos eurihigricos 50% HR y más de 22⁰C (estenotérmicos) (SCORZA, 1989).

No existe información sobre estacionalidad de la transmisión de la leishmaniasis, siendo la hipoendemicidad en el país y los brotes ocurridos por invasiones quienes favorecen el contacto hombre-vector. Otras alteraciones ambientales (incendios, talas, etc.) causan este hecho, observándose variaciones en la densidad de los flebótomos antes y después de los periodos de lluvia como reportara SCORZA (1989) para ***Lu. youngi*** que alcanza densidades de 40 a 140 por metro cuadrado en los periodos pre-lluvia y de 60 fleb/m² en los periodos de sequía.

En nuestro trabajo hemos calculado que en condiciones urbanas la densidad media de ***Lu. youngi*** es de 28 ejemplares por habitante con un valor medio del contacto hombre-flebótomo de 10% (obtenido por la proporción de ingesta sanguínea sobre humanos y otras fuentes) lo que le da más importancia a su papel como vector peridomiciliar y urbano. Estas modalidades epidemiológicas son posibles y explicables por la naturaleza de los hospedadores. los reservorios, animales y hombre migran, buscan mejores condiciones de vida y así se favorece la participación del vector (DESJEUX, 2002), a pesar de que en nuestras observaciones la migración sólo la comprobamos en intra-localidades y no en inter-localidades, lo que corresponde con un foco antiguo característico, debido a que el índice de reactividad por intradermoreacción y aparición de lesiones

mucosas por reactivaciones tardías no fue detectado en el seguimiento de los casos estudiados hasta por más de treinta años de curados.

En esta zona, SCORZA y col., (1986), encontraron en el área urbana un 4% de *Didelphys marsupialis* infectados con *L. (V) guyanensis*. Detectamos la tasa de infección natural de *Lu. youngi* en la misma zona correspondiente a 0,0016 que significa una hembra infectada entre seiscientas capturadas, relacionándolas con la densidad de 28 por habitante tenemos un incremento probable a 0,0466 de la tasa que se transforma en 1726,6 flebotomos infectados en una población de 37000 habitantes para una efectividad de transmisión de 173 casos para el año 1990 (data de población) que contrasta con los 42 casos reales para ese año y que no explica la persistencia media de los 146 casos en los 20 años que estudiamos.

Autores como FRANKE et al. (2002) sugieren que el estudio de la distribución espacial y temporal de los casos detectados activa o pasivamente, deben ser monitoreados para lograr la descripción del patrón comportamental de las leishmaniasis en base a los factores ecoepidemiológicos que contribuyen a la permanencia de los focos o a la emergencia de nuevos focos y proponen el uso de modelos que incluyan los cambios climáticos globales, la desertificación, el incremento poblacional y la hiper-concentración urbana.

Existen enormes diferencias entre el número de casos que ocurren y los reportados. En nuestro estudio, no hemos realizado búsqueda activa de ellos, eso pudiera ser un factor de error en el estimado de los factores de riesgo, sin embargo, por muy precisa que sea la determinación, la estimación del número de casos amerita precaución para el diagnóstico epidemiológico, el cual no debe ser global, si no de acuerdo a una escala adecuada e independiente, comparable con situaciones similares.

La evaluación del contacto hombre - vector y la descripción de las zonas donde ocurre la leishmaniasis, pueden ser importantes en la planificación de medidas de protección personal o domiciliarias.

En un trabajo donde evaluamos la infectividad para el flebótomo *Lu. youngi* al alimentarse sobre lesiones con y sin tratamiento, planteamos la importancia del diagnóstico y tratamiento temprano, al demostrar que la infectividad era proporcional inversamente al tiempo de tratamiento (ROJAS & SCORZA, 1989).

La posibilidad de reducir el riesgo de los efectos colaterales y la toxicidad de los antimoniales VÁSQUEZ & SCORZA (2000) con su uso en dosis reducidas, por vía subcutánea, aunque más exitosas en la cura clínica, parecen ser un riesgo para la erradicación del parásito y lleva implícita la sensibilización progresiva como un riesgo.

Evitamos la infección del vector y éste que podemos considerar, factor intrínseco en la cadena epidemiológica, se reduce y afecta positivamente a otro factor extrínseco, el número de casos, que se reduce.

Esta reducción favorecería la expresión genética de la virulencia del parásito, al producir la selección de cepas resistentes a los antimoniales por erradicación de las susceptibles. El índice de transmisión calculado por la sumatoria del factor extrínseco y el intrínseco, se expresa como el porcentaje de población controlada mensualmente.

Sacamos de la cadena epidemiológica a los individuos potencialmente infectantes (con úlceras) y los cambiamos por no infectantes (con cicatrices) con la probabilidad de que los parásitos no erradicados por la quimioterapia y detectados en un 30% por ADN en las técnicas moleculares persistan y puedan originar, bajo presión inmunológica, reactivaciones cutáneas locales.

La persistencia de los parásitos presentes en infecciones asintomáticas (casos curados) pueden estar relacionadas con factores genéticos del huésped (SPATH **et al.**, 2003).

Finalmente, en todo este estudio hemos demostrado la variabilidad del cuadro clínico de la leishmaniasis cutánea americana causada por ***Leishmania (V) braziliensis***; señalamos número, forma, tamaño, ubicación de las lesiones y su respuesta a la quimioterapia relacionándolas con la transmisión por el vector (***Lu. youngi*** y ***Lu. ovallesi***) y la respuesta inmune del huésped. Existen modernas hipótesis que han sido propuestas para explicar esta variabilidad, tales como: a) virulencia de las cepas y tasas de transmisión por los flebótomos, b) diferencias en la permeabilidad de la piel que facilita la entrada del parásito, c) diferencias en la atracción individual del huésped para la acción de picadura por el vector, d) variaciones genéticas intra e inter específicas que permiten la persistencia del parásito o su escape a la acción de los fármacos, e) modelos matemáticos predictivos del riesgo.

Hicimos énfasis en la importancia de la dinámica de transmisión para el control de la presentación clínica y **en conclusión, concluimos que la leishmaniasis cutánea en el área de la ciudad de Trujillo, presenta un cuadro clínico variable, que afecta por igual a hombres y mujeres. Responde clínicamente a bajas dosis de antimoniales aplicados subcutáneamente. La cura parasitológica es mayor cuando se emplean azoles. No se presentan reactivaciones a nivel naso o rinofaríngeo.**

En el área geográfica de la ciudad vectores y casos están similarmente asociados. No existe relación con las condiciones socioeconómicas de los casos ni con la ubicación altitudinal de las localidades.

www.bdigital.ula.ve

***"Sí así fue, así pudo ser; sí así fuera, así podría ser;
pero como no es no es. Eso es lógica"***

Lewis carroll

C.C.Reconocimiento

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Aguilar CM, Fernández E, Fernández, R & Deane LM. (1984).- Study of an outbreak of cutaneous leishmaniasis in Venezuela. The role of domestic animals. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. ,79:181-195.
- Aguilar CM, Fernández E, Fernández R, Cannova DC, Ferrer E, Cabrera Z, Sousa WJ, Coutinho SG. (1998).- Urban visceral leishmaniasis in Venezuela. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 93: 15-16.
- Agudelo L, Uribe J, Sierra D, Ruíz F. & Velez ID. (2002).- Presence of the American cutaneous leishmaniasis vectors surrounding the city of Medellín, Colombia. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 97:641-2
- Alexander B & Maroli M. (2003).- Control of phlebotomine sand flies. Med. and Veto Entomol., 17: 1-18.
- Alvar J & Baker JR. (2002).- Molecular tools for epidemiological studies and diagnosis of Leishmaniasis and selected other parasitic diseases. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg., 96(suppl):51-171.
- Álvarez L, Scorza JV, Molina de FD, Rojas E y Bisset J. (2002).- Determinación de dosis diagnósticas y tiempos letales en **Lutzomyia youngi** de Las Calderas Trujillo - Venezuela a cuatro insecticidas. Bol. Dir. Malar. y Saneam. Ambiental., 42: 33-38.
- Añez N. (2002).- Animales centinelas y transmisión de *Leishmania* en focos de baja endemicidad en la región andino-venezolana. Memorias Simposio de Leishmaniasis XXVIII Jornadas Venezolana de Microbiología: 69-74. Barquisimeto - Lara.

