

**TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS
TEGUMENTARIA AMERICANA
EN SU FORMA MUCOSA**

Dr. EDGAR BELFORT

Dr. RAFAEL MEDINA*

Desde el año 1912 cuando Gaspar Vianna demuestra los efectos benéficos del tártaro emético, las formas cutáneas de la leishmaniasis tegumentaria americana han venido siendo tratadas, la gran mayoría de las veces en forma exitosa, con compuestos antimoniales, especialmente derivados pentavalentes. Las formas mucosas de la enfermedad, por el contrario, se han mostrado totalmente resistentes o bien sufren sólo mejorías transitorias con estos medicamentos.

Tomando en cuenta los excelentes resultados obtenidos por Furtado ¹, Lacaz et al., ² Sampo colab, ³ en el tratamiento de la leishmaniasis tegumentaria americana en sus diversas formas con anfotericina B. así como en los primeros casos tratados por nosotros, Medina, R. y Belfort, E.,⁵ nos propusimos emplear el antibiótico en un grupo de pacientes con una forma mucosa de la enfermedad bien comprobada.

El propósito del presente trabajo es relatar la experiencia obtenida con la droga, en el tratamiento y controles sucesivos de 22 casos con lesiones naso-buco faringeadas por *Leishmania brasiliensis*.

MATERIAL Y METODOS

Los casos estudiados representan formas muy variadas de lesiones mucosas o mucocutáneas, desde las más leves, que mostraron sólo congestión mucosa del septo nasal con o sin la presencia de leve ulceración (9 pacientes) hasta las formas severas con amplia perforación del tabique

* Cátedra de Medicina Tropical, Instituto de Medicina Tropical. Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela.

nasal y extensas lesiones mucocutáneas a nivel del labio superior y orificios nasales acompañadas o no por lesiones del paladar, con destrucción de epiglotis y lesiones de laringofaringe, incluyendo cuerdas vocales.

EDADES Y SEXO

19 hombres y 3 mujeres, con edades comprendidas entre los 18 y los 65 años.

DURACION DE LA ENFERMEDAD

De 3 meses a 4 años en 10 y de 5 a 32 años en 12.

En su gran mayoría los pacientes referían antecedentes de haber presentado una o más lesiones ulcerosas de piel mientras se encontraban viviendo o bien trabajando en áreas conocidamente endémicas de la enfermedad, antecedentes que databan desde 3 meses hasta 32 años antes del comienzo de la sintomatología nasal o bucofaringea.

La mayor parte de ellos no habían recibido tratamiento específico para las lesiones cutáneas o bien éste había sido insuficiente; en cambio, casi todos habían sido tratados por largo tiempo con altas dosis de antimoniales, en ocasión de las manifestaciones mucosas, obteniendo ocasionalmente sólo mejorías transitorias.

Todos los pacientes fueron internados en el Hospital Universitario, Sección de Medicina Tropical del Servicio de Enfermedades Transmisibles, dependiente de la Cátedra de Medicina Tropical.

Cada paciente fue sometido a exámenes clínicos y a los siguientes exámenes complementarios:

Rx tórax, Rx cráneo (AP lateral y Water), Rx de senos paranasales, hematología, urea, glicemia, creatinina, ex. de heces, sedimento urinario, R.S.S., pruebas de funcionalismo renal (pr. de dilución y concentración, depuración de urea y creatinina).

DIAGNOSTICO DE LA LEISHMANIASIS

El diagnóstico de la forma mucosa de leishmaniasis tegumentaria americana, aun cuando puede y debe ser sospechado ante todo enfermo con lesiones de la mucosa nasal y/o faringea procedente de

áreas endémicas de la dolencia, sólo puede ser confirmado en forma indudable por la demostración del parásito en material obtenido de las lesiones, ya que métodos indirectos como son las modificaciones en la hipersensibilidad retardada (intradermo-reacción de Montenegro positiva) o bien la demostración de cambios histológicos "compatibles", no nos ofrecen elementos suficientes para llegar a un diagnóstico de certeza.

El examen de frotis por aposición, coloreados por el método de Giemsa o Wright, es muy útil y en la gran mayoría de las veces permite un diagnóstico definitivo de la enfermedad en su fase cutánea; en la fase mucosa, por el contrario, con este método generalmente se fracasa en demostrar el parásito.

Por este motivo y queriendo emplear una droga que es de uso delicado, debido a sus efectos colaterales molestos y en ocasiones peligrosos, sólo en casos bien probados, además de la reacción intradérmica, en cada enfermo realizamos con material retirado de la mucosa, frotis por aposición e inoculación en hamsters sensibilizados. Este último procedimiento ha sido de gran utilidad y la mayor parte de las veces sólo de esa manera logramos la demostración del parásito.

La intradermo-reacción de Montenegro resultó positiva en todos, excepto dos casos. El frotis por aposición la gran mayoría de las veces fue negativo y la inoculación animal positiva en casi todos los casos, incluyendo aquellos dos que habían dado resultados negativos con los otros procedimientos diagnósticos.

La anfotericina B era suspendida en 400-500 cc. de solución glucosada isotónica (dextrosa al 5%) administrándose lentamente por vía intravenosa, en un período de aproximadamente 6 horas, a ritmo interdiario, durante lapsos que oscilaron entre 2 y 4 meses, según la tolerancia y los resultados logrados.

Las dosis iniciales fueron calculadas más o menos en 1/4 de mgr/Kg-p., y aumentadas rápidamente hasta alcanzar poco más de 0.5 mgr./Kg-p., dosis por vez, con la cual manteníamos la terapia durante la mayor parte del período de tratamiento.

La mayor parte de las veces se agregó a la infusión pequeñas cantidades de esteroides (hidrocortisona o prednisolona) con el objeto de contrarrestar los efectos colaterales que frecuentemente acompañan a la

<i>Nombre</i>	<i>Antecedentes</i>	<i>Enfermedad Actual</i>	<i>Tratamiento Previo</i>
Nombre D.V. (M) 18 a. Natural: El Guapo Proc.: El Guapo (Miranda)	Ulceración de pierna izquierda. 12 años atrás. Trat. NO	Nódulos parte inf. septo nasal, ulceración de la mucosa, obstrucción nasal bilateral, expulsión de moco y costras, desde 9 años atrás. Frotis P. apusic (+) 3 años antes.	Si Glucanthine (3 años atrás)
R.R.O. Sexo: M. Edad: 49 años Natural: Ortiz (Guárico) Proc.: Barinas		14 años atrás: ardor y dolor de garganta, disfagia, obstrucción nasal, ulceración del tabique nasal y luego de mucosa faringea y de la boca. Ronquera progresiva, crisis de tos y asfixia.	Si Antimoniales Mejoría transitoria
M.J.M. Sexo: F. Edad: 25 años Nat.: Tovar (Mér.) Proc.: Tovar	Ulceración en dor- so nasal 22 años atrás. Glucanthime	15 años atrás: obstrucción de fosas nasales, secreción seropurulenta, expulsión de costras, cefalea, frontal .	Si Glucanthine 2 años atrás: Mejoría
E.M.B.T. Sexo: M. Edad: 34 años Nat. San Pablo (Colombia) Proc.: Sta. Bárbara del Zulia	Ulceración preauricular izq. 10 años atrás. Fuadina: 10 amp.	2 años atrás: obstrucción nasal, secreción serohemática, expulsión de costras.	NO
A.O.R. Sexo: M. Edad: 48 años Nat.: Falcón Proc.: Valle de Aroa (Yaracuy)	Ulceraciones en 1/3 inf. pierna, glúteos, reg. frontal, 29 a. atrás.	32 años atrás: escozor en la mucosa nasal, obstrucción, frecuentes estornudos, secreciones erohemática y purulenta; expulsión de costras.	Si 13 años atrás mejoría.
E.R.P. Sexo: F. Natural: Tovar Proc.: Tovar		Hace 10 años: obstrucción casi completa y permanente de ambas fosas nasales; expulsión de costras melicéricas fétidas. Cefalea frontal.	NO
A.M.A. Sexo: M. Edad: 29 años Nat.: Nva. Esparta Proc.: Canaima (Bolívar).	Ulceración de pa- bellón auricular izq. 8 años atrás. Recibe tártaro emético.	Hace 4 años: consulta p. rinorrea y expulsión de costras, de 2 m. de evolución; mejora con trat. para reaparecer la sintomatología 2 meses antes de consultar.	Si Glucanthine 10 cc X 15 días en 2 series

