

PONENCIA

**LEISHMANIASIS
TEGUMENTARIA AMERICANA**

Coordinador: Dr. J. Convit
Moderador: Dr. Rafael Medina
Asesor: Dr. Félix Pifano



Mesa directiva de la Ponencia sobre la Leishmaniasis tegumentaria americana. De izquierda a derecha Drs.: F. Pizarro, Walter Lobitz, J. Convit y Rafael Medina.

CLINICA DE LA LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA AMERICANA

DRES. RAFAEL MEDINA,
J. J. HENRIQUEZ ANDUEZA
y J. CONVIT

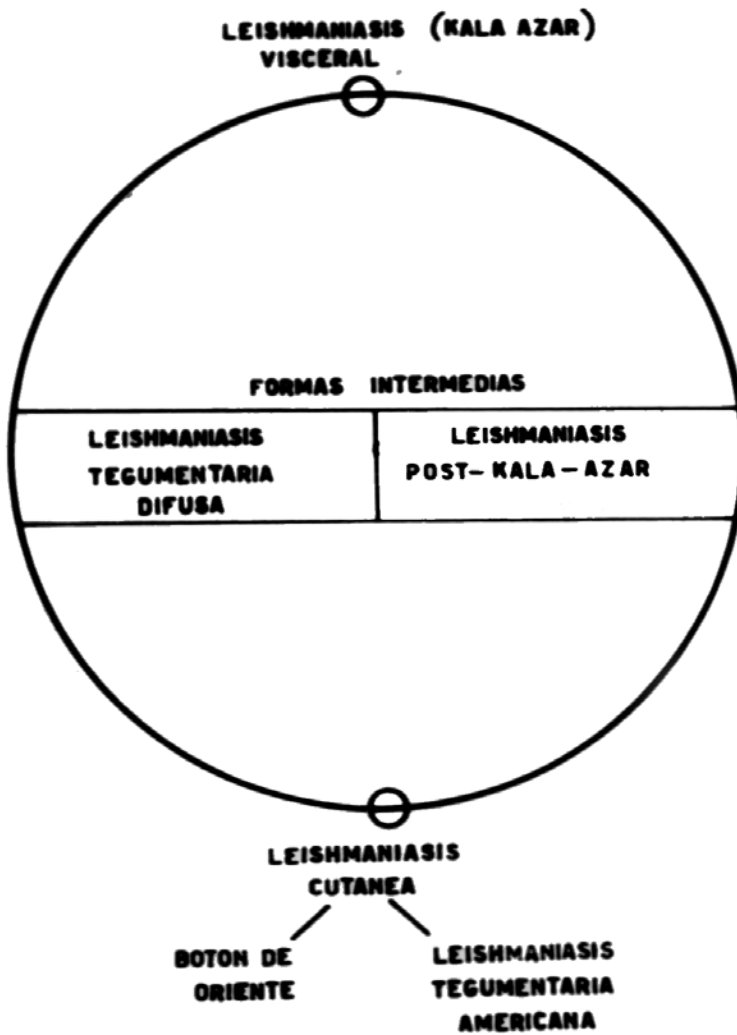
INTRODUCCION

La enfermedad tiene un período de incubación de tres a cinco semanas aproximadamente. Evoluciona de acuerdo a los modelos que podemos esquematizar de la siguiente manera:

1) Lesión inicial de la naturaleza papulosa, la cual después de un tiempo relativamente breve, puede involucionar de manera definitiva; otras veces, la lesión de comienzo una vez desaparecida sigue un período quiescente, que por lo regular es largo y al final del cual reaparece la lesión papulosa y evoluciona hacia la ulceración y cicatrización espontánea o bien se forma una placa de aspecto generalmente verrugoso, que muestra gran tendencia a la cronicidad.

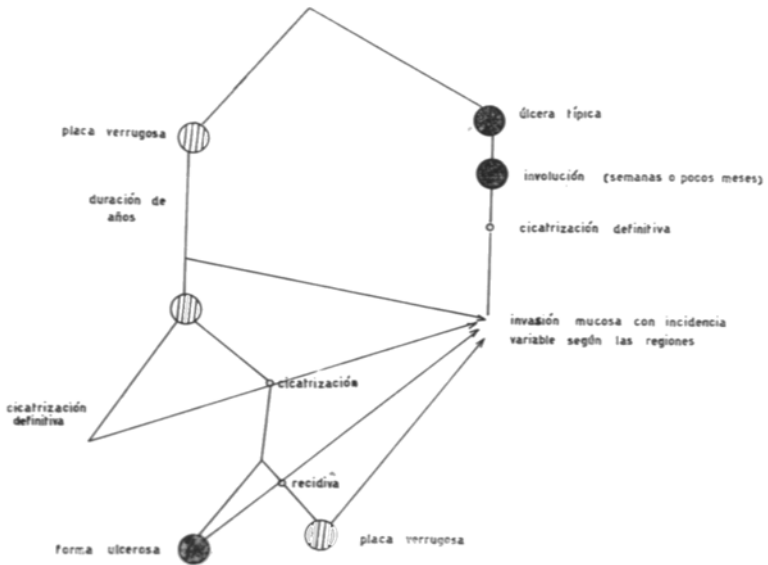
2) La lesión papulosa evoluciona hacia la ulceración, la cual crece, se detiene y cicatriza y el proceso se estabiliza definitivamente o bien aparecen en el futuro recidivas que asientan en la piel o más comúnmente en las mucosas.

Los esquemas que a continuación se exponen, explican, el primero, la ubicación de la leishmaniasis tegumentaria americana y la leishmaniasis tegumentaria difusa, y, el segundo, las modalidades evolutivas de la enfermedad.



Leishmaniasis tegumentaria americana

Esquema evolutivo



CLINICA

La lesión inicial aparece en los sitios cutáneos que habitualmente permanecen descubiertos y por eso es más frecuente encontrarla en dorso de manos, antebrazos, cara, orejas y miembros inferiores, especialmente en la parte inferior de las piernas. En los indígenas de las áreas selváticas, que habitualmente se encuentran desnudos, las lesiones de comienzo pueden verse en cualquier sitio del cuerpo.

El cuadro siguiente muestra la prevalencia y distribución de las lesiones encontradas en 162 enfermos:

Piernas	69
Miembros superiores	34
Tronco	15
Cara	17
Orejas	15
Muslos	4
Regiones glúteas	3
Pies	2
Pene	2
Nuca	1
 TOTAL	 162

En la mayoría de los casos, las lesiones iniciales son poco numerosas y únicas. Esta alteración cutánea de comienzo está representada generalmente por una pápula eritematosa más o menos infiltrada o por un pequeño nódulo. Habitualmente son pruriginosas. Las lesiones crecen más o menos lentamente por extensión periférica y son asiento de variadas modificaciones evolutivas que, en el curso de días o semanas, van a dar origen a los polimorfos aspectos clínicos que caracterizan la enfermedad. Generalmente, las lesiones iniciales no se acompañan de ataque ganglionar apreciable; en algunas oportunidades, sin embargo, es posible observar adenopatías regionales discretas.

Las lesiones papulonodulares llegadas a su período de estado se ulceran en la mayoría de los casos. En algunas ocasiones permanecen sin ulcerarse o se hacen verrugosas. Una vez alcanzada la etapa de ulceración toman el aspecto siguiente, que es considerado como típico: ulceraciones de bordes infiltrados, gruesos (en rodete), eritematosos o violáceos, de fondo granuloso o vegetante y con abundante secreción. (Fotos 1 y 2.1 No es raro observar reacción linfática de finos vasos

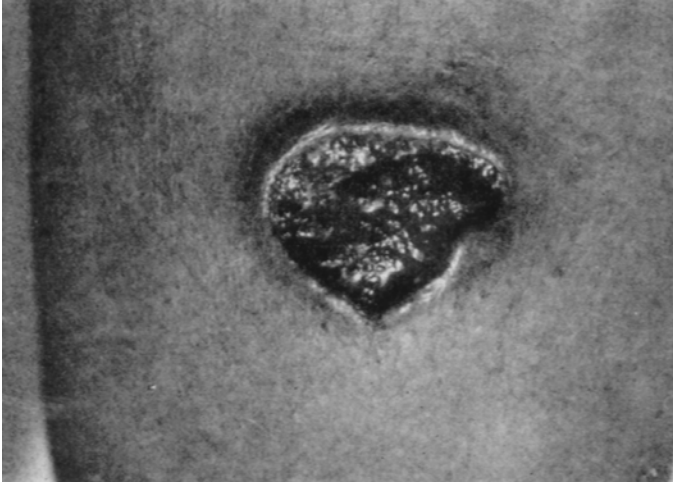


Foto 1. Ulceración leishmánica típica. Fondo granuloso secretante y bordes gruesos muy infiltrados.



Foto 2. Múltiples y amplias ulceraciones leishmánicas.

más o menos inflamados, de corto o largo trayecto en su contorno, pero que excepcionalmente llegan a extenderse a los ganglios regionales. Comúnmente, en las zonas vecinas a los bordes, aparecen pápulas eritematoinfiltradas o pequeños nódulos que con frecuencia se unen con la lesión inicial. Las úlceras leishmánicas son poco o nada dolorosas.