- Aragao HB. (1927).- leishmaniose tegumentar e sua transmissao pelos phlebotomos. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 20: 177 - 186.

- Ashford PRW, Desjeux P & de Raadt P. (1992).- Estimation of population at risk of infection and number of cases of Leishmaniasis. Parasitology Today, - 8: 104-105.

- Azevedo A, Souza N, Meneses C, Costa W, Costa S, Lima, J & Rangel E. (2002).- Ecology of Sand Flies (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) in the North of the State of Mato Grosso, Brazil. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 21(4): 459-464.

- Barroeta S. (1995).- Leishmaniasis tegumentaria americana en pacientes del estado Lara, Venezuela. Trabajo de Ascenso. Mimeog., 200pp. Universidad Centrooccidental "Lisandro Alvarado. Decanato de Medicina. Barquisimeto - Venezuela.

- Bejarano E, Uribe J, Rojas W & Vélez ID. (2002).- Phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae) associated with the appearance of urban leishmaniasis in the city of Sincelejo, Colombia. Mem Inst O Cruz, 97:645-647.

- Berrahal F, Mary C, Roze M, Berenger A, Escoffier K, Lamouroux D & Dunan S. (1996).- Canine leishmaniasis: identification of asymptomatic carriers by Polimerase Chain Reaction and Immunobloting. Am. J. Trop. Med. Hyg., 55(3):273-277.

- Bonfante R, Meléndez C, Torres R, Morillo N, Arredondo C & Urdaneta I. (1979).- Leishmaniasis cutánea equina en Venezuela.- V Congr. Latinoamer. Parasit., Buenos Aires, p. 237.

- Bonfante R. (1980).- New subspecies of leishmanias isolated in Venezuela. 10th Intern. Congr. Med. Trop. & Malar., Manila, p. 203.

- Bonfante-Garrido R, Spinetti H, Cupillo E, Momen H, Grimaldi G. (1991).- ***Lutzomyia ovallesi*** (Diptera: **Psychodidae**) as a vector of cutaneous leishmaniasis in Venezuela. *Parasitología*, 33(suppl): 99-104

- Bonfante R & Barroeta S. (2002).- Leishmanias y Leishmaniasis en América, con especial referencia a Venezuela. 1era Edición Tipografía y Litografía Horizonte, 270pp. Barquisimeto-Venezuela.

- Blackwell JM. (1996).- Genetic susceptibility to leishmanial infections: studies in mice and man *Parasitology*, 112: 567-74

- Camero L. (1997).- Evaluación clínica de diferentes formulaciones cosmecéuticas con quitina en lesiones de piel de distinta etiología. Trabajo de Ascenso para Categoría de Agregado. Universidad Central de Venezuela. ISBN: 980-278-273-4. 120pp.

- Campbell-Lendrum D, Dujardin JP, Martinez E, Feliciangeli MD, Perez JE, Passerat de SLN and Desjeux P. (2001).- Domestic and peridomestic transmission of American cutaneous leishmaniasis: Changing epidemiological patterns present new control opportunities. *Mem.Inst. Oswaldo Cruz*, 96:159-162

- Colmenares M, Constant SI, Kima PE, Me. Mahon-Pratt D. (2002).- ***Leishmania pilanoi*** pathogenesis: selective lack of a local cutaneous response in the absence of circulating antibody. *Infect. Immun.*, 70: 6597-605.

- Convit J, Pinaridi ME & Rondón AJ. (1972).- Difusse cutaneous leishmaniasis: a disease due to an immunological defect of the host. Trans. Roy. Soco Trop. Med. & Hyg., 66 603-610.
- Convit J, Ulrich M, Fernandez CT, Tapia FJ, Caceres-Ditmar G, Castes M & Rondon AJ. (1993).- The clinical and immunological spectrum of American cutaneous leishmaniasis. Trans. Roy. Soco Trop. Med. Hyg., 87:444-448.
- Cova - García P. (1951).- Distribución geográfica y datos taxonómicos de taxonómicos de los anofelinos de Venezuela. Ind. J. Malar., 12: 331 - 339.
- Cunill Grau P. (1993).- Venezuela: Opciones Geográficas. Ed. Grijalbo S.A451pp. Caracas.
- Chang KP. & Me. Gwire BS. (2002).- Molecular determinants and regulation of leishmania virulence. Kinetoplastid Biology and Disease, 1: 1-12
- Dawidovickz K, Hernández A & Infante R. (1975).- The surface membrane of leishmania. I. - the effects of lectin on different stages of **L. braziliensis**. J. Parasit., 61:950 -953.
- Delgado O, Romano E, Belfort F, Pifano F, Scorza JV & Rojas Z. (1981).- Dialyzable leucocyte extract therapy in immunodepressed patients with cutaneous leishmaniasis. Cli. Inmunol. & Inmunopatol., 19: 351 - 359.
- De lima H, De Guglielmo z, Rodríguez N. (2002).-cotton rast (**signodon hispidus**) and black rats (**Rattus rattus**) as posible reservoirs of **Leishmania Spp**. In Lara state, Venezuela. Mem. INST. Oswaldo Cruz., 97:169-174

- Desjeux P. (1992).- Human leishmaniasis: epidemiology and public health aspects. World Health Statistics Quarterly, 45:267-275.
- Desjeux JP. (2002).- Urbanization: an increasing risk factor for leishmaniasis. Weekly epidemiological record. WHO, 77: 365 - 372.
- *Espinoza A. (2001).- leishmaniasis cutánea en Trujillo, Venezuela: elaboración y estandarización de antígeno para diagnóstico. Tesis de Maestría en Protozoología - ULA, 86pp.
- *Espinoza, A., Rojas, E. & Scorza, J.V. (2003).- Reacción intradérmica de un antígeno monovalente de ***Leishmania (Viannia) braziliensis*** en casos de leishmaniasis cutánea de Trujillo, Venezuela. Rev. Soco Vene. Microbiol., 2: 174-181.
- Ewel JJ, Madriz A & Tosl JA. (1976).- Zonas de Vida de Venezuela. Imp. Editorial Sucre, Caracas, 266pp.
- Feliciangeli D. (1990).- Actualización sobre aspectos de biología y ecología de ***Lutzomyia spp.*** en las Americas. Bol. Dir. Malar y Saneam. Amb 30 (supl): 36 - 52.
- Feliciangeli MD & Rabinovich J. (1998).- Abundance of ***Lutzomyia ovallesi*** but not ***Lu. gomezi*** (Diptera: **Psychoclitidae**) correlated with cutaneous leishmaniasis incidence in north-central Venezuela. Med Veter Entomol., 12: 121 - 131.
- Franke CR, Stanbach C, Ziller M & Schlüter H. (2002).- Trends in the temporal and spatial distribution of visceral and cutaneous leishmaniasis in

the state of Bahia, Brazil, from 1985 to 1999. Trans. Roy. Soc Trop. Med. and Hyg., 96:236-241.