<i>Examen Físico al ingreso</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Tratamiento</i>
Lesiones ulcerovegetantes en vestíbulo nasal y partes vecinas del labio sup., cubiertas por escamocostras. Infiltración y edema del lóbulo nasal. Destrucción de porción cartilaginosa del septo nasal.	Leishmanina (+) Frotis (-) Inoculación (+)	Anfot. B. (mx. 40 mgrs.) Dosis total: 1.795 mgrs. (junio 1963).
Ulceración labio sup. en toda la parte mucosa que sobrepasa el borde cutáneo. Superficie finamente granulosa, sangrante, cubierta por exudado purulento y costras serohemáticas. Perforación amplia del septo nasal. Todo el cielo de la boca ocupado por mame-lones carnosos, muy salientes. Infiltración y edema de faringe, cuerdas vocales y epiglotis. Reducción marcada del orificio glótico. (Figura 1).	Leishmanina (+) Frotis (+)	Anfot. B (mx. 30 mg.) Dosis total: 1.090 mg. Ultimo control: marzo 67. Bien. (Fig. 2).
Cicatriz de 2 x 2 cm., piel lisa, brillante, levemente deprimida, en dorso de la nariz y región infraorbitaria. Mucosa nasal: eritema, exudación serosa y abundantes costras serohemáticas en tabique y paredes de fosas nasales.	Leishmanina (+) Frotis (-) Inoculación (+)	Anfot. B (mx. 36 mg.) Marzo 64. Total 1.000 mg. Mayo 1967: Bien. Mayo: 1971 Bien.
Cicatriz preauricular izq. de 4 x 6 cm. de piel lisa, atrófica, brillante. Mucosa nasal: congestión intensa, abundante secreción serosa, costras melicéricas presentes.	Leishmanina (+) Frotis (+)	Anfot. B. 880 mgr. Resultado: curación.
Perforación amplia del tabique en 2/3 post. de superficie granulosa, cubierta por abundante secreción serohemática y costras.	Leishmanina (-) Frotis (-) Inoculación (-)	Anfot. B mx. 35 mgs.) Dosis total: 1.700 mgs.) Control: Oct. 67: Bien.
Cicatriz atrófica retráctil, de piel lisa, brillante, hemicara der. y muñeca izq. Amplia perforación de parte 1/2 del septo nasal; la perforación y mucosa vecina son hiperémicas, granulosa, cubiertas por abundantes costras de aspecto melicérico.	Leishmanina (+) Inoculación (-)	Anfot. B. (mx. 30 mgr.) 700 y 630 mgr. (1.330 mgr.) con 60 d. de intervalo.
Observado en 1964 con edema difuso de mucosa nasal, cornetes inf. globulosos. Pequeña lesión + 4 mm. de diámetro, con aspecto cicatricial. No recibe tratamiento. Nuevamente estudiado 2 años más tarde: ulceración parte caudal del septo nasal; eritema de toda la mucosa.	Leishmanina (+) Frotis (-) Inoculación (+)	Anfot. B. 1.800 mgr. (julio 1966) Control: mayo 1971 bien.

<i>Nombre</i>	<i>Antecedentes</i>	<i>Enfermedad Actual</i>	<i>Tratamiento Previo</i>
F.A. Sexo: M. Edad: 26 años Nat.: Felipito (Falcón) Proc.: Felipito	Ulceraciones de brazp y pié izq. 5 a. atrás. Glucanthime.	Hace 3 años: dolor en dorso nasal; ardor en fosas nasales, bstrucción, secreción serosa, expulsión de costras.	NO
T.G.D. Sexo: M. Edad: 57 años Nat.: Duaca (Lara) Proc.: Duaca	Ulceración inframamaria derecha	Ardor en la boca. Ulceración de encía inferior, sialorrea; obstrucción nasal, de 2 años de evolución.	NO
R.R.R. Sexo: M. Edad: 45 años Nat.: Yaracuy Proc.: Yaracuy		Obstrucción nasal bilateral, secreción del líquido serohemático y expulsión de costras, de 3 meses de evolución.	NO
G.M. Edad 18 años Nat.: San Felipe (Yaracuy) Proc.:	9 años atrás ulceración en brazo der. Y reg. lumbar	Hacen 2-1/2 años frecuentes epistaxis, enrojecimiento parte anterior del septo; un año después ulceración del septo. Tratamiento. Mejora. Ocho meses más tarde nueva consulta por síntomas y caída o aplastamiento del dorso nasal.	Si Nov. 1965 Glucanthime
M.P.L. Sexo: M. Edad: 46 años Nat.: Aroa (Yaracuy) Proc.: Aroa (Yaracuy)	Ulceración pierna der. 30 a atrás. NO Buba Ø.	Hace 20 años: obstrucción nasal bilateral, expulsión de moco, sangre y costras. Cefalea frontal. Años después: lesión ulcerosa del lado der. de tabique nasal. En último año ardor de garganta, disfagia; ulceración de boca, ronquera. En enero 1969 había recibido tratamiento con Glucanthime 2 series de 4 amp. x 13 días con 20 d. de intervalo + Meticorten 30 mg. día x 60 d.: mejoría importante durante 3 a 4 m.; luego comienza nuevamente a presentar obstrucción nasal, ardor de la garganta, disfagia, ronquera. Además fiebre, tos; RX tórax: infiltrado trabeculonodular de aspecto indurativo en reg. subclavicular izq. Ex. de esputo: BAAR +	Si Fuadina (10 amp.)