Cuando las lesiones son múltiples y aun cuando ocupen regiones cutáneas distantes, existe una tendencia a adoptar un mismo aspecto clínico. (Foto 3.) En determinadas regiones, las úlceras leishmánicas



Foto 3. Múltiples lesiones con el mismo aspecto clínico.

toman un aspecto diferente a lo anteriormente descrito. En el pabellón auricular las lesiones pueden tener el aspecto de una grieta profunda con reacción edematosa importante en la vecindad, o bien se provoca un esfascelo del borde libre que puede interesar el cartílago, originan-

do la amputación más o menos extensa del mismo (Fotos, 4.5 y 6) En los labios adquiere la forma de una tumoración vegetante, sangrante y con edema de la vecindad. (Foto 7)



Fotos 4 ,5 y 6 Lesiones leishmánicas de las orejas; en la última fotografía se observa pérdida de cierta parte del borde.





Foto 7. Ulceración leishmánica del labio superior.

En la parte inferior de las piernas y después de algunos meses de evolución, toma el aspecto de una úlcera crónica, modificación esta posiblemente provocada por el éstasis circulatorio y la infección secundaria sobreagregada.

LESIONES DE RECIDIVA

La leishmaniasis es una enfermedad que involuciona definitiva y espontáneamente en un porcentaje elevado de casos; en algunos de ellos, número este variable según las regiones, se observan recidivas habitualmente de localización mucosa y mucho menos frecuente de localización cutánea, cuyo aspecto clínico generalmente difiere de la lesión inicial.

En algunos pacientes la localización mucosa evoluciona simultáneamente con la localización cutánea, en este caso se presenta como una verdadera complicación.

RECIDIVAS MUCOSAS

En la gran mayoría de casos se inicia por la mucosa nasal, observándose las primeras alteraciones a nivel del tabique y caracterizada por una infiltración discreta de la mucosa. Este proceso puede evolucionar de dos maneras: 1) La infiltración progresa, se ulcera, destruye el subtabique, lo perfora y se estaciona. (Foto 8.) 2) El proceso se hace progresivo invadiendo toda la mucosa nasal, boca, faringe y laringe, adquiriendo un carácter maligno. (Foto 9.)



Foto 8. Recidiva en la mucosa nasal con destrucción parcial del séptum cartilaginoso.



Foto 9. Invasión leishmánica de le la bóveda palatina

También puede invadir la piel vecina, originándose las deformaciones nasales tradicionalmente conocidas en esta enfermedad.

RECIDIVAS CUTANEAS

Las recidivas cutáneas mucho más raras que las mucosas tienen frecuentemente el aspecto de placas verrugosas o tumorales. (Foto 10).



Foto 10. Placas cutáneas recidivantes.

LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA DIFUSA

Comienza con una lesión única generalmente populosa, nódular o una placa y posteriormente aparecen lesiones en la vecindad, que pueden desarrollarse separadamente de la lesión inicial o llegar a fusionarse con ésta. Este estado es seguido por la aparición de lesiones a distancia; algunas al principio aumentan gradualmente de tamaño y número, llegando finalmente a invadir grandes áreas cutáneas, a excepción del cuero cabelludo, las regiones axilares e inguinofemorales. (Foto 11.)



Foto 11. Leishmaniasis tegumentaria difusa.

Las lesiones localizadas en la piel que cubre prominencias óseas rara vez se ulceran y cuando esto ocurre es provocado por causas secundarias como traumatismos, procesos infecciosos, etc.

En la fase de latencia es frecuente palpar adenopatías a nivel de la región inguinocrural, en las cuales se comprueban parásitos leishmánicos en el material obtenido por punción. Solamente en una oportunidad observamos el ataque ganglionar generalizado en el curso de las manifestaciones reaccionales. Jamás se ha observado la invasión visceral. En esta modalidad de leishmaniasis tegumentaria es conve-

niente destacar los siguientes puntos: a) Gran riqueza parasitaria; b) Anergia a la R. de Montenegro; y c) La no ocurrencia de la involución espontánea.

En relación con el ataque de la mucosa nasal, ésta puede ser invadida en forma discreta. En casos muy avanzados, de larga duración, puede verse una gruesa infiltración y ulceración del tabique, pero éste no llega a perforarse. En un caso muy avanzado, en sus etapas finales, observamos la infiltración de la laringe con trastornos marcados de la fonación.

La enfermedad tiene una evolución crónica, presentando en el curso de ella la aparición de nuevos elementos con aumento de tamaño e infiltración de los existentes. Hemos podido ver la regresión espontánea de lesiones localizadas en el dorso y en los muslos, sin dejar cicatrices.

En el curso de la enfermedad no hay ataque al estado general ni aun durante los brotes reaccionales.

HISTOPATOLOGIA DE LA LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA AMERICANA

DRES. J. CONVIT

G. RODRIGUEZ G.

J. J. HENRIQUEZ A.

RAFAEL MEDINA

Prácticamente, la bibliografía consultada trata el tema de una manera uniforme: descripciones diversas de la morfología microscópica del granuloma leishmánico, clasificaciones de cuadros histológicos de acuerdo con los infiltrados celulares según sus combinaciones o predominancia de alguno de ellos, esquemas más o menos rígidos entre las características histológicas, la abundancia de parásitos y el tiempo de evolución de las lesiones.

La idea que generó nuestro trabajo se basó en la experiencia adquirida durante largos años en estudiar casos de leishmaniasis comparando la clínica de la enfermedad, tiempo de evolución, las condiciones inmunológicas representadas por la prueba de Montenegro (leishmanina), y la existencia o no de parásitos.

Concedimos particular importancia a las relaciones que podrían existir entre el estado inmunológico del paciente y las estructuras histológicas de sus lesiones; enfocando el estudio de este último aspecto en una forma dinámica. Las modalidades del granuloma leishmánico en sus diferentes etapas evolutivas serían relacionadas estructuralmente con la respuesta cuantitativa del enfermo a la reacción de Montenegro, para así estudiar en esa forma la posible relación entre etapas de la enfermedad donde la leishmanina es negativa o débilmente positiva, escogiendo un límite arbitrario para este último tipo de respuesta en los alrededores de los 12 a 14 mm, con los cuadros estructurales observados en lesiones de enfermos que presenten reac-

ciones a la leishmanina positivas de intensidad mediana, esto es, por encima de los 15 mm; y con aquellos que presenten un grado intenso de reacción al antígeno leishmánico, es decir, reacción hiperérgica; formación flictenular y alrededor de los 20 a 25 mm. El aspecto histológico de la leishmaniasis tegumentaria difusa lo enfocamos en grupo aparte, pues aún su clasificación definitiva se halla pendiente de una ubicación precisa.

Como el aspecto inmunológico del enfermo es de particular importancia en nuestro estudio, deseamos enfatizar lo siguiente:

Inmunológicamente hablando, la leishmaniasis tegumentaria americana y la denominada difusa, están colocadas en polos opuestos. La primera es la traducción de la respuesta de un huésped ante la agresión de una determinada cepa de leishmania, la cual se caracteriza clínicamente por lesiones limitadas que puede involucionar espontáneamente o no: fenómeno este debido a las reacciones inmunológicas del huésped.

En esta forma de leishmaniasis se observa una amplia y variada gama de respuestas a la leishmanina que van desde la negatividad hasta las reacciones muy intensas. Pero es un hecho fundamental que para las primeras existe un potencial indudable de transformación hacia la positividad. La forma difusa presenta una energía inmodificable, ya por la cepa del parásito, como piensan algunos autores, o por fallas inmunológicas en el huésped, como opinan otros.

MATERIAL Y METODO

Aunque se tomó muy en cuenta para el estudio las características clínicas de las lesiones, tiempo de evolución, hallazgo o no de parásitos y las respuestas a la prueba de Montenegro, nos referiremos básicamente, como se expuso anteriormente, a la observación de la relación que pudiera existir entre la histopatología y la respuesta al antígeno leishmánico.

En este sentido clasificamos, como dijimos, a nuestros enfermos de acuerdo a su respuesta al antígeno leishmánico en dos grandes grupos: Grupo uno, cuyas respuestas oscilaron entre 0 y 14 mm. Grupo dos, aquellos que presentaron reacciones de tamaños entre los 15 a 20 mm y, además, aquellos con reacción flictenular, como un indicio de una hiperergia acentuada.