- Galati EA, Nunes VLB, Dorsal MEC, Oshiro ET, Cristaldo G, Espindola MA, Rocha HC, García NB. (1996).- Estudios dos flebotomíneos (Diptera: Psychodidae), em área de leishmaniose tegumentar, no Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. Rev. Saude Públ., 30:115-128.
- García L, Giordanelli E & Spooner R. (1973).- Resistencia de la leishmaniasis cutáneo - mucosa al tratamiento del glucantime en el estado Barinas. Inst. Nac. Dermatol., Caracas, 8pp.
- González FJ. (1986).- Trujillo: El equilibrio fatalista. Fondo Editorial Portujillo. Valera, 191pp.
- González R, Jorquera A, De Sousa L, Ledesma E & Devera R. (2002). Sand fly fauna of endemic leishmaniasis foa in Anzoátegui state, Venezuela. trans Roy Soc Trop Med & Hyg., 96: 57-59
- Goddwin G. (1995).- Pestontan (sodium stibogluconate); a 50 years personal reminiscence. Trans. Roy. SOCo Trop. Med & Hyg., 89: 339- 341.
- Guevara P, Alonso G, Da Silveira JF, de Mello M, Scorza JV, Añez N, & Ramírez JL. (1992).- Identification of new word **Leishmania** using ribosomal gene spacer probes. Molec. and Bioch. Parasitol., 56: 15 -26.
- Guevara P, Rojas E, Scorza JV, González N, Añez N, Valera M & Ramírez JL. (1993 a).- Presence of **Leishmania braziliensis** in blood samples from cured patients or at different stages of in munotherapy treatment Infection and immunity., 1 (4):385 - 389.

- Guevara P, Ramírez JL, Alonso G, Rojas E, Scorza JV, Añez N, González N. & Da Silveira JF. (1993 b).- Identification and diagnosis of ***Leishmania*** based on ribosomal intergenic spacer sequences. Mem. Inst. Oswaldo Cruz., 88-81. supl. Suplo Nov.

- Guevara P, Rojas E, González N, Scorza JV, Añez N, Valera M, & Ramirez JL. (1993). - Presence of ***Leishmania braziliensis*** in blood sample from cured patients or at different stages of immunotherapy. Treatment Infetion and ., 1(4):385-389..

- Hernández A, Infante RB, La Riva G, de Vera O, Dawidovickz K. & Convit J. (1977).- The surface membrane of ***Leishmania***: II Energy Dependent Agglutination of ***Leishmania braziliensis*** by Concanavalin A. Acta Ciento Venez., 28: 380 - 384.

- Hernández A, Rodríguez N, Dagger F & Greenblatt C. (1980).- Production and secretion of ***Leishmania braziliensis*** proteins. Mol. Biochem. Parasit., 1: 143 - 149.

- Hernández A, Arguello C, Ayesta C, Dagger F, Infante D, Stojanovich D, Dawidovickz K, Riggione F. & La Riva G. (1981).- En The Biochemistry of Parasites ed. por Shutzky, G.M., pergamon Press, Oxford, y New York, 48 - 65pp.

- Hemández A. (1982).- en Biochem. Characterization of ***Leishmania***. Proc. Workshop. P.A.H.O. 9-11 Dic. 1980, ed. por Chance, M. y Walton, B.

- Hemández-Ospino A, Rojas E, Solarte V, Márquez JC & Scorza JV. (1989).- Fallida terapia clínica tópica en leishmaniasis cutánea con cloromicetina o Glucantime R plus Gabbromycin^R durante un mes. Informe Técnico del Centro "José W. Torrealban".
- Hemández-Ospino A, Rojas E & Scorza JV. (1996).- Nuevas observaciones sobre sinergismo entre Glucantime^R y Gabbromicina^R parenteral en leishmaniasis cutánea localizada de Trujillo. Venezuela. Conferencia en: Balance de las terapéuticas contra la Leishmaniasis en Venezuela. Universidad Lisandro Alvarado, Lara - Venezuela. Revista Talleres No. 6:154-159.
- Herwaldt BI and Berman JD. (1992).- Recommendation for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostan) and review of pertinent clinical studies. Am. J. Trop. Med. Hyg., 46: 296-306.
- Hoepich PD. (1992).- Clinical use of amphotericin B and derivatives: lore, mystique and Fact. Clin. Infect. Dis., 14 - (Suplo): 114 - 119.
- Iturbe J. & González E. (1917).- Primer caso de Leishmaniasis cutánea en Venezuela. Gac. Med. Caracas, 24- 20-21.
- Isaza DM, Restrepo M, Restrepo R, Cáceres DG. & Tapia F. (1996).- Inmunocytochemical and histopathologic characterization of lesions from patients with localized cutaneous leishmaniasis caused by ***Leishmania panamensis***. Am. J. Trop. Med. Hyg., 55: 365-369.
- *Juárez E. (2001).- Evaluación serológica de quimioterapia específica en pacientes con Leishmaniasis cutánea del estado Trujillo, Venezuela, por las

técnicas de PCR y ELISA. Tesis de Maestría en Protozoología - ULA, 82pp.

- *Juárez E, Rojas E, Guevara P & Scorza JV. (2004).- Evaluación de quimioterapia específica antileishmánica mediante Elisa y PCR-Hibridación. Revista Panamericana de Salud Publica (OPS) (En publicación).
- Kerdel F, Conde F, Essenfeld E, Henriquez JJ, Machado C, Darricarrere R. & castillo F. (1966).- Gac. Med. Caracas, 74: 283 - 293.
- Kleibbaum DG. (1996).- The stratified Cox procedure in Survival analysis: a self-learning text . New York, Springer Verlag: 172 - 177.
- Lainson R & Shaw JJ. (1978).- Epidemiology and ecology of Leishmaniasis in Latin - America. Nature, 273: 595 - 600.
- Lainson R. (1983).- The American leishmaniasis: some observations on their ecology and epidemiology. Trans. Roy. Soco Trop. Med. Hyg., 77: 569-596.
- Lainson R & Shaw JJ. (1987).- Evolution, classification and geographical distribution. In W Peters, R Killick-Kendrick (eds), The Leishmaniasis in Biology and Medicine, Academic Press, London, p. 1-128
- Lainson R, Shaw JJ, Silveira F, de Souza MA, Braa RR & Ishikawa, EAY. (1994).- The dermal leishmaniasis of Brazil; with special reference to the epidemiology of the disease in Amazonia. Mem. Inst. Oswaldo Cruz., ~(3):435-443.
- Lara MI, Layrisse Z, Scorza JV, García E, Stoikow Z, Granados J, Bias W. (1991).- Immunogenetics of human american cutaneous leishmaniasis,

study of H.L.A. haplotypes in 24 families from of Venezuela. Human Immunology, ~: 129 - 135.