<i>Examen Físico al ingreso</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Tratamiento</i>
Lesiones ulcerosas de vestíbulos nasales, Superficie granulosa, con abundante secreción serosa y costras serohemáticas; destrucción casi total del cartílago cuadrangular. Retracción de cornetes. Rinoscopia post: lesiones vegetantes de los meatos, coanas parcialmente bloqueadas. Lesiones ulcerosas del paladar, retracción pilares ant. y post. destrucción de úvula.	Leishmanina (+) Frotis (-) Inoculación (+)	Anfot. B (mx. 40 mgr.) 1.725 mgr. Agosto 1966.
Exulceración de encía superior. Todo el paladar está ocupado por una serie de mamelones carnosos muy prominentes, superficie granulosa, sangrante, separados por su surco anteroposterior y varios surcos transversales.	Leishmanina (-) Frotis (-) Inoculación (+)	Anfot. B. 3.000 mgr. Mx. 50 mgr. Nov. 67 Control: 3 a. después: bien.
Editera lado izquierdo de la mucosa del septo.	Leishmanina (+) Frotis (+) Inoculación (+)	Anfot. B. 1.800 mgr. Set. 1967 Control: mayo 1971: bien.
Perforación amplia del septo, bordes hemorrágicos granulosos, cubiertos en parte por pequeñas costras melicéricas y hemorrágicas. Cicatriz de 3 x 2 cm. en cara post. brazo der. y de 4 x 2.5 en reg. lumbar.	Leishmanina (+) Frotis (-) Inoculación (+)	Anfot. B 2.000 mgr. (Mx. 30 mgr.) Abril 1971, control: bien.
Cicatriz hipocrómica, retráctil, de 1 x 2 cm. en pierna derecha. Retracción lóbulo nasal, eritema, aumento de la trama vascular, tumefacción, engrosamiento. Perforación amplia de porción cartilaginosa del septo, bordes con lesiones vegetantes, hiperémicas, friables, sangran con facilidad. Orofaringe: lesiones ulcerovegetantes que destruyen úvula y pilares ant. y post. Paladar blando y duro ocupado por lesiones ulcerovegetantes salientes, en forma de mamelones.	Leishmanina (+) Frotis (-) Inoculación (-)	Glucanthime: 4 amp./día. x 13 días + Meticorten 10 mgrs. 3 x día luego 2 amp. día x 10 días Meticorten 30 mg./día x 30 días. Mejoría sintomática importante. Glucanthime 4 amp. día x 13 días + Meticorten 30 mg. día. Anfot. B. (marzo-junio 69) 1.500 mg. (Mx. 40 mg.) sin esteroides. + Estreptomina HAIN
Enero 68: Discreto enrojecimiento del velo del paladar vegetaciones pequeñas, eritematosas en paladar duro. Resto S.L.A. No eritema ni vegetaciones en bordes de la perforación. Concluida 2ª serie. No observan lesiones en mucosa oral y faríngea. Perforación del septo nasal de bordes limpios (Febrero 1968).		
Enero 1969: Bordes de la perforación septo nasal hiperémicos, granulosos, cubiertos por escamocostras importantes, cielo de la boca ocupado por una serie de lesiones vegetantes hiperémicas, superficie granulosa.		

<i>Nombre</i>	<i>Antecedentes</i>	<i>Enfermedad Actual</i>	<i>Tratamiento Previo</i>
B.R.C. Sexo: M. Edad: 65 años Nat.: Cumarebo (Falcón) Proc.: Bucaral (Falcón)	Ulceración antebr- zo I. Chancro. Se- rología (+)	Hace 20 años: secreción mucosa y serosanguinolenta, obstrucción nasal, ulceraciones de la mucosa nasal. Fetidez. Ronquera progresiva.	NO
N.P.Y. Sexo: M. Edad 20 años Nat.: Farriar (Yaracuy) Proc.: Farriar (Yaracuy)	Ulceraciones ambas piernas. Tratamiento NO	Hace 6 años: obstrucción nasal bilateral, secreción serosa y mucosanguinolenta, expulsión de costras, dolor frontal. Tres años después, nota perforación del tabique nasal.	NO
F.A.G. Sexo: M. Edad: 40 años Nat.: Acarigua (Miranda) Proc.: Acarigua (Miranda)	32 años atrás: ulce- ración de pierna de- recha.	Hace 10 años: obstrucción fosa nasal izquierda, expulsión de moco y costras. En últimos 6 años nota perforación del tabique nasal.	NO
Q.P.D. Sexo: F. Edad 60 años Nat.: San Juan de Lagunillas (Mérida) Proc.: San Juan de Lagunillas (Mérida)	Ulceración rodilla derecha. 45 años a. Tratamiento NO	Hace 16 años: obstrucción nasal bilateral, expulsión de sangre, moco y costras. Dolor en dorso nasal.	NO
A.L. Sexo: M. Edad: 22 años Nat.: Araguaita Proc.: Araguaita	Ulceración brazo izquierdo. 12 años atrás. Buba Reiter React.	Hace 4 años: obstrucción nasal bilateral principalmente lado izquierdo; secreción serosanguinolenta, expulsión de moco y costras.	NO
L.B.R. Sexo: M. Edad: 40 años Nat.: Caucagua Proc.: Caucagua	Ulceración de 1/3 inferior muslo de- recho, 30 años a. Buba: si	Hace 14 años: obstrucción nasal bilateral, expulsión de moco, sangre y costras.	Intervención quirúrgica en 2 ocasiones.

<i>Examen Físico al ingreso</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Tratamiento</i>
<p>Infiltración y deformación de pirámide nasal; destrucción de la columela. Destrucción de casi todo el cartílago cuadrangular; ulceración de las alas de la pirámide; fosas nasales convertidas en una cavidad única, costras muy abundantes.</p> <p>Rinofaringe: disminución de cavidad rinofaringea, con paredes infiltradas y cubiertas por secreción espesa, viscosa blanquecina. Región glosopiglótica: lesión vegetante de sup. irregular, cubierta por secreción gruesa, blanquecina; destrucción de epiglottis. Cuerdas vocales verdaderas y falsas parcialmente destruidas p. proceso ulcerovegetante que invade región subglótica.</p>	<p>Leishmanina (-) Frotis (-) Inoculación (+)</p>	<p>Ingresa con fuerte crisis de disnea obstructiva, fiebre (39°). RX tórax: fibrosis pulmonar, condensación neumónica base izquierda. Stafilococo coag. (+) en secreción laringotraqueal. Traqueotomía, antibióticos; luego Anfot. B suspendida en varias ocasiones por crisis febriles. Administrando en esas ocasiones antibióticos esteroides, mucolíticos.</p>
<p>Ensanchamiento de pirámide nasal con infiltración de pared exterior de fosas nasales. Destrucción de 1/3 anteroinferior del septo nasal, lesiones vegetantes en 1/3 posterior del septum que bloquea fosa nasal izquierda y reduce corredor nasal lado opuesto. Laringe: sin lesiones.</p>	<p>Leishmanina (+) Frotis (-) Inoculación (+)</p>	<p>Anfotericina B. 1.000 mgr. (Mx. 40 mg.) Dic. 68 a marzo 69. Flebitis, náuseas, vómitos.</p>
<p>Perforación amplia del septo nasal, abarca toda la porción cartilaginosa. En borde posterior de la perforación, mucosa muy engrosada con áreas sangrantes, gran cantidad de costras. En poso del tabique: lesión vegetante superficie irregular, sangrante.</p>	<p>Leishmanina (+++) Frotis (-) Inoculación (+)</p>	<p>Anfot. B. (Mx. 40 mgr.) Total: 2.125 mgr.</p>
<p>Destrucción del cartílago cuadrangular. Lesión de aspecto granulomatoso con algunas costras de borde anterior del vómer, el cual aparece cubierto por parte de mucosa nasal. La mucosa nasal en pared ext. de fosas nasales es pálida, cubierta por exudado purulento y costras. Cornetes inf. de ambos lados atróficos así como cornetes medios. Parte post. del septum desviada fuertemente a la izquierda.</p>	<p>Leishmanina (+) Inoculación (-)</p>	<p>Anfot. B. Mx. 30 mgr. Peso: 56 Kg. Total: 1.020 mg.</p>
<p>Mucosa del septo nasal con eritema extenso, secreción mucopurulenta principalmente lado izq.; costras serohemáticas abundantes. Cicatriz hipercrónica redonda (Bs. 1) cara externa brazo izquierdo.</p>	<p>Leishmanina (+) Inoculación animal (-)</p>	<p>Anfot. B 2.195 mg. Mx. 40 mgr. Peso: 59 Kg.</p>
<p>Amplia perforación del tabique nasal, bordes granulados, cubiertos por costras serohemáticas.</p>	<p>Leishmanina (+) Inoculación (-)</p>	<p>Anfot. B. 3.600 mgr. Mx. 50 mgr. Peso: 84 Kg. Control.</p>