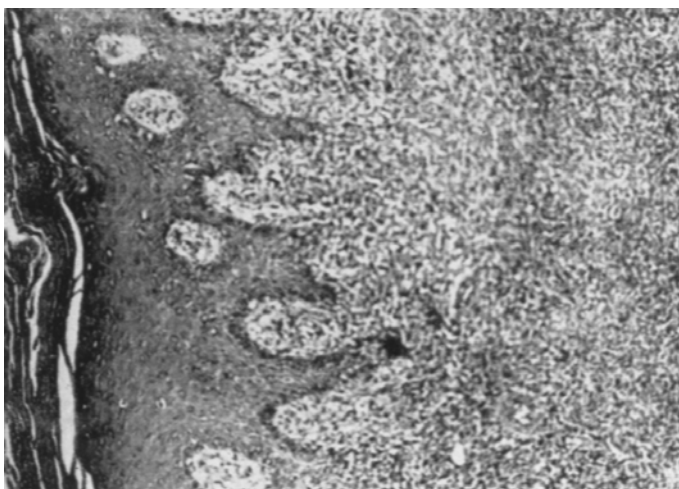


Foto N° 1. Granuloma leishmánico en lesión reciente no ulcerada

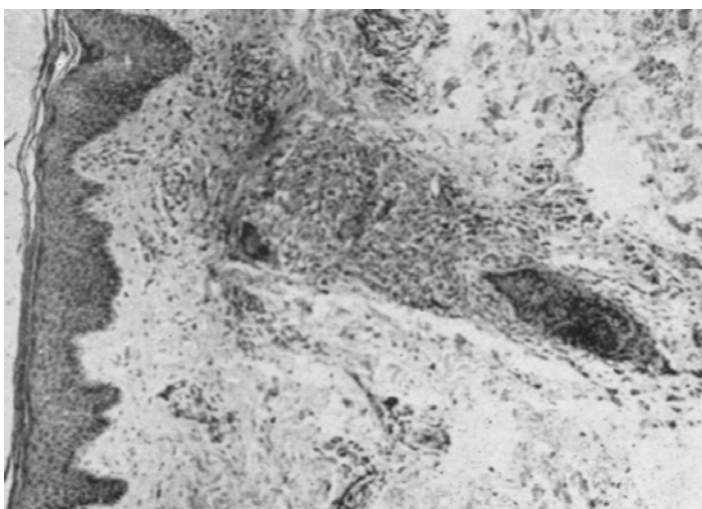


Foto N° 2. Nódulo tuberculoide a distancia del borde de una úlcera leishmánica

El material analizado fue de 40 casos; de los cuales 36 corresponden a la leishmaniasis tegumentaria americana, y cuatro a la forma difusa. Refiriéndonos a la Leishmaniasis americana, 24 casos tenían reacción de Montenegro que oscilaba entre los 0 y 14 mm; 12 casos presentaron reacciones por encima de 15 mm, y entre estos tres considerados como hiperérgicos

METODO

El estudio histológico se hizo siguiendo el método ciego, esto es, se estudiaron las características histológicas del granuloma en cada caso y posteriormente se correlacionó con la prueba de Montenegro. Se utilizó el método de inclusión de parafina y tinción con hematoxilina y eosina; en algunos casos seleccionados se hizo colaboración de Feulgen.

RESULTADOS

Antes de analizar los grupos de pacientes a que hemos hecho referencia, deseamos insistir en hechos de observación que nos parecen de cierta importancia para interpretar los aspectos estructurales del granuloma leishmánico.

Consideramos que en el estudio histopatológico de la leishmaniasis debemos tener presente dos hechos que con frecuencia se entremezclan en una misma lesión; estos hechos son los siguientes:

Existe la reacción granulomatosa crónica primaria o primitiva a la invasión del agente causal en los tejidos dérmicos del paciente, al cual denominamos granuloma leishmánico primitivo. Existe, además, un proceso granulomatoso secundario, consecuencia de las modificaciones que sufre la lesión leishmánica en el curso de su evolución (ulceración, infección secundaria, traumatismo, tratamientos tópicos mal conducidos, etc.).

Estos dos procesos se intrincan en el caso típico de la úlcera leishmánica en cualquier etapa de su evolución, dificultando la visualización del granuloma primitivo; esta situación llega a un grado extremo tal, que la estructura de la úlcera leishmánica, cuando se localiza en los miembros inferiores, puede simular la estructura de una úlcera crónica inespecífica de dicha región; perdiéndose casi en su totalidad los aspectos del granuloma primitivo.

La constitución de las lesiones secundarias es la siguiente: a nivel del epitelio, a medida que la lesión evoluciona, se desarrolla una hi-

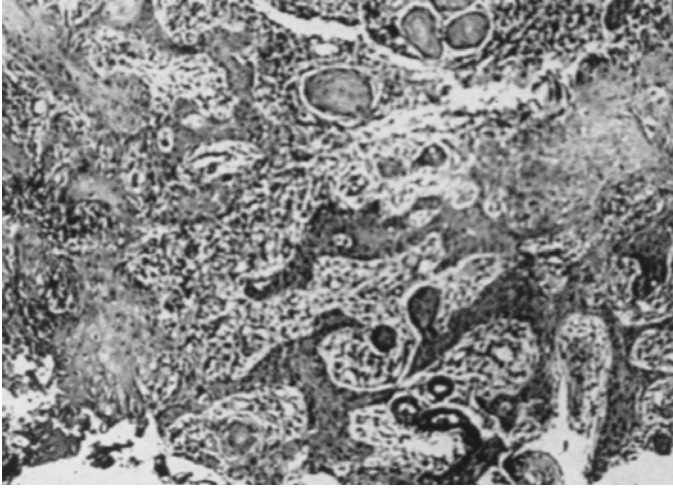


Foto 3. Granuloma secundario con gran hiperplasia epitelial en úlcera leishmánica

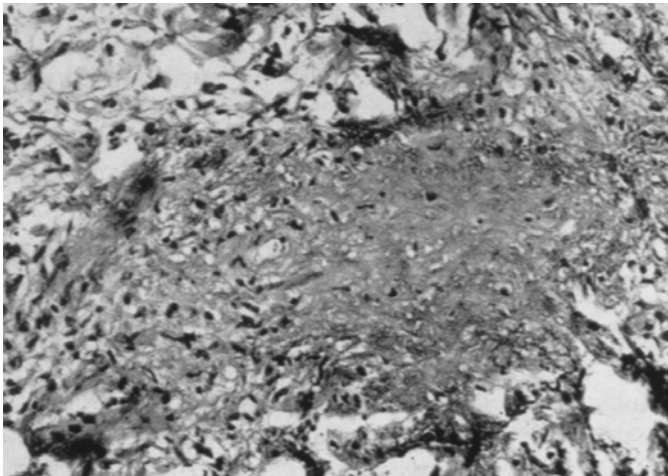


Foto 4. Lesión de necrosis fibrinoide en lesión leishmánica de aspecto nódulo verrugoso.

perplasia que llega a ser pseudotumoral, ya que en ocasiones simula muy de cerca un epiteloma espinocelular bien diferenciado. A nivel del dermo se organiza un tejido de granulación, expresión de una tendencia a la reparación, cuyo aspecto es variable según las lesiones. En algunos es francamente edematoso, surcado por vasos muy dilatados; en otros es compacto con una gran riqueza vascular. A esto se asocia a veces infiltración purulenta que llega a la formación de verdaderos abscesos con aparición de áreas necróticas muy evidentes hacia los bordes de la ulceración. La presencia de infiltración linfo-plasmocitaria es de grado variable.

Con respecto al granuloma leishmánico primitivo, lo analizaremos en relación con los grupos de pacientes previamente clasificados, haciendo abstracción de los fenómenos secundarios arriba mencionados.

Hacemos notar que dicho aspecto (granuloma leishmánico primitivo), se estudia en toda su pureza en una lesión no ulcerada. Este granuloma en el primer grupo (0 a 14 mm), está constituido frecuentemente en líneas generales, por una proliferación macrofágica que se distribuye en grupos; presentan citoplasmas ligeramente acidófilos, vacuolización variable y límites de difícil visualización con respecto a sus vecinos. Es este conjunto el que sugiere el diagnóstico de la leishmaniasis tegumentaria americana en su etapa inicial, hecho que también se observa en el Botón de Oriente.

Otra forma del granuloma leishmánico primitivo, ya en etapas más desarrolladas del proceso y posiblemente con alergización incipiente es la que sigue: proliferación macrofágica de una más neta individualización celular, repartidos irregularmente en forma perivascular y perianexial junto con infiltración linfoplasmocitaria variable e irregular, tendencia a la formación de pequeños focos epiteloides y reacción gigantocelular de grado variable.

En el segundo grupo, es decir, aquel con reacciones a la leishmanina de 15 mm y más, es frecuente observar la formación de estructuras tuberculoides en forma de nódulos aislados, perivasculares, perianexiales, o grandes masas celulares donde se mezclan en forma irregular células epiteloides, células gigantes y una infiltración linfocitoplasmocitaria e histiocitaria importantes. Debido a que, frecuentemente, estas lesiones tienen cierto tiempo de evolución y por tratarse de un porcentaje elevado de úlceras leishmánicas, se puede observar la deformación de las estructuras tuberculoides por el granuloma secundario; esto es evidente a nivel de un corte del borde de una

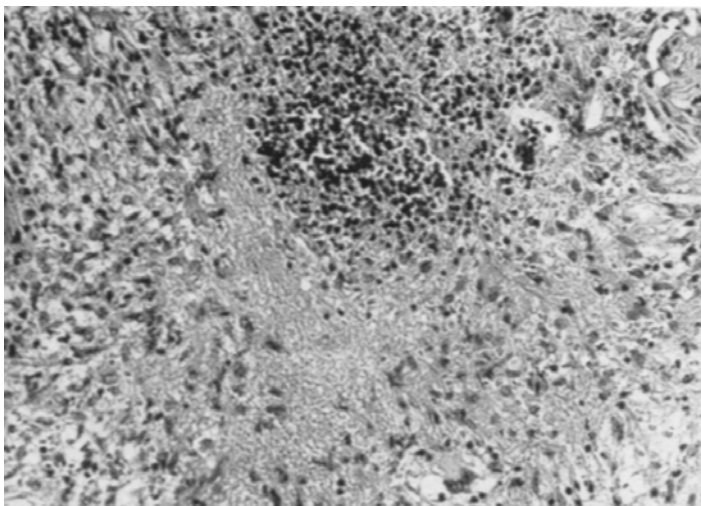


Foto N° 5. Necrosis fibrinoide con infiltración linfocitaria en lesión leishmánica de aspecto nódular

úlceras de este tipo, donde se puede observar que hacia los bordes de la ulceración se entremezclan ambos procesos, en tanto, a medida que el granuloma se aleja de éste, los nódulos tuberculoideos se aprecian más nítidos.