- Lilienfeld A & Lilienfeld D. (1983).- Fundamentos de Epidemiología. Fondo Educativo Interamericano 340pp. Versión Española. Luis González. Caracas, Venezuela.
- López M, Inga R, Cangalaya M, Echevarria J, Llanos-Cuentas A, Orrego C. & Arévalo J. (1993).- Diagnosis of Leishmania Using The Polimerase Chaim Reaction: A Simplified Procedure For Field Work, Am. J. Trop. Med. Hyg., .4.2 (3): 348-356.
- -Loyola E. (1985).- Epidemiología de la leishmaniasis mucocutánea en el foco natural del Bajo Calima, Buenaventura, Tesis Univ. Valle, Cali, Colombia.
- Machado Pinto J, Pinto J, Da Costa C, Genaro O, Marquez JM, Modabber F. & Mayrink W. (2002).- Inmunochemotherapy for cutaneous leishmaniasis A controlled trial using killed **Leishmania (Leishmania) amazonensis** vaccine plus antimonial. Intern. J. of Dermatology, 41: 73-78.
- Maroli M, Feliciangeli MD & Arias J. (1997).- Métodos de captura, conservación y montaje de los flebótomos (Diptera: Psychodidae) OPS/OMS 95197, 72pp.
- Márquez M. & Scorza JV. (1982).- Criterios de nuliparidad y paridad en **Lutzomyia townsendi** (Ortiz, 1960) del Occidente de Venezuela. Mem. Inst. O. Cruz, 77: 229 - 246.

- Márquez M, Márquez JC. & Scorza JV. (1984).- Dinámica poblacional de ***Lutzomyia townsendi*** (Ortiz, 1960) (Diptera: Psychodidae) y su paridad en Trujillo, Venezuela. Bol. Dir. Malar. y San. Amb., 24: 8 -19.

- Marsden P. (1985).- Pentavalent antimonials: old drugs for new diseases. Rev. Soco Brasil. Med. Trop 18:- 187-198.

- Martínez NA & Pons AR. (1941).- Prime caso de Kala-azar en Venezuela. Gac. Med. Caracas,48-329-332.

- Mazzari MB, Feliciangeli MD, Maroli M., Hernández A & Bravo A. (1997). susceptibility of ***Lutzomyia longipalpis*** (Diptera: Psychodidae) to selected insecticides in an endemic focus of visceral leishmaniasis in Venezuela. Journal of the American Mosquito Control Association,13- :335-341 .

- Medina R. & Romero J. (1962).- ***Leishmania pifanoi*** n.sp. Arch. Venez. Med. Trop. y Parasit. Med., 4: 348 - 353.

- Mendoza A B. (1992).- Desigualdades socioespaciales de la calidad de vida en el área metropolitana de la ciudad de Trujillo, estado Trujillo. Tesis de Grado. Mimeog. 155pp.

- Mendoza-León A & Barker DC. (1996).- Variation of a multigene family in New World ***Leishmania***: The P-tubulin region. In Molecular and Immune Mechanisms in the Pathogenesis of Cutaneous Leishmaniasis (ed. Tapia FJ, Cáceres-Dittmar G & Sánchez MA) pp. 107-127. Intelligence Unit Series R.C. Landes Bioscience Publishers, texas.

- Miranda JC, Schriefer A, Goncalves M, Galvao M, Carvalho L, Fernandes O, Barral-Neto M & Barral A. (2002).- Frecuency of infection of ***Lutzomyia***

phlebotomines with *Leishmania braziliensis* in a Brazilian endemic area as assessed by pin point capture and Polymerase Chain Reaction. Mem. Inst. Oswaldo Cruz., 97: 185-188.

- Mogollón J, Manzanilla P. & Scorza JV . (1977).- Distribución altitudinal nueve especies de ***Lutzomyia* (Diptera, Psychodidae)** en el Estado Trujillo, Venezuela. Bol. Dir. Malar. & San. Amb., 17: 206 - 223.
- Momeni AZ, Aminjavaheri M. (2003).- Successful treatment of non-healing cases of cutaneous leishmaniasis, using a combination of meglumine antimoniate plus allopurinol. Eur J Dermatol., 13(1): 40-3.
- Morales C. & Rojas E. (1999).- Domiciliación de la leishmaniasis cutánea localizada y sus transmisión intradomiciliar en la ciudad de Trujillo. Talleres 6:193-194:193-
- *Morales C. (2000).- Leishmaniasis cutánea en la ciudad de Trujillo, Venezuela: condicionantes urbanos. Tesis de Maestría en Protozoología - ULA, 110pp.
- *Morales C & Rojas E. (2000).- Leishmaniasis cutánea localizada endemidad por grupos familiares en la ciudad de Trujillo-Venezuela. Agosto 15-18. Managua-Nicaragua. In Scorza J V & Rojas E. Leishmaniasis en Trujillo-Venezuela, 1999. Talleres No.6- _Consejo de Publicaciones Universidad de Los Andes pp. 142-146.
- Moreira ES, Guerra JB, Petrillo-Peixoto M de L. (1992).- Glucantime resistant *Leishmania* promastigotes are sensitive to pentostam. Rev. Soco Bras. Med. Trop., 25(4): 247 - 50.

- Neto P & Proenca N. (1960).- Ocurrencia de leishmaniose tegumentar americana autóctone no municipio de Sao paulo e adyacencias. Rev. Paul. Med., 50:: 374-379.
- Netto EM, Marsden PD, Llanos-Cuentas E, Costa JM, Cuba CC, Barreto AC, Badaro R, Jonson WD, Jones TC. (1990).- Long-term follow-up of patients with ***Leishmania (V) braziliensis*** infection and treated with glucantime. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 84: 367-70.
- OCEI (1994).- El Censo 90 en Trujillo. Edic. Oficina Central de Estadística e Informática. Caracas, 608pp.
- O' Dalí JA, Spinetti H, Rodríguez MB, Acuña L., García P, Castillo LM, Ovalles T, Zambrano L, Yáñez A, Iannello JG, García R, Papapietro A, Zamora C & Salinas O. (1995).- Proteínas de amastigotes de varias especies de leishmanias protegen a seres humanos contra la leishmaniasis en el área endémica de Guatire, Estado Miranda, Venezuela. Gaceta Médica de Caracas, 103- : 133 - 177.
- Oliveira F. & Neto M. (1994).- Vector control importance on Leishmaniasis Transmisión. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 82: 451-456.
- OPS/OMS (1994).- Boletín Epidemiológico. Vol. 15, No. 3. Washington D.C.
- OPS/OMS (1996).- División de lucha contra las Enfermedades Tropicales. , Manual de lucha contra la leishmaniasis visceral. WHO/LEISH/96/40, Ginebra.