<i>Nombre</i>	<i>Antecedentes</i>	<i>Enfermedad Actual</i>	<i>Tratamiento Previo</i>
A.R.P. Sexo: M. Edad: 42 años Nat.: Machiques (Zulia) Proc.: Machiques (Zulia)	Ø	Hace 18 años: prurito en mucosa nasal, obstrucción nasal, expulsión de moco, sangre y costras; hinchazón del dorso nasal. En últimos 4 años se queja además de dolor de garganta, disfagia, ronquera.	NO
L.P.C. Sexo: M. Edad: 51 años Nat.: Cumarebo Proc.: Churuguara y Aroa	Buba Ø	Hace 4 años: escozor y luego obstrucción, expulsión de moco, sangre y costras en fosa nasal derecha, congestión del dorso nasal.	Si Glucanthime 35 cc día x 15 d 6 m. atrás mejoría
L.B.S. Sexo: M. Edad: 22 años Nat.: Caucagua (Miranda) Proc.: Caucagua (Miranda)	14 años atrás ulceración reg. peneana	Hace 4 años: obstrucción nasal bilateral, expulsión de moco, sangre y costras serohemáticas. Fetidez.	NO
C.N.B. Sexo: M. Edad: 22 años Nat.: San Antonio del Táchira Proc.: Sta. Cruz de Mora	Ulceración brazo derecho en marzo de 1969. Glucanthime 4 amp. Día x 10 días x 2 meses.	Hace 1-1/2 año: comienza con obstrucción nasal bilateral, expulsión de moco y costras. Poco tiempo después dolor de garganta, dificultad para tragar. Perforación de septo nasal y ulceración de coanas	Si Intervención Quirúrgica.

<i>Examen Físico al ingreso</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Tratamiento</i>
Gran retracción y deformación de la pirámide nasal; perforación amplia del septo que respeta sólo pequeña porción anterior del tabique. Boca: ausencia completa de úvula. Exulceración de superficie granulosa en parte posterior del paladar blando. Rinofaringe convertida en una cavidad virtual. Destrucción mitad derecha de epiglotis.	Leishmanina (+) Inoculación (+)	Anfot. B. Mx. 40 mgr. Total: 1.000 mg. Control (1971) bien. Peso: 62 Kg.
Enrojecimiento del lóbulo nasal. Exulceración de mucosa del septo nasal lado derecho. Eritema importante de toda la mucosa, secreción serosa.	Leishmanina (+) Inoculación (+)	Anfot. B. Mx. 50 mgr. Peso: 112 Kg. Total: 2.700 mgr. Control: (1971) bien.
Amplia perforación del tabique nasal, borde granuloso, hiperémico, cubierto por secreción purulenta y costras serohemáticas.	Leishmanina (+) Inoculación (-)	Anfot. (Mx. 40 mg.) Total: 2.000 mg. Control (1971) bien.
Eritema e infiltración del dorso nasal. Perforación de casi todo el cartílago cuadrangular, septo nasal; estrechamiento de corredores nasales por infiltración difusa; aspecto atrófico del cornete inf. en fosa nasal derecha. Faringe: nasofaringea con extensas lesiones ulcerovegetantes; adherencias cicatriciales en pilares ant. y posteriores y arco velopalatino; estrechamiento orificio del hiato velopalatino. Laringe: lesiones destructivas de toda la laringofaringe hasta las cuerdas vocales. Toda la laringofaringe está reducida a un orificio de $\pm 1-1/2$ cm. de diámetro.	Leishmanina (+)	Anfot. B 1.900 mgr. (Mx. 50 mgr.) Desaparición de toda sintomatología; cicatrización de todas las lesiones.

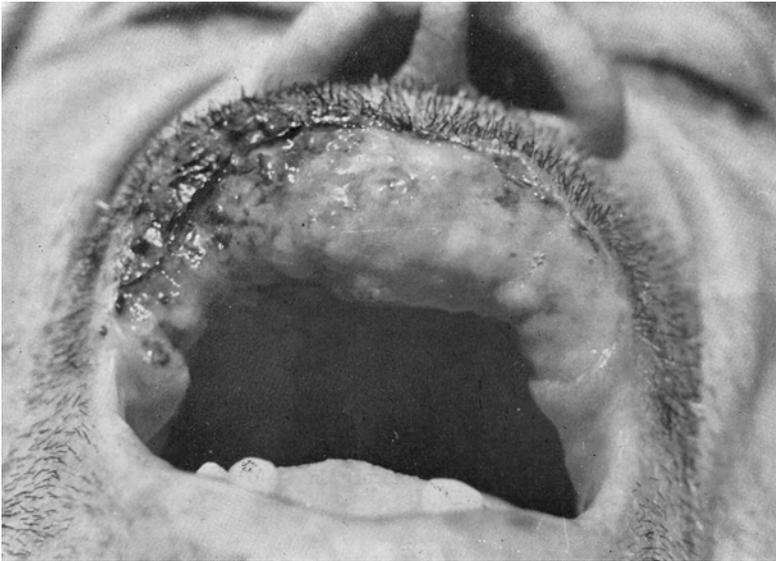


Fig. 1 Caso N° 2.-Extensa ulceración del labio superior antes del tratamiento

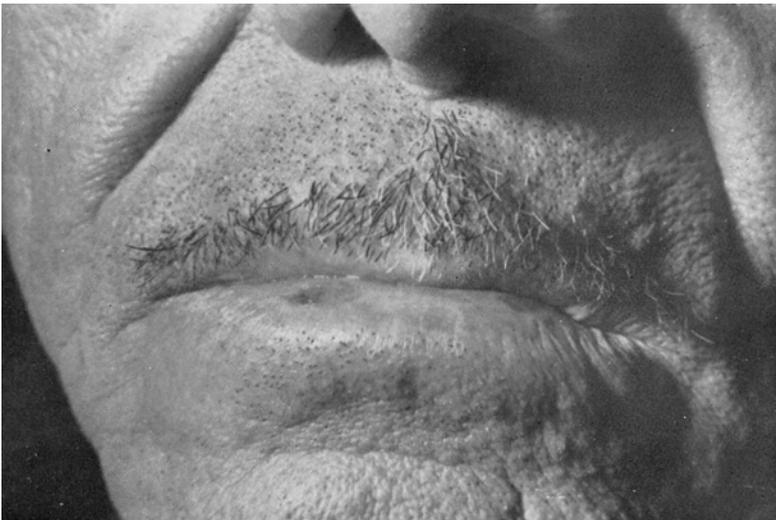


Fig. 2. Caso N° 2.- Cicatrización completa después de recibir 1.000 de anfotericina B.