Las lesiones hiperérgicas, es decir las que presentan reacción a la leishmanina por encima de 20 mm y formación flictenular, tienen alguna peculiaridad histopatológica digna de mención; a los conglomerados epitelioides e histiocitarios se agregan, frecuentemente, extensas áreas de necrosis fibrinoide, hecho este que no hemos observado en los otros grupos estudiados.

Leishmaniasis tegumentaria difusa. En esta forma de leishmaniasis el cuadro histológico es uniforme y estable; estando constituido por un granuloma macrofágico con gran formación vacuolar y una extraordinaria abundancia de parásitos.

CONCLUSIONES

Hemos estudiado la estructura del granuloma leishmánico en relación a los resultados cuantitativos a la prueba de Montenegro, divi-

diendo a nuestros enfermos en dos grupos: de 0 a 14 mm y de 15 y más mm; estudiando, además, la respuesta histológica en los hiperergicos.

Se introduce el concepto de dos tipos de respuestas estructurales en las lesiones: la primitiva como la consecuencia de la invasión del parásito y la reacción celular subsiguiente; y la secundaria como consecuencia a otros factores no específicos (ulceración, infección secundaria, traumatismo, etc.).

En nuestro material proveniente de paciente con reaccion de Montenegro entre 0 y 14 mm, la estructura predominante es una proliferación macrofágica. En el segundo grupo de enfermos, con reacción al antígeno leishmancio por encima de 15 mm, empezamos a observar estructuras tuberculoideas más o menos desarrolladas. En los hiperérgicos con reacción de Montenegro flictenular hemos observado extensas zonas de necrosis fibrinoide unidas al granuloma tuberculoide.

ASPECTOS DE LA RESPUESTA INMUNOLOGICA EN LA LEISHMANIASIS

MARIAN ULRICH, Ph. D.

MARIA EUGENIA DE PINARDI

Dr. JACINTO CONVIT

Los aspectos inmanológicos de la infección por leishmaniasis tienen importancia no solamente desde el punto de vista de conocimientos básicos, sino también con respecto a dos aspectos prácticos de mucha importancia: 1) El desarrollo de un método eficaz de vacunación, y 2) La posible utilización de pruebas cutáneas y/o serológicas en el diagnóstico de la infección. Estos dos problemas han sido poco estudiados en lo que se refiere a la leishmaniasis tegumentaria americana, pero se pueden extraer ciertas conclusiones de cierto número de investigaciones sobre esta enfermedad y otras de enfermedades más estudiadas tales como el kala-azar y la infección por *Leishmania trópica*.

Hay poca información con respecto a la inmunidad natural contra la leishmaniasis cutánea. La incidencia en proporciones casi epidémicas en algunas localidades sugiere que tal inmunidad, si existe, es probablemente mínima. Los factores ocupacionales ocupan un papel importante en la incidencia de la infección, que es más alta en personas expuestas a la picadura de *Phlebotomus* en zonas rurales. No hay evidencia que indique una susceptibilidad mayor en relación a raza, sexo o edad.

Después de una infección con leishmaniasis cutánea se adquiere una inmunidad prolongada, posiblemente para toda la vida. Esta inmunidad se manifiesta aún antes de la cicatrización de la lesión primaria, lo cual es evidenciado por el hecho de que difícilmente se produce una reinfección de la persona afectada y cuando llega a aparecer una lesión secundaria, ésta evoluciona rápidamente.

La inmunidad contra la reinfección va acompañada de la positividad de la prueba cutánea de Montenegro (prueba de leishmanina). El estado de inmunidad de personas que sufren la forma difusa de leishmaniasis, quienes son relativamente anérgicas a la prueba de leishmanina, no ha sido evaluado. Es evidente que esta forma de la enfermedad no progresa hacia una curación espontánea, como es generalmente el caso en personas con leishmaniasis cutánea; pero su susceptibilidad a la reinfección con otras cepas de leishmaniasis no es conocida.

La inmunidad prolongada que se obtiene después de una leishmaniasis tegumentaria americana parece ser del tipo "estéril" y no depende de la persistencia de los parásitos en el organismo. Es indudable que durante el curso de la infección primaria existe un estado de "premunición", en el cual la presencia de los parásitos inhibe una reinfección.

Parece ser que la reacción de Montenegro, descrita en 1926, refleja una hipersensibilidad tardía de tipo tuberculínico, caracterizada por infiltración celular, que llega a un tamaño máximo en 24-48 horas. Esta reacción se provoca por medio de la inyección intradérmica de una suspensión de leptomonas de cultivo, lavadas y fenolizadas. Es común observar reacciones cruzadas con leishmaninas preparadas de diferentes especies de *Leishmania*; otros antígenos similares, preparados con cultivos de *Trypanosoma cruzi*, también producen estas reacciones tardías en enfermos de leishmaniasis (Depieds *et al.*, 1959).

La leishmaniasis difusa se caracteriza por una anergia relativa a la prueba de leishmanina. No ha sido aclarado aún si esta anergia es un defecto inmunológico del huésped o si significa que el parásito pertenece a una especie diferente, como parecen indicar ciertas observaciones clínicas, diferencias en infectividad para animales de laboratorio, diferencias para su cultivo *in vitro*, etc. (Medina y Romero, 1962). Quizás este punto se pudiera esclarecer preparando una leishmanina con leptomonas de cultivo del tipo *L. brasiliensis pifanoi* y probándola en enfermos con leishmaniasis tegumentaria americana y en enfermos con leishmaniasis tegumentaria difusa. Las pruebas de inmunofluorescencia indirecta podrían quizá también ayudar a obtener mayor información sobre este aspecto.

La naturaleza inmunológica básica de la reacción de Montenegro nunca ha sido aclarada. En 1945, Dostrowsky y Sagher informaron haber logrado transferir en forma pasiva esta reacción a personas normales, por medio de la inyección de suero de enfermos, según el método

de con el concepto corriente en inmunología de que las reacciones tardías no dependen de factores séricos (inmunoglobulinas) sino de la presencia y actividad de células sensibilizadas de la serie linfóide. Adler y Nelken (1965) usaron transfusiones de sangre entera y de preparaciones de leucocitos en un intento de transferir la reacción a personas normales, sin éxito. En experimentos que se están realizando actualmente en el Laboratorio de Bacteriología de la División de Dermatología Sanitaria, se ha intentado la transferencia pasiva a acures normales de la reacción contra la leishmanina, inducida en acures sensibilizados con leishmanina mezclada con adyuvante de Freund completo. Estos intentos se han hecho por medio de la inyección de suero, de células linfoides y de una combinación de ambos elementos, con resultados dudosos. Cuando se usó el suero solamente o una combinación de suero y células del bazo y ganglios linfáticos, las reacciones obtenidas fueron del mismo tamaño que las de los animales control. En los ocho casos en los cuales se usó nada más que células del bazo y ganglios linfáticos, las reacciones fueron más o menos 4 mm mayores que las de los animales controles (Tabla 1). Es posible que algunas de las dificultades que ofrece esta prueba se deban a la naturaleza del antígeno mismo, por ser muy débil o muy susceptible a la fagocitosis. Indudablemente, hay varios factores que diferencian a la reacción contra la leishmanina de la reacción clásica de hipersensibilidad tardía de tipo tuberculínico.

En el Hospital Vargas se han hecho algunas pruebas de tipo Prausnitz-Küstner, usando sueros de 10 enfermos con reacciones positivas contra la leishmanina. En personas normales, estos sueros cian reacciones del mismo tamaño que la reacción control, en la cual se ha inyectado leishmanina sola.

Estos problemas relacionados con la naturaleza misma de la reacción contra la leishmanina no influyen en el hecho de que ésta es un índice útil de infección por leishmanias, previa o actual y que indica, además, la presencia de inmunidad contra una reinfección, por lo menos con una cepa homóloga del parásito. Sin embargo, la positividad de la reacción de Montenegro no es un índice absoluto de inmunidad. Después de la inyección de parásitos de *L. tropica* muertos o avirulentos, la reacción se positiviza, pero este tipo de vacunación no imparte inmunidad contra cepas virulentas (Demina, 1967). También hay evidencia de que la reacción puede positivizarse, en individuos normales, por medio de inyecciones repetidas de leishmanina, pero no hay indicaciones que esta positivación impartiera inmunidad. Por lo tanto, la positivación de la reacción de Montenegro no puede usarse como cri-

terio absoluto para evaluar la eficacia de métodos de vacunación contra la leishmaniasis. No obstante, en el caso de infecciones naturales, sirve como índice de inmunidad contra reinfecciones.