- OPS/OMS (2002).- Análisis preliminar de la situación de Salud en Venezuela. <http://www.msds.gov.ve/msdsweb/alertas.2002>
- Passos VMA, Barreto SM, Romanha AJ, Krehli AU, Volpini AC & Lima e Costa MFF. (2000).- American cutaneous leishmaniasis: use of a skin test as a predictor of relapse after treatment. Bull WHO, 78:968-974.
- Pérez H. (1980).- La infección experimental del ratón con ***Leishmania mexicana***: Efecto del número de parásitos inoculados sobre el curso de la infección. Acta. Cient. Venez., 31: 174 - 179.
- Pérez H. (1982).- Inmunología de la leishmaniasis cutánea experimental. Adel. Micr. y Enf. Infecc., 1: 103 - 130.
- Pérez H, Arredondo B. & González M. (1978).- American cutaneous leishmaniasis and diffuse cutaneous leishmaniasis. A comparative study of in two strains of inbred mice. Infect. Immun., 22: 301-307.
- Pérez H, Arredondo B. & Machado R. (1979).- ***Leishmania mexicana*** and ***Leishmania tropica***: Cross immunity in C57Bl/6 mice. Exper.Parasito, 48:9-14.
- Pérez H, Labrador F. & Torrealba J.W. (1979).- Variations in the response of five strains of mice to ***Leishmania mexicana***. Int. J. Parasit., 9: 27-32.
- Pérez H, Malave I. & Arredondo B. (1979).- The effect of protein malnutrition on the course of ***Leishmania mexicana*** infection in C57Bl/6 mice. Clin. Exp. Immunol., 38: 453-460.

- Pérez H, Labrador F. & Ledezma E. (1980).- The response to therapeutical treatment of resistant and susceptible mice infected with ***Leishmania mexicana***. En Genetic Control of Natural Resistance and Malignancy, ed. por Skamene, E., Kongshavn, P. y Landy, M. Academic Press, New York. 47-53 pp.

- Pérez H. & Malave I. (1981).- Protein malnutrition and susceptibility to leishmaniasis and other protozoan diseases. Afr. J. Clin. Exp. Immunol., 2: 1-7,.

- Pérez H, Pocino M. & Malave I. (1981).- Non-specific immunodepression and protective immunity in C57Bl/6 mice infected with ***Leishmania mexicana***. Infect. Immun., 32 : 415-419.

- Perruolo G. (1999).- Ecología y potencial vectorial ***Lutzomyia spp.*** (Diptera: Psychodidae) en un leishmaniasis del estado Táchira, Venezuela. Tesis 54pp. de las especies de foco endémico de de Grado. Mimeog.

- Pifano F. (1940).- la evaluación de la leishmaniasis tegumentaria americana en el Valle de Aroa, estado Yaracuy, mediante el índice alérgico. (Intradermorreacción con antígeno de ***Leishmania braziliensis***). Arch. Venez. Med. Trop. y Parasitol. Med., 4: 25-35.

- Pifano F. (1949).- la leishmaniasis tegumentaria en Venezuela. Arch.Venez. Med. Trop. y Parasitol. Med., 1: 170 - 182.

- Pifano F, Álvarez A, Ortiz 1, Dagert C & Scorza JV. (1959).- ***Phlebotomus panamensis*** Shannon, 1926: transmisor de la leishmaniasis tegumentaria en Venezuela. Gaceta Médica de Caracas, 77: 229-235.

- Pifano F. (1960).- Aspectos epidemiológicos de la leishmaniasis tegumentaria en la Región Neotrópica, con especial referencia a Venezuela. Arch. Venez. Med. Trop. y Parasit. Med., 2: 31 - 61.
- Pifano F. (1960).- Algunos aspectos en la patología comparada geográfica de la leishmaniasis tegumentaria en el trópico americano. Gac. Med. Caracas, 48: 1-3.
- Pifano CF, Scorza JV, & Dagert C. (1960).- Aspectos inmunológicos de la **Leishmania** que parasitan al hombre, con especial referencia en la **Leishmania braziliensis pitanoi** Medina & Romero 1957. Arch. Venez. Med. Trop. & Paras. Med 3:15-30
- Pifano F. (1969).- Algunos aspectos en la ecología de las enfermedades endémicas con focos naturales en el área tropical. Lit. Tecnicolor Caracas. 217pp.
- Pifano F. (1990).- La leishmaniasis tegumentaria americana en Venezuela. En Historia de la Dermatología en Venezuela. Ed. Francisco Scannone. Cromotip. Caracas. 696pp.
- Pons A. & Londres H. (1968).- Leishmaniasis tegumentaria americana en el asentamiento campesino de Zipayare. Aspectos epidemiológicos clínicos e inmunológicos. Su importancia en la Reforma Agraria. Kasma, 3: 5 - 59.
- Ponte-Sucre A. (2003).- Physiological consequences of drug resistance in Leishmania and their relevance for chemotherapy. Kinetoplastid Biology and Disease, 2:14-20.

- Quevedo SL. (1982).- Signos, Rachas y Rangos. Pruebas no paramétricas en estadística médica. UCV Imprenta Universitaria, 60pp.
- Quevedo SL. (1996).- Análisis descriptivo en la investigación en medicina y salud: Bases matemáticas, demográficas, administrativas y estadísticas. Ed. COSMOS, 232pp.
- Ramírez - Pérez J, Convit J, RODríguez O. & Méndez L. (1981).- Bol. Dir.Malar. y Saneam. Amb., 21: 114 - 128.
- Ramírez JL & Guevara P. (1987).- The ribosomal gene spacer as a tool in the taxonomy of **Leishmania**. Molecular and biochemical parasitology, 22: 177-183.
- Ramírez JL & Guevara P. (1997).- Persistent infections by Leishmania (Viannia) braziliensis. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Río de Janeiro, 92:- 333-338.
- Ramírez JR, Agudelo S, Muskus C, Alzate JF, Berberich Ch, Baker DC. & Velez ID. (2002).- The method used to sample ulcers influences the diagnosis of cutaneous leishmaniasis. Trans. Royal. Soco of Trop. Med. & Hyg., 96- (S1): 169-171.
- Rangel EF, Souza NA, Wermelinger ED & Barbosa AF. (1984).- Infeccao natural de **Lutzomyia intermedia** (Lutz & Neiva, 1912) em área endemica de leishmaniose tegumentar americana no Estado do Rio de Janeiro. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 79: 395 - 396.
- Reithinger R & Davies CR. (2002).- American cutaneous leishmaniasis in domestic dogs: an example of the use of the polymerase chain reaction for

mass screening in epidemiological studies. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., 96 (S1): 123-126.

- Requena JM, Alonso C & Soto M. (2000).- Evolutionary conserved proteins as prominent immunogens ***Leishmania*** infections. Parasitol Today, 16: 246-250.
- Ridley DS. (1980).- A histological classification of cutaneous leishmaniasis and its geographical expression. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 74: 515-521.
- Ridley DS & Ridley MJ. (1983).- The evolution of the lesion in cutaneous leishmaniasis. J. Pathol., 141: 83 - 96.
- Rodríguez N, Hernández A. & Merino F. (1983).- Intern. Arch. Allerg & Appl Immunol., 72: 206 - 210.
- Rodríguez N, Cardona M, Guglielmo Z. & Rodríguez A. (2001).- Aplicación de herramientas moleculares en el diagnóstico y caracterización de *Leishmania* en un área endémica de Venezuela. Bol. Dir. Malar y Saneam. Amb., 41 (1-2): 21-26.
- Rojas E & Scorza JV (1986).- Relaciones entre las ingestas sanguíneas incompletas y la realimentación de ***Lutzomyia townsendi*** (Ortiz, 1960) (Diptera: Phlebotominae). Bol. Dir. Malar. y San. Amb., 26: 31 - 41.
- Rojas E & Scorza JV. (1989).- Xenodiagnóstico con ***Lutzomyia youngi*** en casos venezolanos de leishmaniasis cutánea por ***Leishmania braziliensis***. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 84-(1)