administración de la droga. En forma periódica fue realizada una detenida observación de la evolución de las lesiones y los pacientes eran sometidos a exámenes hematológicos, ex. de orina, determinación de urea y creatinina y otros.

RESULTADOS

Como puede verse en el cuadro 1, excepto el caso N° 13 (B.R.C.) en todos los pacientes observamos una total desaparición de los molestos síntomas que habían motivado la consulta, con cicatrización completa de las lesiones.

A continuación se hace la descripción detallada de 6 casos:

Caso N° 3: M.J.M. de 25 años de edad, sexo F., con antecedentes de lesión ulcerosa localizada en el dorso nasal hace 22 años cuando se encontraba en Tovar, Edo. Mérida; recibió tratamiento con glucantime. La enfermedad actual caracterizada por obstrucción nasal bilateral, secreción seropurulenta, expulsión de costras, cefalea frontal, tenía una duración de 15 años. Había recibido tratamiento, en dosis supuestamente suficientes, dos años antes de la consulta, con mejoría transitoria. Al examen se encontraba en mucosa nasal: eritema, abundante secreción serohemática y costras en tabique y paredes de fosas nasales. Reacción de Montenegro: positiva, frotis por aposición negativo e inoculación en animales positiva. Recibió una dosis total de 1.000 mgrs. de anfotericina B. logrando una total desaparición de síntomas y signos. Fue controlada 7 años después; observándose la mucosa nasal de color y aspecto normal. Desviación marcada del tabique nasal.

Caso N° 7: A.M. de 29 años de edad, sexo M., con antecedentes de lesión ulcerosa en pabellón auricular izquierdo, ocho años antes de su enfermedad actual, aparecida en Canaima, Edo. Bolívar y para lo cual recibió tratamiento con tártaro emético. La enfermedad actual comenzó hace 4 años, con rinorrea y expulsión de costras serohemáticas. Fue tratado con glucantime a razón de 10 cc. diarios por 15 días en 2 series. Discreta mejoría. Dos. años después de comenzada la enfermedad mucosa es sometido a examen, apreciándose edema difuso de la mucosa nasal, cornetes inferiores globulosos, mínima lesión en septum de 4 mm. de diámetro de aspecto cicatri-

cial. No recibe tratamiento específico. Alrededor de 2 años más tarde es nuevamente visto, comprobándose una ulceración de 1 cm. de diámetro en parte posterior del septo nasal y eritema de la mucosa; el paciente se quejaba de marcada obstrucción nasal acompañada de secreción serosa abundante y cefalea frontal. Se toman pequeños fragmentos de la mucosa y se practica frotis por aposición que fue negativo e inoculación en animales, la cual resultó positiva. Recibe anfotericina B. dosis total 1.725 mgrs. Resultados inmediatos: desaparición de síntomas y cicatrización de la lesión ulcerosa. Controlado periódicamente por el lapso de 5 años, el paciente se ha mantenido asintomático y no se han observado lesiones.

Caso N° 9: J.G.D. de 57 años de edad, sexo M., con antecedentes de ulceración inframamaria de 2 años atrás, mientras se encontraba en Duaca, Edo. Lara, la enfermedad actual se caracteriza por ulceración de encía inferior, sangramiento local, sialorrea y obstrucción nasal de 2 años de evolución. Al examen presentaba ulceración amplia, extensa, de superficie granulosa de las encías, principalmente la superior. Paladar ocupado por una serie de mamelones carnosos, prominentes, superficie granulosa, sangrante, separados por un surco anteroposterior y varios transversales. destrucción de la úvula. Mucosa del septo nasal eritematosa, secreción serohemática importante y abundantes costras. (Fig. 3).

Las lesiones orales inicialmente impresionaron como una paracoccidioidomicosis. Repetidos exámenes micológicos fueron negativos. Reacción de Montenegro: negativa. Frotis por aposición: negativo. Inoculación en animales: positiva. Recibió 3.000 mgrs. de anfotericina B. observándose una completa cicatrización de las lesiones. (Fig. 4).

Caso N° 11: G.M. de 18 años de edad, sexo M., con antecedentes de lesiones ulcerosas en brazo derecho y en región lumbar, 9 años antes, mientras trabajaba como agricultor en San Felipe, Edo. Yaracuy. No recibe tratamiento. La enfermedad actual se había iniciado 21/2 años antes, con obstrucción nasal, sangramiento, aparición de pequeña ulceración en porción antero-inferior del septo nasal. Recibe tratamiento antimonial, obteniéndose mejoría; ocho meses después, consulta nuevamente por obstrucción nasal, secreción serosanguinolenta, expulsión de escamocostras y aplastamiento del dorso



Fig. 3. Caso N° 9.-Extensas lesiones de la mucosa oral.

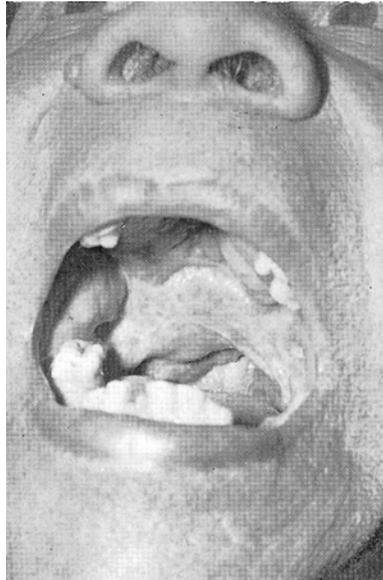
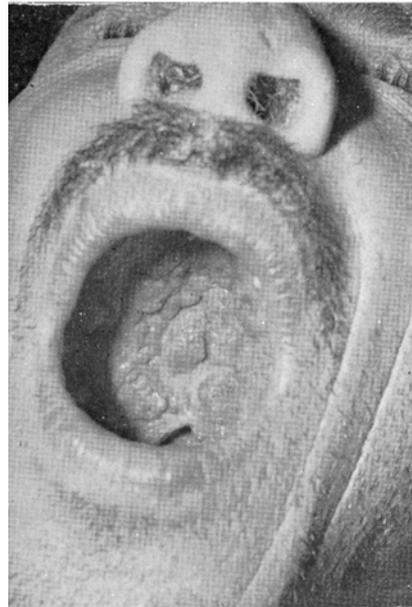


Fig. 4. Caso N° 9.-Completa cicatrización después del tratamiento con 3.000 grs. de anfotericina B.

nasal. Al examen en esa oportunidad presentaba: perforación amplia del septo nasal, de bordes hemorrágicos, granuloso, cubiertos por costras melicéricas. Reacción de Montenegro: positiva. Frotis: negativo. Inoculación en animales: positiva. Recibe anfotericina B. a la dosis total de 2.000 mgrs. Desaparición de todos los síntomas y cicatrización de la lesión. Controlado 4 años después, continúa asintomático; al examen, la mucosa nasal es de color y aspecto normal; amplia perforación del tabique, de bordes secos, limpios; no se observa secreción ni costras.