Las datos que existen con respecto a la vacunación contra *L. brasiliensis* son escasos. En Venezuela, el doctor Félix Pifano está ensayando una cepa atenuada, con resultados todavía no completamente evaluados. Los resultados obtenidos con otras especies de *Leishmania* demuestran los problemas que se han presentado. Manson-Bahr (1962) informó haber logrado, bajo condiciones de laboratorio, producir inmunidad contra la reinfección por *L. donovani*, inmunizando individuos sanos con una cepa de *Leishmania* aislada de ardillas, no virulenta para seres humanos. Sin embargo, cuando se usó esta vacuna en trabajos en terreno, en un área endémica para kala-azar, los resultados fueron muy poco satisfactorios (Heyneman, 1967). En Rusia, los experimentos con *L. tropica* han dado los siguientes resultados: 1) Los cultivos muertos o cultivos de *L. enrietti* no son efectivos para prevenir la infección. 2) Las cepas no virulentas de *L. tropica*, aunque producen sensibilidad cutánea, tampoco son efectivas. 3) Las cepas poco virulentas producen una inmunidad débil, que no es suficiente protección contra cepas intensamente virulentas. 4) Las cepas intensamente virulentas producen una inmunidad fuerte, y son usadas ampliamente en ese país (Demina, 1967).

Es indudable la necesidad de encontrar un método efectivo de vacunación contra *L. brasiliensis*, ya que en esta enfermedad el compromiso de las superficies mucosas puede llevar a graves desfiguraciones. Los cultivos avirulentos solamente se pueden evaluar por medio de extensas pruebas en terreno. Parecería ser de importancia también el probar cepas virulentas de *L. mexicana*, ya que algunos experimentos hechos con monos indican que la infección con *L. mexicana* confiere inmunidad contra infecciones posteriores por *L. brasiliensis* (Lainson and Bray, 1966). La primera tiene la ventaja que produce lesiones relativamente pequeñas, no metastásicas, que curan rápidamente y que producen una inmunidad prolongada, sin el peligro de compromiso de las membranas mucosas.

Las técnicas serológicas se usan ampliamente para el diagnóstico de kala-azar, pero en la leishmaniasis tegumentaria ha sido muy difícil demostrar la presencia de anticuerpos circulantes por métodos convencionales, tales como aglutinación, precipitación o fijación de complemento.

Posiblemente, el método que puede dar mejores resultados para

estos fines sea el de la inmunofluorescencia indirecta. Bray y Lainson (1965) demostraron por medio de esta técnica la presencia de anticuerpos en el suero humano contra una amplia variedad de especies de leptomonas leishmánicas y, en menor grado, contra cuerpos L-D. La absorción con cualquiera de las cepas de *Leishmania* eliminaba no sólo los anticuerpos homólogos, sino que también toda actividad contra cepas heterólogas, lo que indicaba que existía un antígeno de grupo, compartido por lo menos por cinco especies de *Leishmania*, que era de importancia primordial en esta reacción. Sin embargo, cuando estos autores trataron de aplicar esta técnica para la identificación de muestras (le sueros obtenidos de personas enfermas y normales, los resultados fueron muy decepcionantes, ya que el número de pruebas positivas fue casi tan alto para los grupos controles como para las personas enfermas.

En el laboratorio de la División de Dermatología Sanitaria se estudiaron 35 sueros de enfermos de leishmaniasis por medio de este método, obteniéndose una incidencia de alrededor de 80 por ciento de pruebas positivas, usando como antígeno un cultivo lavado de *L. brasiliensis*. Esta positividad no estaba absolutamente relacionada con el tamaño o positividad de la reacción de leishmanina de estos individuos (Tabla 2). Varios sueros de pacientes con leishmaniasis tegumentaria difusa dieron reacciones intensas, a pesar del estado relativamente enérgico de estos individuos. Trabajos más recientes han demostrado que se obtiene una fluorescencia intensa con el método indirecto, usando como antígeno cuerpos L-D obtenidos de lesiones de hámsters infectados con *L. brasiliensis*, *L. pifanoi* o *L. donovani*. Las cepas de *L. difusa* mantenidas en hámsters parecen reaccionar en la misma forma que las cepas mucocutáneas, en términos de capacidad antigénica, para esta prueba. Los antígenos preparados con los cuerpos L-D reaccionan tanto con los sueros de las infecciones de tipo mucocutáneo como con los sueros de los casos difusos anérgicos. Asimismo, tal como en el caso de los antígenos preparados con leptomonas de cultivo, pueden dar resultados negativos con sueros de pacientes que tienen reacciones de leishmanina positivas. En la tabla 3 aparecen estos resultados. Actualmente, los estudios por medio de fluorescencia indirecta se han ampliado con el fin de investigar la reactividad ante *L. donovani*, *L. tropica* y *L. brasiliensis*, como asimismo con varias cepas de *L. brasiliensis* y *L. pifanoi*. Será necesario analizar un número grande de sueros normales y sueros provenientes de otros tipos de enfermedades infecciosas antes de poder establecer la utilidad de esta técnica como prueba diagnóstica.

Algunos autores han informado haber obtenido reacciones de precipitación positivas con sueros de leishmaniasis (Bray y Lainson, 1966; Schneider and Hertig, 1966). Nuestros ensayos preliminares con este método, usando la técnica de Ouchterlony de doble difusión en agar, no han tenido éxito. Los antígenos que hemos preparado con cultivos filtrados y con leptomonas lisadas y filtradas dan reacciones de precipitación no sólo contra sueros de enfermos con leishmaniasis, sino que también contra sueros normales. Es posible que una mayor purificación del antígeno pueda eliminar estas reacciones no específicas.

Los animales hiperinmunizados, tales como el conejo, desarrollan buenos títulos de anticuerpos contra leishmanias. Este método, combinado con una absorción cruzada parcial, ha sido usado extensamente por Adler y cols. (1963, 1966) como un medio para establecer diferencias antigénicas entre numerosas cepas de *Leishmania*, confirmando parcialmente su condición de especies diferentes. Este anticuerpo de los conejos no es ni lítico ni letal, sino que se evidencia por estimulación de la aparición de formas de cultivo atípicas, grandes masas amorfas, etc. Esta técnica no se ha aplicado hasta ahora en forma amplia a las cepas de leishmaniasis tegumentaria americana, pero Adler ha demostrado una diferencia antigénica entre la *L. mexicana* y *L. brasiliensis* y una aparente igualdad antigénica entre *L. brasiliensis* y *L. pifanoi*.

Adler (1940), Taub (1956) y Lainson y Strangways-Dixon (1965) han informado sobre la presencia de un factor en el suero humano normal que es lítico para las formas leptomonas de *L. infantum*, *L. tropica*, *L. donovani* y *L. mexicana*. Hemos examinado el suero de una cantidad de animales de laboratorio en busca de este factor, usando las siguientes especies: *L. enrietti*, *L. brasiliensis*, *L. pifanoi*, *L. tropica* y *L. donovani*. Hemos evaluado la inmovilización y posterior redondeamiento de los parásitos, en vez de lisis completa. El factor de inmovilización se encuentra en sueros humanos, de conejo, de acures y de ratas; en el suero de gerbiles y de ratones no se encuentra o está en forma tan débil que no se puede detectar, en el hámster es variable, puede o no estar presente (Tabla 4). Este factor se inactiva al calentar el suero a 56°C durante 30 minutos, pero esto no sucede al calentarlo a temperaturas inferiores durante ese mismo tiempo. El suero inactivado, aunque no produce inmovilización, a menudo retiene una actividad aglutinante fuerte. El efecto se observa a los 5 minutos o antes, después de añadir un 15 por ciento de suero a los cultivos de leptomonas. Este factor tiene algunas de las características de un sistema de anticuerpos que requiere complemento. Es obvio que este factor no defiende contra la infección por leptomonas, ya que se

encuentra en el suero de animales, tal como el hámster, que se infectan con gran facilidad, pero puede explicar parcialmente el hecho de que, generalmente, se necesiten cantidades relativamente grandes de leptomonas para establecer infecciones en el laboratorio. El hecho de que esté presente en cantidades pequeñas, o ausente, en el suero de roedores pequeños tales como ratones y gerbiles puede tener importancia para determinar el posible papel de estos animales como reservorios naturales de la enfermedad.

El énfasis que se ha dado a los estudios experimentales en este resumen de los aspectos: inmunológicos de la leishmaniasis tegumentaria americana refleja el hecho de que hay pocos datos relacionados con estudios de la infección humana, especialmente en las formas de la enfermedad que se encuentran en Latinoamérica.

La reacción de leishmanina ha sido de gran utilidad en estudios epidemiológicos y en el diagnóstico de las formas que tienen relativamente pocos cuerpos L-D. Las reacciones serológicas, por lo menos hasta el momento, han sido de escasa utilidad en el estudio de la leishmaniasis cutánea humana.