- Rojas E. (1991).- Desarrollo de *Leishmania mexicana* en *Lutzomyia youngi*: Fases de diferenciación hasta metacíclicos. Tesis de Maestría en Protozoología. Mimeog. 99pp. Universidad de Los Andes, Venezuela.
- Rojas E. y Scorza J V. (1995). *Leishmania braziliensis*: aislamiento de lesiones por inoculación en hámsteres en lisado de glándulas salivales de *Lutzomyia youngia*. Rev. Saúde Pub. 29(1): 1-5.
- Rojas E, Fuenmayor TL, Camero L & Scorza JV. (1997).- Ensayo sobre la eficacia de la quitina en la cicatrización de úlceras leishmánicas. Informe Técnico FUNDAPRIU - UCV, Caracas. 14pp.
- *Rojas E. (2000).- Leishmaniasis tegumentaria americana (L.T.A.) en Venezuela: Experiencia en su tratamiento. Talleres 2: 195-209. Consejo de Publicaciones ULA.
- *Rojas E. (2002).- Diagnóstico y tratamiento de la leishmaniasis cutánea. Editorial La Prensa. Sta Edición. 100pp. Trujillo - Venezuela.
- *Rojas E, Scorza JV, Guevara P, Morales C, Espinoza A, Juárez E. (2002).- American Tegumentary Leishmaniasis in Trujillo, Venezuela: A 50 Year Focus. Acta Tropica. Vol.83. Suppl1. S115pp
- *Rojas E, Scorza JV, Guevara P, Morales C, Espinoza A, Juárez E. (2002).- Indicators of risk and the Ecoepidemiology of an urban area where Cutaneous Leishmaniasis disease is endemic, in Trujillo, Venezuela. Acta Tropica. Vol.83. Suppl 1. S116pp.
- *Rojas E. & Scorza JV. (2002).- Demografía urbana y endemicidad leishmánica. El caso de la ciudad de Trujillo, Venezuela. Proceeding

Simposio de Leishmaniasis. XXVIII Jornadas Venezolanas de Microbiología, "Dr. Rafael Bonfante Garrido". Barquisimeto 07 al 09 de Noviembre.

- *Rojas E. (2002).- Leishmaniasis cutánea detección de casos o lucha antivectorial. Academia, 2: 39-43.
- *Rojas E, Scorza JV, Morales G, Morales C, Barazarte R & Torres A. (2004). Phlebotomine sand fly species composition and diversity in urban leishmaniasis focus Trujillo - Venezuela. American Journal Mosquito Control (Aceptado para Publicación).
- *Rojas E, Scorza T, Álvarez L & Scorza JV. (2004).- Changes in sandfly populations following anthropic action in an Andean Venezuela n coffee plantation. Entomología y Vectores (Enviado a Publicación).
- Romero GA, Guerra MV, Paes MG. & Macedo vo. (2001).- Comparison of cutaneous leishmaniasis due to ***Leishmania (V) braziliensis*** and *L. (V) guyanensis* in Brazil: Therapeutic response to meglumine antimoniate. Am. J. Trop. Med. Hyg., 65: 456-65.
- *Sam D. (2002).- Local income generation initiatives in the control of Leishmaniasis using insecticide treated materials (ITMs) in an urban area of Venezuela. Tesis de Maestría en Salud Comunitaria. Uverpool University School Tropical Medicine UK. 115pp.
- Sandoval CM, Angulo VM, Gutiérrez R, Muñoz G, Ferro C. (1998).- Especies de ***Lutzomyia*** (Diptera: Psychodidae) posibles vectores de leishmaniasis en la ciudad de Bucaramanga, Santander, Colombia. Biomédica, 18: 161168.

- Saravia NG, Weigle K, Navas C, Segura 1, Valderrama L, Valencia AZ, Escorcia B. & Mc. Mahon-Pratt D. (2002).- Heterogeneity, geographic distribution and pathogenicity of serodemes of ***Leishmania Viannia*** in Colombia. Am. J. Trop. Med. Hyg., 66 -: 738-744.

- Sierra RGA, Farias GMV, Gómez PM. & Oliveira MV DE. (2001).- Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (V) braziliensis* and ***L. (V) guyanensis*** in Brazil: therapeutic response to meglumine antimoniate. Am. J. Trop. Med Hyg., 65 -: 456- 465.

- Scorza JV, Valera M, de Scorza C, Camevalli M, Moreno E. & Lugo A. (1979).- A new species of ***Leishmania*** parasite from the Venezuelan Andes Region. Trans. Roy. Soco Trop. Med. & Hyg., 73: 293 - 298.

- Scorza JV. & Delgado O. (1982).- Morfometría amastigótica y desarrollo de cuatro aislados de ***Leishmania mexicana pitanoi*** de Venezuela en ***Lutzomyia townsendi***. Mem. Inst. O. Cruz., 77: 217-227.

- Scorza JV, Márquez JC. & Márquez M. (1983).- La densidad de ***Lutzomyia townsendi*** adultos estimada fototácticamente mediante el marcado con fluorocromo. Kasmera, 122: 54 - 73.

- Scorza JV. & Añez N. (1984).- Transmisión experimental de ***Leishmania garnhami*** al hámster por picadura de ***Lutzomyia townsendi***. Rev. Cubo Med. Trop., 36: 139 - 145.

- Scorza JV, Macías P. & Rojas J. (1985).- Encuesta epidemiológica sobre leishmaniasis cutánea urbana en la ciudad de Trujillo, Venezuela. Bol. Dir. Malar. y San. Amb., 25: 73 - 81.

- Scorza JV (1986).- Cambios epidemiológicos de la leishmania tegumentaria en Venezuela. Bol. Dir. Malar. y San. Amb., 25: 45 - 48.
- Scorza JV, Rezzano S & Márquez JC. (1986).- ***Didelphis marsupialis***, reservorio primario de ***Leishmania*** spp. en la ciudad de Trujillo, Venezuela. Bol. Dir. Malar. y San. Amb., 26:1-5
- Scorza JV, Hernández-Ospino A & Araujo PJ. (1986).- Nuevo tratamiento para la leishmaniasis tegumentaria en Venezuela. Dermatol .Venez, 24:82-84.
- Scorza JV, Hernández-Ospino A, Villegas E, Marcucci M & Araujo P. (1988).Comprobación clínica del sinergismo entre el Glucantime R y la Gabbromicina@ en el tratamiento de la leishmaniasis tegumentaria del Estado Trujillo, Venezuela. Bol. Dr. Malar. y San. Amb., 28: 23 - 26.
- Scorza JV, Hernández-Ospino A, Villegas E, Márquez JC & Marcucci M. (1988).- Efectividad del Nysoral R (Ketoconazol) para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea y cutaneomucosa en Trujillo, Venezuela. Bol. Dir. Malar. y San. Amb.,28:: 32 – 39.
- Scorza JV (1989).- Enfermedades Tropicales Enfermedades Metaxénicas: Problemática contemporánea. Conferencia Curso Internacional de Malaria. Maracay - Aragua. Mimeog. 61pp. Publicaciones del M.S.A.S - Venezuela.
- Scorza JV (1989).- Información n ecológica sobre Phlebotominae de Venezuela. Bol. Dir. Malar. y San. Amb., 29: 1 - 11.