Caso N° 12: M.P.L. de 46 años de edad, sexo M., había sufrido 30 años antes mientras trabajaba en Aroa, Edo. Yaracuy, ulceración de pierna derecha. No recibió tratamiento. La enfermedad que motivó su estudio databa de 20 años atrás, caracterizándose por obstrucción nasal bilateral, expulsión de moco, sangre y costras. Cefalea Frontal. Pasados varios años el paciente notó pequeña lesión ulcerosa en lado derecho del tabique nasal, la cual aumentó progresivamente de tamaño. Durante el último año antes de la consulta, al lado de aquellos síntomas, el paciente acusó dolor de garganta, disfagia y ronquera progresiva. Al examen presentaba: deformación del lóbulo nasal, el cual era tumefacto, engrosado, de piel eritematosa con aumento de la trama vascular. Perforación amplia de la porción cartilaginosa del septo nasal, de bordes irregulares con lesiones vegetantes, de superficie granulosa, friable e hiperémica. En boca: lesiones ulcerovegetantes que han destruido úvula y pilares anteriores y posteriores; paladar blando y duro ocupados por numerosas lesiones ulcerovegetantes muy salientes formando mamelones (Figs. 5 - 7) Montenegro: positiva. Frotis negativo. Inoculación en animales positiva.

Fue sometido a tratamiento con glucantheme, 4 ampollas diarias, durante 13 días acompañado de meticorten 30 mgr. diarios. Esta serie fue seguida inmediatamente por una de 10 días con 2 ampollas diarias y meticorten 30 mgr.; esta dosis de esteroide se mantuvo por un período de 20 días más, pasado el cual se aplicó una segunda serie de 4 ampollas de glucantheme por 13 días, sosteniéndose la misma dosis de corticoide. Concluido el tratamiento, se nota desaparición de toda sintomatología así como de las lesiones que existían en mucosa oral y faríngea. La perforación del septo nasal mostraba bordes nítidos, límpidos sin vegeta-



Figs. 5-7. Caso N° 12.-Infiltración del lóbulo nasal y vegetaciones en bóveda palatina antes del tratamiento.

ciones o secreción alguna. Durante los cuatro meses subsiguientes el paciente continuó asintomático, pero luego comienza nuevamente a notar obstrucción nasal, secreción serosanguinolenta, expulsión de moco y costras, ardor en la garganta, disfagia y ronquera progresiva. Observado diez meses después del tratamiento antimonial, el paciente acusaba además de la sintomatología descrita, fiebre diaria acompañada de sudoración, tos y enflaquecimiento, de un mes de evolución. El examen local reveló: perforación del septo nasal de bordes granulosos, sangrantes, cubiertos por escamocostras. Todo el paladar estaba ocupado por una serie de lesiones vegetantes, hiperémicas, de superficie irregular. Es decir, un cuadro idéntico al observado antes de la terapia antimonial.

Rx tórax: infiltrado tubérculonodular de aspecto indurativo en región subclavicular izq. Practicados exámenes bacteriológicos de esputo, revelaron BAAR.

Frotis por aposición de lesiones en mucosa nasobucal positivo para leishmanias. Se inicia tratamiento de TBC pulmonar (estreptomomicina e hidrácida del ácido isonicotínico) y además tratamiento de la leishmaniasis con anfotericina B, teniendo el cuidado de no asociar esteroides. La dosis máxima por vez fue de 40 mgrs. y la dosis total alcanzada de 1.500 mgrs. Buena tolerancia. Desaparecieron los síntomas locales y se observó cicatrización de las lesiones. Esta observación se mantiene en los controles sucesivos hasta dos años y medio después, cuando fue controlado la última vez. (Fig. 8)

Caso N° 22: C.N.B. de 22 años, sexo M., con antecedente de ulceración en brazo derecho, poco menos de dos años antes de la consulta, mientras trabajaba en Santa Cruz de Mora, Edo. Táchira.

La enfermedad actual había comenzado año y medio antes, pocos meses después de la lesión inicial, con obstrucción nasal bilateral, secreción serosa, expulsión de moco y costras. Poco tiempo después se agrega a lo anterior dolor de garganta y dificultad para tragar. Desde un año antes había notado perforación del septo nasal y ulceración de los orificio nasales. Había sido sometido a prolongado tratamiento antimonial y a intervenciones quirúrgicas en varias ocasiones.

El examen clínico reveló: eritema e infiltración del dorso nasal, perforación que abarca casi todo el cartílago cuadrangular del septo; estrechamiento de los corredores nasales por infiltración difusa de la



Fig. 8. Caso N° 12.-Cicatrización después de recibir 1.500 mgrs. de anfotericina B

mucosa y pequeñas lesiones vegetantes. Exulceración en piel y bordes mucocutáneos de orificios nasales, cubierta por gruesas escamocostras. Faringe: nasofaringe con extensas lesiones ulcerovegetantes; adherencias cicatriciales en pilares anteriores, posteriores y arco veloplatino; marcado estrechamiento del hiato velopalatino. En laringe existían lesiones destructivas en toda la laringofaringe hasta las cuerdas vocales. Toda la laringofaringe está reducida a un orificio de aproximadamente 11/2 cm. de diámetro. (Fig. 9)

Reacción de Montenegro: positiva. No fue posible realizar inoculación en animales. Recibió anfotericina B con una dosis máxima por vez de 50 mgrs. hasta alcanzar 1.900 mgrs., obteniéndose desaparición de la sintomatología y cicatrización de las lesiones. (Fig. 10). La fibrosis cicatricial da lugar a una estenosis, en lado derecho del paladar blando. La cavidad queda reducida a un pequeño orificio del lado izquierdo, por donde pasa aire de fosas nasales a la faringe. El tratamiento debe ser completado por un procedimiento quirúrgico, es decir, una plastia del paladar una vez que los tejidos anteriormente lesionados hayan alcanzado la fase final de fibrosis.