TABLA I

TRANSFERENCIA PASIVA DE LA SENSIBILIDAD A LEISHMANINA EN ACURES

Material transferido	Reacciones cutáneas (mm)	
	24horas	48 horas
Bazo y ganglios linfáticos	1. 10x1/8	6x1/8
	2. 9x1/4	9x1/4
	3. 9x1/8	7x1/8
	4. 9x1/8	10x1/8
	5. 9x1/8	-
	6. 8x1/8	9x1/8
	7. 8x1/8	7x1/8
	8. 7x1/8	-
	TM 8.6x1/8	8x1/8
Lavado peritoneal	1. 7x1/8	5x1/8
	2. 7x1/8	-
	3. 5x1/4	-
Bazo, ganglios linfáticos y suero	6x1/8	5x1/8
Bazo, ganglios linfáticos y sangre	4x1/8	4x1/8
Bazo	5x1/4	-
Ganglios linfáticos	5x1/4	-
Suero	3x1/8	0
Controles	1. 5x1/8	5x1/8
	2. 5x1/8	5x1/8
	3. 5x1/8	-
	4. 4x1/8	3x1/8
	5. 3x1/8	-
	TM 4.4x1/8	4.3x1/8

TABLA II

INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA DE LEPTOMONAS DE L. BRASILIENSIS

CON SUEROS DE ENFERMOS DE LEISHMANIASIS CUTANEA.

Paciente	Tamaño de la reacción con leishmanina (mm)	Resultado de la prueba de inmunofluorescencia	
		Dilución del suero	
		1/25	1/10
SM	20	+	
AM	15	+	
MS	15	+	
JMR	10	+	
CFE	9	+	
JJT	8	+	
UA	8	+	
JC	7	+	
RR	7	+	
(19) HCM	6	+	
JAP	6	+	
GMG	6	+	
MGU	++	+	
JBR	NH ^a	+	
JAC	NH	+	
MGA	NH	+	
SG	NH	+	
AS difusa	Neg.	+	
AO difusa	Neg.	+	
LJG	12	+	+
(3) JB	NH	±	±
PA	6	+	+
TG	12	-	+
RP	10	-	+
CZ	10	-	+
(6) SL	10	-	±
LAPT	7	-	+
FG	NH	-	+
JS	12	-	-
JR	12	-	-
(7) JRT	7	-	-
OG	7	-	-
JD	NH	-	-
LHS	NH	-	-
JRH	Neg.	-	-

^aNH - No hecho

TABLA III

INMUNOFLURECENCIA INDIRECTA DE LA FORMA LEISHMANICA CON SUSTOS DE ENFFERMOS
CON DIFERENTES FORMAS DE IEISHMANIASIS

Nombre	Tamaño de la reacción de leishmanina	Resultado según las diferentes diluciones de suero empleadas				
		1:5	1:10	1:25	1:50	1:100
VR	35 mm	+1/2	+1/2	+	+	-
So	25 mm	++1/2	++	++	++	+
MC	25 mm	++	+++	+++	++	++
SM	20 mm	+	+			
FG	18 mm	-				
JB	16 mm	++1/2	++1/2	++1/2	+1/2	+1/2
JM	15 m	±				
AE	15 mm	++	++	++		±
AM	14 mm	++1/2	++1/2	++1/2	+	+
M.TA	14 mm	-				
CF	13 mm	+	+	+	+	±
TG	12 mm	-				
FS	12 mm	+1/2		+1/2	±	+
AH	12 mm	+	+	±	±	±
OS	12 mm	+	+	+	-	-
LH	12 mm	-				
EB	10 mm	+i	+	+	+	+
JEC	10 mm	++	++	++	+	+
MA	10 mm	+4	+4	++	+	±
CZ	10 mm	+	+	±	±	±
RB(B.O.)	10 mm	-				
TQ	8 mm	++	++	+	±	-
J C	7 mm	+				
H-2308 (K-A)		-				
H-2316 (K-A)		++	+2	+1/2	+1/2	++1/2
H-2338 (K-A)		++ 1/2	+	+1/2	++	++1/2
AS (LTD)	-	++ 1/2	++1/2	++1/2	++	+
AO (LTD)	-	++ 1/2	++	++	+	+
SB (LTD)	-	++ 1/2	++1/2	++	++	+

TABLA IV

INMOVILIZACION DE LEPTOMNAS CON SUERO FRESCO DE

ANIMALES DE LABORATORIO

Animal	Número de sueros probados y porcentaje de inmovilización					
	L. brasiliensis			L. difusa		
	95%	5-95%	< 5%	> 95%	5-95%	< 5%
Acures	11			11		
Conejos	9			10		
Ratas	7			7		
Hamsters	14	12	5	30	3	3
Ratones			13		1	16
Gerbils	1	2	10		3	10

LEISHMANIAS. ESTUDIO PARASITOLÓGICO

MORFOLOGIA. BIOLOGIA. CLASIFICACION. BASES PARA DIFERENCIAR LAS ESPECIES. COMPORTAMIENTO EXPERIMENTAL EN ANIMALES

DRS. RAFAEL MEDINA
y C. ALEMAN

Son protozoarios flagelados de la familia *Trypanosomidae* que viven en el organismo de animales vertebrados o invertebrados, y presentan cambios notorios en su forma y dimensiones, según habiten en una u otra de estas dos clases de animales.

Las formas ancestrales leishmánicas están representadas por leptomonas, de hábitat exclusivo en insectos y que, en el transcurso del tiempo, pasaron a vertebrados, muy posiblemente a reptiles, en forma directa o por intermedio de vectores.

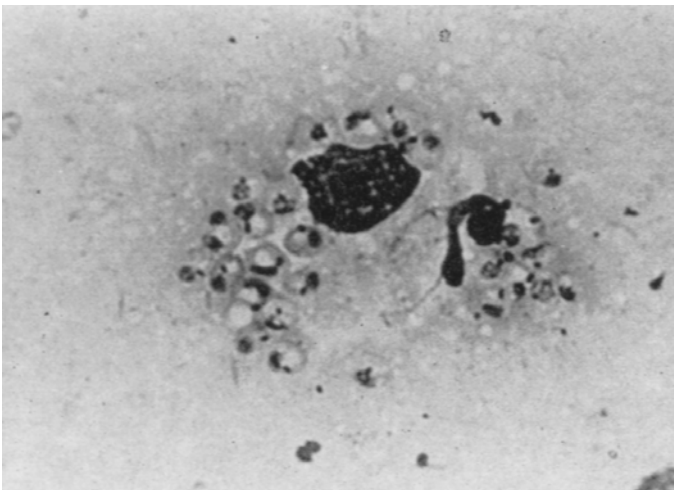
MORFOLOGIA

Las leishmanias aparecen bajo dos formas: *amastigote* que es el estadio propiamente leishmánico, en que no presentan flagelo y el estadio *promastigote* o formas leptomonas, en que el protozoario exhibe un flagelo móvil. Los caracteres morfológicos de todas las especies del género leishmania, tanto en las formas de *amastigote* como de *promastigote*, son muy parecidos y, por consiguiente imposible diferenciarlas desde este punto de vista.

El estadio *amastigote* es muy definido: formas redondeadas, ovoides o de torpedo, de dos a cinco micras de largo y teñidas convenientemente muestran un núcleo y un kinetoplasto. El núcleo está rodeado de una fina membrana y encierra en su parte central un kariosoma; tanto en los extendidos como en los cortos, el núcleo parece ser de consistencia sólida. El kinetoplasto en forma de bastón está situado más a menos cerca del núcleo. Algunas veces puede ser vista una fina línea que parte de la vecindad del kinetoplasto hasta la extremidad

anterior del cuerpo del parásito, es el rizoplasto o axostilo y constituye el rudimento de la raíz flagelar. El blefaroplasto es una formación en punto, situado muy cerca del kinetoplasto y de estructura completamente distinta; es el cuerpo basal o centriolo, del cual emerge el flagelo; una vacuola es vista cerca de estas dos últimas formaciones, cuya relación y funciones no han sido precisadas. El citoplasma de las leishmanias algunas veces se presenta uniforme en su tinción y en otras exhibe gránulos y una vacuola de amplitud variable. La multiplicación de las formas *amastigotes* se realiza por división binaria; el kinetoplasto y el cuerpo basal son los primeros que se dividen y muy seguidamente ocurre la división del núcleo. Han sido observados fenómenos mitóticos, pero la talla tan pequeña de los cromosomas no ha permitido precisar su número.

La morfología del *promastigote* o *leptomonas* (Foto N° 2), y que ocurre en el interior de los insectos, deriva de un progresivo alargamiento del cuerpo de la leishmania y aparece como una estrecha banda, de extremidades finas, dando salida por la anterior y partiendo del blefaroplasto a un filamento móvil que es el flagelo. Tanto el cuerpo como el flagelo tienen una longitud promedio de 20 micras cada uno.



Fotos 1 y 2. Parásitos leishmánicos en tejidos y en cultivo. No existen diferencias morfológicas entre las diversas especies de leishmanias que afectan al hombre.



Algunas especies leishmánicas han sido estudiadas al microscopio electrónico, tanto en su forma amastigote como en la promastigote. Los primeros informes de que se dispone señalan que el aspecto morfológico general es similar al de otros flagelados pertenecientes a esta familia. (Fotos Nos. 3 y 4).