- Scorza JV & Rojas E. (1989).- Actividad intradomiciliar de ***Lutzomyia youngi*** (Diptera, Psychodidae) en Venezuela. Bol. Dir. Malar. y San. Amb., 29. 64-70

- Scorsa JV (1990) Relevancia de algunos problemas entomológicos de Malaria, Enfermedad de changas y Leishmaniasis. Mim. 62pp. Publicaciones Ddir . Gen. Sect. Malar y San. Amb.

- Scorza JV & Rojas E. (1990).- La leishmaniasis tegumentaria venezolana: Problemática contemporánea en el estado Trujillo. Soluciones. Bol. Dir. Malar. y San. Amb., Mimeogr. 16pp.

- Scorza JV, Rosario CI, Scorza - D JV & Rojas E. (1995).- Susceptibilidad de hembras silvestres de ***Lutzomyia youngi*** de Trujillo, Venezuela, a insecticidas sintéticos. Bol. Dir. Malar. y San. Amb., 35 (Supl 1): 311- 326 .

- Soto JM, Toledo JT, Gutierrez P, Arboleda M, Nicholls RS, Padilla J, Berman, JD, English CK. & Grogl M. (2002).- Treatment of cutaneous leishmaniasis with topical antileishmanial drug (WR279396): Phase 2 pilot study. Am. J. Trop. Hyg., 66 147-151.

- Southwood TR. (1978).- Ecological methods. Chapman & Hall. London 200pp.

- Spath GF, Iye LF, Segawa H, Sacks DI, Turco SI & Beverley SU. (2003).- Persistence without pathology in phosphoglycan-deficient ***Leishmania major***. Science, 301: 1241 - 1243.

- Tálamo S. (1946).- leishmaniasis tegumentaria en Trujillo. Revista de la Sociedad Médica de Trujillo. 272 - 280pp.

- Tapia FJ, Cáceres-Dittmar G, Sánchez MA. (1996).- Epidermal Immune Privilege in American Cutaneous leishmaniasis. En Molecular and Immune Mechanism in the pathogenesis of cutaneous leishmaniasis. Bioscience Publisher, 1996 Austin Texas, 139 - 159pp.

- Tapia F. (2000).- Piel, defensa y leishmaniasis. Conferencia Mérida. 12pp Mimeografiado.

- Tejera E. (1917).- Varios casos de leishmaniasis Americana en el estado Zulia. Nota preliminar. Gac. Med. Caracas., 24: 145-146.

- Tejera E. (1918).- la leishmaniasis Americana en Venezuela. Rev. Inst. Nac. de Higiene Rafael Rangel, 14: 117-142.

- Tejera E. (1919).- La leishmaniasis americana en Venezuela. 1era Memoria presentada a la Academia Nacional de Medicina. Imprenta Nacional. Caracas, 46pp.

- Titus R. & Ribeiro J. (1988).- Salivary gland lysates from the sand fly **Lutzomyia longipalpis** enhance **Leishmania** infectivity. Science, 239:1306-1308.

- Torrealba JW (1964).- Consideraciones sobre epidemiología de leishmaniasis visceral en Venezuela. Gac. Med. Caracas, 72: 99-115.

- Torrealba JW, Gómez-Nuñez J. & Ulloa G. (1972).- Isolation of **Leishmania braziliensis** by intraperitoneal inoculation of blood from a reservoir host into hamster. Trans. Roy. Soco Trop. Med. & Hyg., 66: 361.

- Vásquez L. & Scorza JV. (2000).- Toxicidad y efectos inesperados de los agentes antileishmánicos. Talleres, 6: 74-85. Consejo de Publicaciones ULA.

- *Vásquez L, Scorza JV, Scorza-Dagert JV, Rojas E, Morales C, Bendezú H & Petit de Peña Y. (2004).- Efectos adversos y toxicidad asociada a antimoniales pentavalentes empleados en el tratamiento de la Leishmaniasis cutánea. MEDULA.-Weigle K & Saravia NG. (1996).- Natural history, clinical evolution, and host-parasite interaction in new world cutaneous leishmaniasis. Clin. Dermatol., 14: 433 - 50.

- Wincker P, Telleria J, Bosseno MF, Cardoso MA, Marquez P, Yaksic N, Aznar C, Liegeard P, Hontebeyrie M, Noireau F, Morel CM & Breniere SF. (1997).PCR-based diagnosis for Chagas' disease in Bolivian children living in an active transmission area: comparison with conventional serological and parasitological diagnosis, 114: 367 - 373.

- Yopez J. & Scorza JV. (1995).- Intralesional chemotherapy with meglumine plus lidocaine of localized cutaneous leishmaniasis in Trujillo state, Venezuela. Bol. Dir. Malar. San. Amb., 35: 71-75.

- Young D & Arias JR. (1992).- Flebótomos: Vectores de leishmaniosis en las América. OPS Cuaderno Técnico 33-OPS/OMS Washington 28p.

- Young D & Duncan M. (1994).- Guide to identification and geographic distribution of *Lutzomyia* sandflies in Mexico, the West Indies, Central and South America (Diptera:Psychodidae). Mem Amer Entomol Inst No 54 .881pp

* = Publicaciones elaboradas durante el desarrollo de la investigación para este Trabajo de Grado.

www.bdigital.ula.ve

***“La finalidad del arte es dar cuerpo a la esencia
secreta de las cosas, no el copiar su apariencia”***

Aristóteles

C.C.Reconocimiento

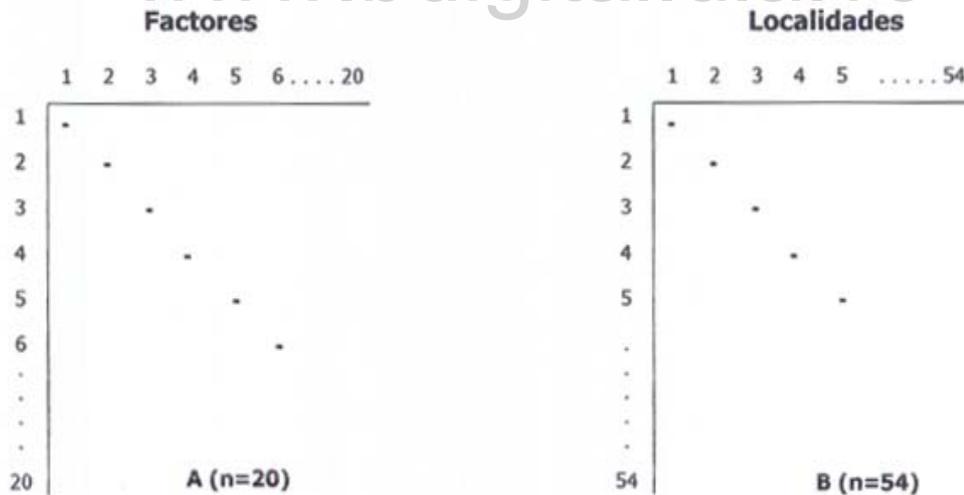
ANEXO 1
MATRÍZ DE PRESENCIA – AUSENCIA PARA LA
DETERMINACIÓN DE RIESGO PARA L.C.A. EN LA CIUDAD
DE TRUJILLO, VENEZUELA

Factor	Casos (n =)	No Casos (n =)	Riesgo (IC 95%)
IDR			
+			
-			
Caso clínico			
Sí			
No			
Caso familiar			
Sí			
No			
Antecedentes (otras enferm.)			
Sí			
No			
Sexo			
F			
M			
Localidad			
Rural			
No rural			
Permanencia			
Corta			
Larga			
Migración			
Intralocalidad			
Interlocalidad			
Tipo de Vivienda			
Buena			
Mala			
Condiciones de Vida			
Muy mala			
Mala			
Buena			
Muy buena			
Excelente			
Vegetación			
Sí			
No			
Presencia del Vector			
Sí			
No			
Actividad del Vector			
Doméstica			
Peridoméstica			

Continuación Anexo 1...