Fig. 9. Caso N° 22.-Aspecto de las lesiones antes del tratamiento

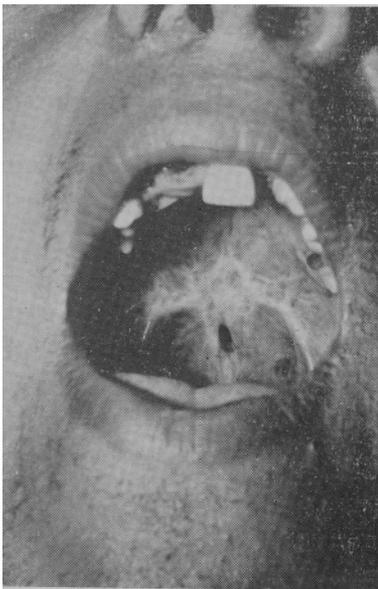
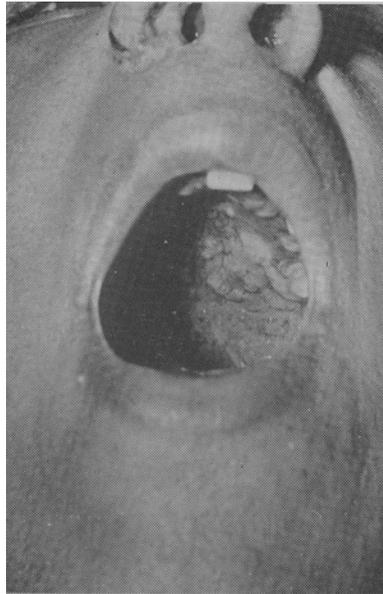


Fig. 10. Caso N° 22. Cicatrización y marcada fibrosis después de 1.900 mgrs. de anfotericina B.

EFFECTOS COLATERALES. COMPLICACIONES

En casi todos los enfermos se observó escalofríos y fiebre, aunque leves, ya que la dosis diaria máxima administrada estuvo siempre por debajo de 1 mgr./Kg-p.

Anorexia y náuseas estuvieron presentes en algunos casos. Las concentraciones de urea y creatinina sufrieron aumento moderado en el curso de la serie, volviendo a cifras normales una vez suspendido el antibiótico. Anemia moderada.

Los efectos colaterales observados en este grupo de pacientes sometidos a tratamiento con anfotericina B han sido en general muy moderados. La administración conjunta de esteroides fue muy útil para evitar o dominar los efectos indeseables por el antibiótico, aunque en tres de los pacientes fue necesario emplear el medicamento sin esteroides, a pesar de lo cual éstos completaron las dosis totales calculadas, con una buena tolerancia. Lo único que podría ser considerado como complicación o efectos indeseables del tratamiento con anfotericina B observado en este grupo de pacientes, son las retracciones y estenosis por la fibrosis cicatricial de las lesiones mucosas y cutáneas.

Tres de los pacientes tuvieron estas complicaciones y se relatan a continuación:

Caso N° 19: A.R.P. de 42 años de edad, sexo M., consultaba por síntomas nasobucofaringeos de 18 años de evolución. El examen físico reveló gran retracción y deformación de pirámide nasal, perforación amplia del septo que respecta sólo pequeña porción anteroinferior. Boca: ausencia completa de úvula; gran ulceración de superficie granulosa, hiperémica en parte posterior del paladar blando; rinofaringe convertida en una cavidad virtual. Destrucción de la mitad derecha de la epiglotis. (Figs. 11 - 12)

El tratamiento con anfotericina B, lleva a una cicatrización, con desaparición de las lesiones. El paciente es controlado 1-1/2 año después acusando imposibilidad para respirar por las fosas nasales. El examen revela gran deformidad de pirámide nasal, cicatrices y retracciones de la piel (Fig. 13). Perforación amplia del septo nasal, de bordes limpios, secos, color pálido. Ausencia de ambos cornetes medios. Boca: destrucción parcial de úvula, varias bandas de Fibrosis en paladar blando. No se observan signos de actividad de las lesiones, pero existe una sinequia



Figs. 11 - 12. Caso N° 19.-Deformación de la pirámide nasal. Ausencia de úvula y ulceración granulosa del paladar.



Fig. 13. Caso N° 19.-Aspecto del paladar después de recibir 1.000 mgrs. de anfotericina B.

de paladar blando con pared posterior de la faringe, responsable del trastorno de la función acusada por el paciente. Fue sometido a plastia velofaríngea dejando tubo de goma de fosas nasales a orofaringe.

Caso N° 3: M.J.M. de 25 años de edad, sexo F., con enfermedad de 15 años de evolución: obstrucción nasal, secreción seropurulenta, expulsión de costras, cefalea frontal. Recibe 1.000 mgrs. de anfotericina B. desapareciendo la sintomatología, así como los signos de eritema, abundante secreción serohemática y costras en mucosa del septo y paredes nasales.

Controlada 7 años después, la paciente refiere había permanecido perfectamente asintomática hasta aproximadamente 1 año atrás, cuando comienza a notar, obstrucción nasal principalmente de lado izquierdo, secreción serosa y cefalea frontal molesta. El examen local muestra una cicatriz atrófica, en dorso nasal. Mucosa del septo nasal es de color y aspectos normales. No existe secreción serosa ni costras. Desviación marcada del septo al lado izquierdo con una cresta del lado opuesto, lo cual da lugar a una hipoventilación marcada. Es sometida a intervención: reconstrucción submucosa del septo nasal y extirpación de crestas. Los resultados inmediatos fueron muy buenos y al control efectuado dos meses después respira bien. No hay secreción serosa y no refiere cefalea.

Caso N° 22: C.N.B. de 22 años de edad, sexo M., como fue relatado anteriormente, se trataba de un paciente con una forma severa de la enfermedad, que comprometía mucosa nasal, mucosa naso y orofaríngea, así como mucosa laríngea.

Al concluir la serie de anfotericina B. alcanzando 1.900 mgrs., se comprobó una cicatrización completa de las lesiones que quedaron sustituidas por una serie de bandas de fibrosis; al mismo tiempo se constató que no podía ser visualizada la epiglotis, la cual parecía haberse retraído y pegado a la base de la lengua. La cavidad quedaba reducida a sólo un pequeño orificio del lado izquierdo que permitía el paso de aire de fosas nasales a la faringe. Este paciente deberá ser sometido a intervención consistente en plastia del paladar, dejando tubo de goma en la abertura del mismo, durante un tiempo prudencial a fin de evitar nueva estenosis.

COMENTARIOS

Los casos analizados, así como los de otros pacientes que hemos observado en los últimos años, parecen demostrarnos en forma indudable, que los antimoniales aun cuando sean utilizados en dosis terapéuticas adecuadas e inclusive muy altas, por períodos bastante prolongados (caso N° 13) son completamente ineficaces en el tratamiento de las formas mucosas de leishmaniasis tegumentaria americana.

La leishmaniasis en su forma difusa anérgica se ha mostrado resistente a este antibiótico. Hemos sometido a tratamiento con la droga a 3 pacientes de esta modalidad clínica, a saber: H.E. de 25 años, anteriormente publicado como con aparente curación (5), desarrolló una recaída 14 meses después, caracterizada por aparición de lesiones nodulares en la cara y antebrazos y luego en forma lenta, lesiones semejantes en casi toda la superficie cutánea. Una joven de 18 años de edad, desarrolló un severo brote nodular en el curso de la administración del antibiótico (500-700 mgrs.). El 3er. caso fue el de un adulto de 40 años de edad que cuando había recibido 1 gr. presentó graves manifestaciones febriles acompañadas de malestar general y la aparición de numerosas lesiones cutáneas que ameritaron suspender de inmediato el tratamiento.