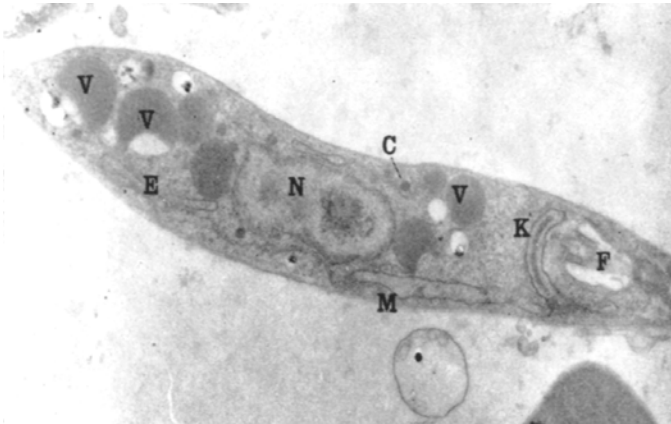


Foto 3. *Leishmania brasiliensis* en cultivo. N = núcleo con doble membrana. K = kinctoplasto. F = flagelo. M = mitocondria. E. = retículo endoplásmico. V = vacuola. C = cuerpo denso. 12.000 x.

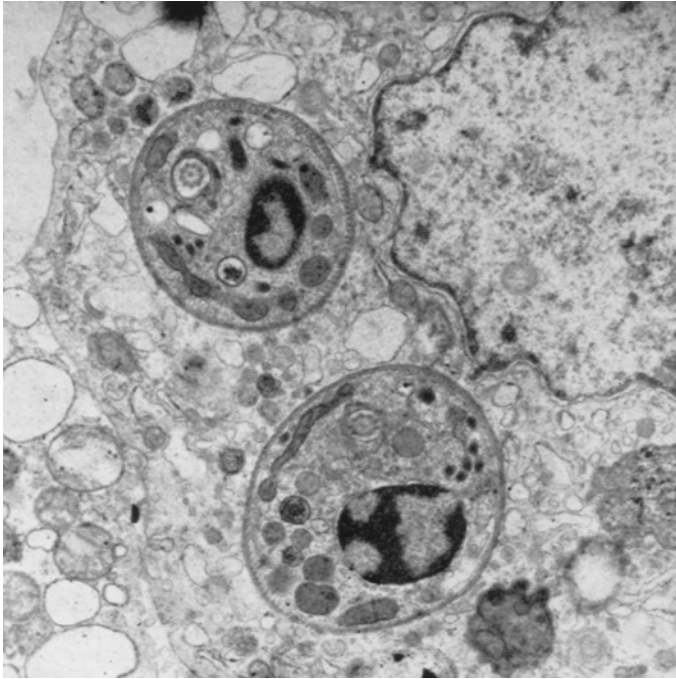


Foto 4. Dos parásitos leishmánicos en el citoplasma de una célula en el hígado de un lagarto (*Cn. lemniscatus*) 8.000 x.

En la forma leishmánica propiamente dicha los parásitos presentan una membrana plasmática o periplasto bien definida y regular; por dentro se ve una zona de estructura fibrilar, son fibrillas subpeliculares dispuestas regularmente y paralelas al eje mayor del parásito, que le confieren un aspecto estriado a la membrana cuando se observa en cortes tangenciales. Hacia el extremo anterior del parásito, la membrana se invagina y limita un saco que encierra el flagelo, constituye el reservorio o bolsa del flagelo. En el tercio medio del parásito está el núcleo, con doble membrana, la externa porosa y la interna continua; muestra mayor densidad en la periferia y está formado por par-

tículas finas uniformemente distribuidas. El kinetoplasto en forma de media luna ofrece una zona central muy densa, de estructura fibrilar dispuesta a manera de banda y con gran densidad electrónica; por fuera se aprecia una doble membrana y de la interna parten crestas dispuestas perpendicularmente en relación al eje mayor. El kinetoplasto forma parte de una mitocondria que alcanza considerables dimensiones y se extiende a todo lo largo del parásito.

En la cavidad del kinetoplasto se observa el corpúsculo basal o blefaroplasto. Este muestra una zona central de poca densidad y en su extremo distal se ve una condensación de la cual emerge el par de fibrillas axiales del flagelo. El aparato de Golgi se encuentra ubicado al lado del núcleo o entre este y el kinetoplasto, tiene membranas lisas y paralelas con vesículas de pequeño tamaño. Además de la mitocondria del kinetoplasto, existen otras con escaso número de crestas a veces muy angostas y alargadas.

En el citoplasma se ven vacuolas que contienen un material homogéneo y también pequeños gránulos densos, aislados o agrupados en hileras, corresponden a ribosomas.

El flagelo emerge del blefaroplasto y está alojado en su comienzo en el reservorio, se encuentra limitado externamente por una membrana que es continuación del periplasto; en los cortes transversales aparece formado por 10 pares de fibrillas, una axial y nueve dispuestas alrededor.

BIOLOGIA

Los parásitos en su forma leishmánica viven en los vertebrados en el interior de células variadas, especialmente en el citoplasma de grandes mononucleares, allí se llevan a cabo los procesos metabólicos y la multiplicación correspondiente. El citoplasma de las células intensamente parasitadas, generalmente se hace vacuolar y granuloso, las células se rompen y las nuevas formas son incorporadas a otras células macrofágicas. En ciertas oportunidades la multiplicación de los parásitos se efectúa en forma lenta, y el número de células invadidas es relativamente escaso, las alteraciones degenerativas tisulares son mínimas o inapreciables y no existen manifestaciones clínicas ni histológicas que denuncien su existencia. Otras veces, el parásito se multiplica rápidamente e invade numerosas células y el tejido se daña en forma ostensible. Estas variantes en la manera de comportarse en el hombre o en los animales y que están regidas por factores que no conocemos, constituyen la actividad denominada *virulencia*.

En el estadio de leptomonas los parásitos viven exclusivamente y de manera natural en el tracto digestivo de algunas especies de insectos del género *Phlebotomus*. La división se inicia pocas horas después de su entrada, originándose entonces las primeras formas flageladas, las cuales continúan dividiéndose de manera binaria y longitudinal; días después ocurre la migración masiva anterior y llegan a bloquear el proventrículo. A los 10 días los parásitos están acumulados en la faringe y aparecen muy delgados y con gran motilidad.

Las leishmanias fueron cultivadas por primera vez por Roger, en 1904, utilizando una solución citratada. Desde esa época numerosos métodos han sido ensayados, con la finalidad de estudiar la multiplicación, aspectos morfológicos y estructurales, condiciones nutricionales, virulencia, antigenicidad, etc. Ha sido determinado que el pH óptimo está entre 7,2 y 7,4 y que no se multiplican por debajo de 12• ni por encima de 30. Respecto a la nutrición, es conocido que los parásitos se desarrollan mejor con la adición de hemoglobina, que la glucosa es indispensable para alcanzar una exuberante multiplicación y que la vitamina C tiene una marcada acción estimulante.

Al igual que en el tracto digestivo de los vectores, en los medios de cultivo artificiales los parásitos adquieren la forma promastigote tienen tendencia a agruparse en rosetas y según la calidad y edad de ellos presentan algunas pequeñas variantes en el grosor del cuerpo. Hay incompatibilidad vital entre las leishmanias y las bacterias en los medios de cultivo. Las leptomonas no resisten la asociación, dejan de multiplicarse y al poco tiempo muestran marcados fenómenos de generativos.

En la actualidad se cuenta con variados medios de cultivos, pudiendo señalarse: unos líquidos, como el de Row y el de Rhazga-Reichenow; semisólidos, como el antiguo, sencillo y magnífico N.N.N. y sus numerosas variantes (Ponselle, Wenyon, Noguchi, Geimann, Davis, Senekjie, el difásico de Tobie y von Brandt, etc.) ; predominantemente sólidos como el de Nöeller, y completamente sólidos como el de Row. Desde hace unos años se ha mejorado el procedimiento de siembra y mantenimiento, añadiendo a los medios pequeñas cantidades de antibióticos (penicilina, estreptomina, cloromicetina, etc.), lo cual elimina en muchos casos los riesgos de contaminación bacteriana. Se ha logrado también la multiplicación de los parásitos en su forma amastigote utilizando cultivos de tejidos y por siembra en la membrana corioalantoidea del embrión de pollo. Los parásitos leishmánicos pueden ser conservados indefinidamente, y sin perder su poder patógeno, a temperaturas muy bajas -70 a -76° C.

CLASIFICACION

La división del género leishmania en especies ha sido motivo de grandes controversias. Desde un punto de vista general, las especies conocidas hasta el presente son numerosas, pero pueden ser agrupadas en los cuatro tipos siguientes:

- 1) Especies que parasitan mamíferos;
- 2) Una especie parásita exclusiva de los cobayos, que es la *Leishmania enrietti*;
- 3) Especies que viven en reptiles; y
- 4) Especies confinadas a los *Phlebotomus*.