Factor	Casos (n =)	No Casos (n =)	Riesgo (IC 95%)
Condición del Vector			
Paridas			
No paridas			
Animales Domésticos			
Sí			
No			
Actividad			
Agrícola			
No agrícola			
Ocupación			
Comercial			
No comercial			
Instrucción			
Ninguna			
Básica			
Secundaria			
Universitaria			
Conocimiento			
Sí			
No			
Medidas de Protección			
Sí			
No			

www.bdigital.ula.ve



A) Matriz para comparación intracomunidad a nivel micro en base a los 20 factores considerados en el análisis de similitud por riesgo para L.C.A.

B) Matriz para comparación intercomunidades a nivel macro en base a los resultados de la matriz A.

ANEXO 2
RIESGO DE COMPROMISO MUCOSO DESPUÉS DEL
TRATAMIENTO (BAREMO *)

Factor	No. de Casos n =	Compromiso mucoso		Riesgo (IC)
		Sí (n =)	No (n =)	
IDR				
+	220	0	1	0
-	46	1	0	1
Sexo				
M	128	0	1	0.5 (0.25 - 1.30)
F	138	0	1	0.5
Edad (años)				
0-9	36	0	1	0.60 (0.3 - 1.2)
10-50	170	0	1	1.20 (0.3 - 4.1)
>50	60	1	0	1
Raza				
Mestizo	196	1	0	1
No mestizo	70	0	1	1.22 (0.41 - 3.7)
Escolaridad				
Ninguna	17	1	0	0
Primaria	60	0	1	0
Secundaria	64	0	1	0
Técnica	60	0	1	0
Universitaria	45	0	1	0
Ocupación				
Rural	26	1	0	1
No rural	240	0	1	2 (0.8 - 5.1)
No. de lesión				
1	226	0	1	1
>1	40	1	0	1.5 (0.7 - 3)
Edad (meses)				
>2	234	0	1	1
2-5	30	1	0	0.80 (0.2 - 2.5)
>6	2	1	0	0.45 (0.1 - 3)
ELISA				
+	144	1	0	1
-	102	0	1	0 (0.5 - 8)
Seroconversión				
+	159	0	1	(0.5 - 2)
-	44	1	0	1
PCR				
+	103	0	1	1
-	32	1	0	(0.8 - 4)
Casos en la familia				
+	122	1	0	(0.66 - 8)
-	144	0	1	1

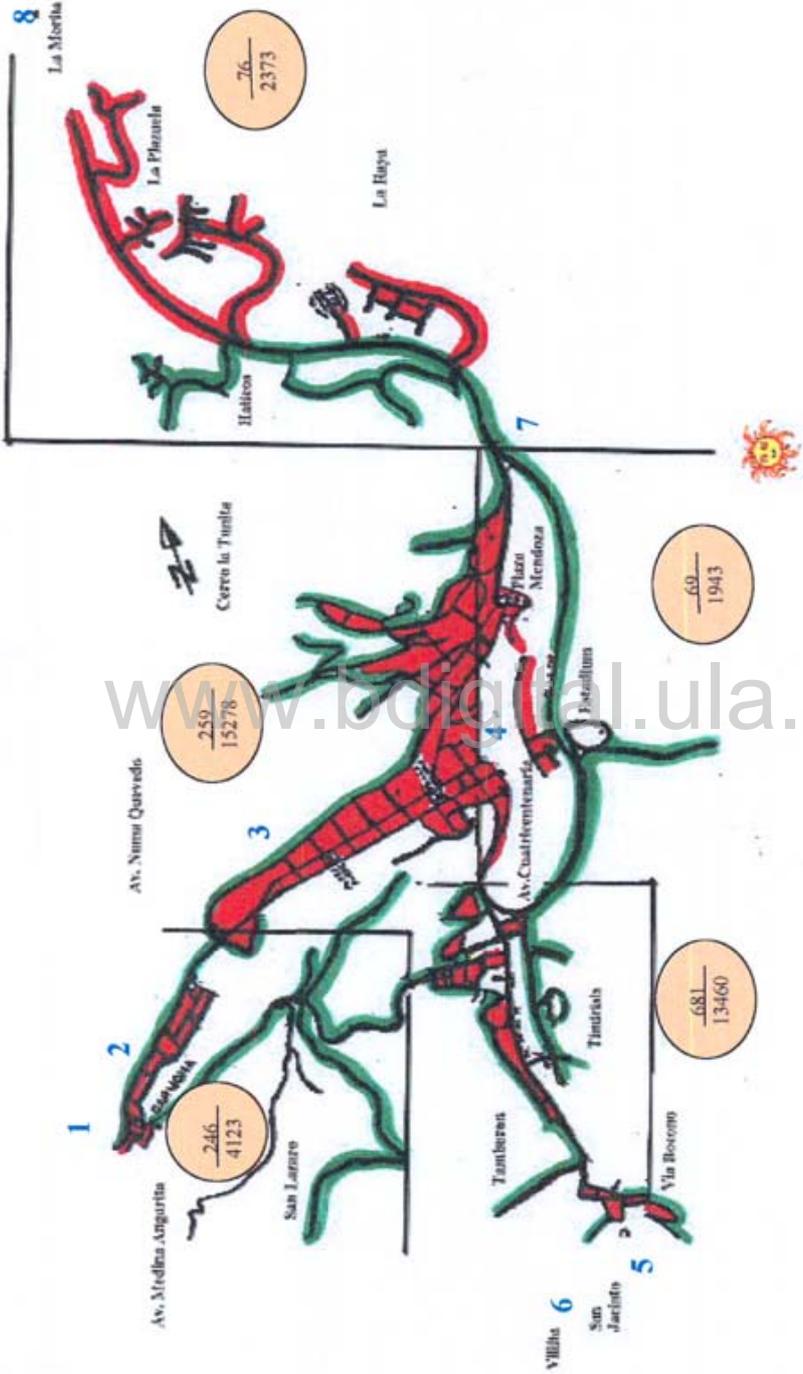
IC = Intervalo de confianza al 95%

* = Long-rank test ($P = 2.0 \times 10^{-4}$)

ANEXO 3
VISTA PANORÁMICA DEL ÁREA DE ESTUDIO: CIUDAD DE TRUJILLO



ANEXO 4



TRANSECT IN ENDEMIC AREA A.T.L. TRUJILLO CITY SHOWING CASES FROM LOCALITIES

1 = Carmona	4 = La Barranca
2 = Hacienda	5 = San Jacinto
3 = N. Quevedo	6 = Villita
7 = Andrés Bello	8 = El Prado

Red:	Valley united
Green:	Slope united