Las formas cutáneas de leishmaniasis responden satisfactoriamente, en su gran mayoría, a los antimoniales pentavalentes; sin embargo, hemos tenido casos en los cuales utilizando la dosis acostumbrada de 100 mgrs/Kg-p/día por 12-15 días en dos series, no se modificaron las lesiones, siendo necesaria la utilización de anfotericina B.

Todos los casos de forma mucosa, tratados por nosotros en forma regular, con una dosis total no menor de 1.000 mgrs. de anfotericina B mostraron cicatrización completa de las lesiones y no se observaron recaídas en los sucesivos controles durante los períodos que oscilaron entre dos y siete años.

Es nuestra opinión, que la anfotericina B representa una valiosa ayuda en el tratamiento de los largos y severos padecimientos resistentes a todas las medidas terapéuticas hasta hoy conocidas, como son las formas mucosas de la leishmaniasis tegumentaria americana.

RESUMEN

Se describen los resultados obtenidos en el estudio clínico y parasitológico de 22 pacientes con forma mucosa de la leishmaniasis tegumentaria americana y su tratamiento con anfotericina B.

Los pacientes presentaban manifestaciones de lesiones mucosas de grado diverso, desde el eritema del septo nasal con pequeña exulceración hasta las extensas y severas lesiones que comprometían mucosa nasobucal y faringolaríngea, dando lugar incluso a graves destrucciones de tejidos.

La duración de la enfermedad fue variable, desde pocos meses hasta 32 años y en su mayoría los enfermos habían recibido series de antimoniales a altas dosis, y por largo tiempo, obteniendo mejorías sólo transitorias.

En todos los pacientes se practicó intradermo-reacción de Montenegro, obteniéndose resultado positivo en 20 de los 22 casos.

En la gran mayoría de los enfermos, incluyendo aquellos con intradermo-reacción negativa, se pudo demostrar la presencia del parásito leishmánico en las lesiones, mediante la inoculación del material tomado de la mucosa en hamsters previamente sensibilizados. La anfotericina B. fue administrada, previa suspensión en 500 cc. de solución glucosada al 5 % , por vía intravenosa, en forma lenta y a ritmo interdiario, comenzando con 0,25 mgrs/Kg-p. por vez y luego aumentando progresivamente hasta alcanzar una dosis por vez de 0.500.75 mgrs./Kg-p., que se mantuvo hasta concluir la serie.

En casi todos los casos se observaron síntomas colaterales como escalofríos, fiebre, anorexia, estado nauseoso, dolor en los trayectos venosos utilizados, elevación transitoria y moderada de las concentraciones de urea, y creatinina en sangre, etc., en grado variable, que sólo ameritaron suspensión temporal de la serie medicamentosa en algunos casos. La duración total del tratamiento osciló entre 2 y 4 meses, alcanzándose cicatrización completa de las lesiones con dosis totales variables entre 1.000 y 3.000 mgrs.

En todos los pacientes, excepto uno, se obtuvo completa cicatrización de las lesiones y en los controles sucesivos realizados en su gran mayoría durante períodos entre 2 y 7 años, no hemos observado recaídas.

Durante el período de observación post-tratamiento, en algunos de los pacientes ha sido necesario practicar intervenciones de cirugía plástica, con el fin de corregir estenosis cicatriciales.

La anfotericina B es un antibiótico que con frecuencia da lugar a fenómenos colaterales molestos, en ocasiones muy severos; no obstante, empleado con cuidado y teniendo muy en cuenta toda su potencialidad tóxica, representa un recurso muy valioso en el tratamiento de las lesiones mucosas de la leishmaniasis tegumentaria y se puede decir que es el único medicamento hasta hoy conocido con una comprobada efectividad terapéutica en esas formas de la enfermedad.

SUMMARY

There are described the results obtained in the clinical and parasitological study of 22 patients, suffering the mucosal form of american lesions comprising the nasobuccal and pharyngological mucose, nvolycin B.

The patients showed signs of mucosal lesions of diverse grade, as of the erythema of the nasal septum, up to the extensive and severe lesions comprising the nasobuccal and pharyngololingal mucose, involving even serious loss of tissue.

Duration of the disease was variable, from but a few months up to 32 years, the majority of the patients having hay antomomial series at high doses and over a lengthy period, made but transitorial improvement.

All of the patients were submitted to Montenegro's skin test with positive results in 20 out of the 22.

In the majority of the cases including those with negative skin test, we were able to ascertain the presence of the leishmanic parasite in the lesions, through inoculation of the material taken from the mucose, to previously sensibilized hamsters.

The amphotericin B was administered previous suspensión in 500 cc. of 5 per cent glucose solution. via intravenous slowly and interdaily, commencing with a dose of 0,25 mg/Kg-W. and subsequently increasing progressively up to a dose of 0.50-0.75 mg/Kg-W., with which the therapy was maintained to the conclusion of the series.

In practically all of the cases we observed adverse reactions such as chills, fever, anorexia, nauseous state, vomiting, pain in the venous tracts used, moderate and transitorial increase in the urea and creatinine content in the blood, etc. in a variable grade, merely calling for the temporary suspension of the medicinal series, in some of the cases.

The entire duration of the treatment ranged between 2 and 4 months, obtaining full cicatrization of the lesions with total doses varying between 1,000 and 3,000 mg.

On all of the cases involved, except one, full cicatrization of the lesions took place, and in successive controls made as to the majority, over a period extended between 2 and 7 years, we have not observed relapses.

During the post-treatment observation period it was necessary to submit a few patients to plastic surgery, so as to correct cicatricial stenosis.

Amphotericin B is an antibiotic that may frequently cause unpleasant collateral phenomena, occasionally quite severe, notwithstanding, used carefully and bearing well in mind its toxic potentiality, represents a highly valuable aid in the treatment of the mucosal lesions of american tegumentary leishmaniasis, and it can be said, that it is at this time the only known drug of proved therapeutical effectivity, in the said forms of the disease.

BIBLIOGRAFIA

1. FURTADO, T. A.: Clinical results in the treatment om American Leishmaniasis with oral and intravenous amphotericin. *Antibiotics Annual 1959-1960*, 631637. New York. N.Y.
2. LACAZ, C. da S.; PAIVA, L.; SAMPAIO, S.A.P.; GODOY, J. T. & MION, D.: O tratamento da leishmaniose tegumentar americana com a anfotericina B. (nota previa). *Rev. Paulista Med.* 55:86,1959.
3. SAMPAIO, S.A.P.; GODOY, J. T.; PAIVA, L.; DILLON, N. L. & LACAZ, C. da SILVA.: The treatment of American (mucocutaneous) Leishmaniasis with amphotericin B. *Arch. Derm.* 82:627-35, 1960.
4. MIRANDA, J. L.; LIMA, N. D. S. & DA CUNHA, J. F.: A anfotericina B. na terapéutica da leishmaniose tegumentar americana: *O Hospital*, 59 (6): 1065, 1961.
5. MEDINA, R. y BELFORT, E.: Anfotericina B. en el tratamiento de la leishmaniasis tegumentaria americana. *Derm. Venez.* (1962) Vol. 3. Nº 1-2 - 3-17.