En lo que se refiere concretamente a las especies que parasitan al hombre y que derivan estrictamente de animales, especialmente roedores, se aceptan hoy las siguientes:

- a) *L. donovani*
- b) *L. tropica*;
- c) *L. brasiliensis*;
- d) *L. pifanoi*;
- e) *L. mexicana*, y
- f) *L. peruana*.

Otros parásitos encontrados en distintas regiones del mundo han sido descritos como especies, sin embargo hasta el presente no se ha aportado la suficiente información para valorizarlas convenientemente.

En las extensas áreas de Latinoamérica donde la enfermedad se mantiene con carácter endémico, las leishmanias están sometidas a muy distintas y complejas contingencias de vida, derivadas en parte de la variabilidad de vertebrados capaces de hospedarlas, comportándose algunos de éstos como auténticos reservorios, otros, que responden con manifestaciones cutáneas o viscerales más o menos graves y otros en donde los parásitos inician su proceso de adaptación o bien la infección es de tipo terminal; si a esto se añaden las diferencias de las especies de *Phlebotomus* en que efectúan su estadio promastigote, los cambios de las condiciones climatológicas ambientales y el estado reaccional del huésped humano en el momento en que accidentalmente es invadido, se podrá deducir que son múltiples las presiones que las hacen aparecer con caracteres que van desde sencillas

modificaciones circunstanciales y pasajeras hasta fijos y precisos

caracteres que justifican considerarlas entonces como especies distintas.

BASES PARA DIFERENCIAR LAS ESPECIES DE LEISHMANIAS

Desde hace muchos años se vienen ensayando variados procedimientos destinados a diferenciar las especies leishmánicas patógenas para el hombre, contándose entre ellos reacciones de floculación, aglutinación, desviación de complemento y, en los últimos tiempos, las de inmunofluorescencia; ninguna de ellas ha alcanzado el valor para ser aceptada en forma indiscutible. En la actualidad las bases en que se fundamenta la diferenciación de las especies son las siguientes:

- 1) Tipo de alteraciones producidas en el hombre.
- 2) Comportamiento en los huéspedes vertebrados extrahumanos.
- 3) Comportamiento en los *Phlebotomus* vectores.
- 4) Adaptación, requerimientos nutricionales y duración de su poder patógeno en los medios de cultivo.
- 5) Reacción de la forma promastigote de cultivo frente a sueros de conejos con anticuerpos homólogos o heterólogos.

COMPORTAMIENTO EN ANIMALES

Las formas amastigotes y promastigotes de las especies de leishmanias tegumentarias patógenas para el hombre han sido probadas utilizando diferentes vías, en cierto número de animales domésticos: perros y gatos; algunos de los llamados animales de laboratorio: ratas, acures, ratones blancos y hamsters y animales silvestres: a) Mamíferos: macacos (*M. rhesus* y *mulata*), *Cebus nigrivittatus* y *brunus*, el esquilo de Texas (*Citellus tridecemlineatus*), la rata algodónera (*Sigmodon hispidus*), el *Didelphis marsupialis*, la rata de bosque (*Tylomys panamensis*) el *Potos flavus*, el *Bassaricyon gabbi*, la rata espinosa (*Proechymis semispinosus panamensis*), la casiragua (*Proechymis guyanensis*), el picure o aguti (*Dasyprocta rubrata*), el armadillo (*Dassypus novencinctus*) la lapa (*Cuniculos paca*), el chigüire (*Hydrochoerus hydrochoeris*) y murciélagos de la familia *Moloscidae*, género *Carollia*; b) Quelontos: morrocoy (*Testudo carbonaria*), y c) Reptiles: *Tupinambis nigropunctatus*, *Polichrus marmoratus*, *Tecadactylus rapicauda*, *Cnemidophorus lemniscatus*, *Ameiva ameiva*, *Iguana iguana*, *Tropidodactylus*

Inoculados por vía cutánea, algunos de ellos han respondido con infecciones discretas o crípticas y la patogenicidad del parásito ha disminuido o aun desaparecido, en otros, a pesar de desarrollarse una infección no patente, las leishmanias conservan su virulencia, lo cual se demuestra al ser pasadas a hámsters o ratones, que son los animales de laboratorio más sensibles; finalmente, otros animales de experimentación responden en poco tiempo con lesiones más o menos extensas y es exuberante la multiplicación leishmánica, pero en la mayoría, la infección tiende a involucionar espontánea y definitivamente. En ciertos animales las especies de leishmanias tegumentarias, a diferencia de lo observado en el hombre, se comportan como la *L. donovani*, primeramente se multiplican en el sitio de la piel donde han sido inoculadas y luego, en un tiempo variable, invaden órganos internos, especialmente bazo, hígado, testículos y médula ósea.

EPIDEMIOLOGIA DE LA LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA AMERICANA EN VENEZUELA

Dr. R. ALBORNOZ M.

Dr. IGNACIO ORTIZ

Dr. F. BATTISTINI

Dr. E. GIORDANELLI

Dr. R. FERNANDEZ

INTRODUCCION

Durante medio siglo se han conocido en nuestro país casos de leishmaniasis tegumentaria americana, que han hecho su aparición en toda la extensión de la tierra venezolana, mostrando su variada gama de cuadros clínicos cutáneos y mucosos, agudos y crónicos, discretos o graves, únicos o múltiples, en aislados o variados individuos de las comunidades, suscitando de inmediato la preocupación del grupo que le padece y del médico que le atiende, va que gracias a su pronta exteriorización "florida", y aparente en la mayoría de las veces, le dan caracteres propios a su consideración epidemiológica.

A. Distribución en el tiempo

Las primeras descripciones de casos conocidos de leishmaniasis tegumentaria americana corresponden a Iturbe J. y Eudoro González, en 1916, publicadas en la *Gaceta Médica de Caracas* en 1917. En 1919, el doctor Enrique Tejera presenta su Memorial a la Academia Nacional de Medicina sobre "leishmaniasis americana en Venezuela". El doctor David Iriarte, desde 1930, señala casos conocidos por él en el Zulia.

Posteriormente, el doctor F. Pifano, de 1935 a 1939, realiza investigaciones en el valle del Yaracuy en los aspectos clínicos, epidemiológicos y parasitológicos, comprobando la infección natural del *Phlebotomus Panamensis* Shanon 1926, y describe la infección natural en el perro. El doctor Méndez Gimón, en 1935, publica un caso

en la *Revista de la Policlínica Caracas*. Salvador Tálamo describe algunos casos, en 1935, en las zonas trujillanas y, en 1946, recoge otros 36 nuevos casos. En 1940, Chacín Núñez presenta su tesis doctoral sobre localizaciones mucosas de la L. T. y, en el mismo año, Sánchez Covisa y Pablo Guerra publican en la *Revista de la Policlínica Caracas* su trabajo sobre leishmantasis tegumentaria en Venezuela, en el que se estudia a fondo sus aspectos clínicos. El doctor Briceño Rossi reúne, en 1942, datos de la distribución geográfica de la afección.

De 1943 a 1945, en la región del Yaracuy el doctor Rafael Medina realiza estudios sobre la clínica y parasitología de la afección.

Las publicaciones recogen luego trabajos en diversas áreas del país que aportan consideraciones de índole epidemiológica, tales como las de Vegas - Pifano - Roomer sobre la Gran Sabana en (1949) ; sobre el Yaracuy (trabajo de Planas Torrealba y Molina, 1943) (Pifano, 1945) ; sobre valles de El Tuy (Pifano - Alvarez - Ortiz - Convit - Albornoz - Kerdel Vegas) sobre la zona de La Grita (Castellazzi, Sisirucá, 1961). Hómez en el Zulia, en 1952, sobre Perijá y, en 1958, añade numerosos casos a los ya conocidos. Las numerosas consideraciones clínicas y epidemiológicas del doctor Campins en Lara durante 27 años. Las del doctor Batistini en la Guayana venezolana. Los trabajos del doctor Fidel Aguirre, en el Estado Mérida, y los del doctor José F. Torrealba, de Guárico, son dignos de destacar.

El doctor Iriarte igualmente publica (1942 y 46) otros comentarios destinados al mejor conocimiento del foco zuliano; además de las consideraciones de los doctores Pons y Romer y las de Juan Jiménez, igualmente sobre el problema de dicho Estado. Humberto Soriano ha recogido casos clínicos conocidos en Valencia (1944) y César Lozada Carbo realiza trabajo, en 1965, sobre brote epidémico en la zona de Las Trincheras, del mismo Estado Carabobo.

Desde 1956, la División de Dermatología Sanitaria del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social se ha preocupado por conocer y resolver aquellos casos que, en su trabajo rutinario, se presentan a su consideración, lo cual ha permitido hacer asequible a los pacientes ser atendidos en su medio; y mejorar el conocimiento de los focos endémicos en estos diez últimos años, especialmente en Táchira, Aragua, Barinas, Lara y otros de menor importancia, Sucre, Monagas, Bolívar, cuyos datos merecen una publicación, una vez precisados los estudios de Giordanelli, Spada, Hernández, Romer Fernández, Briceño, Vázquez, etc.

Quedaría sólo añadir a este rápido recuento, las importantes publicaciones que sobre la clínica, inmunología y sobre vectores han desarrollado los núcleos de investigación a nivel central en la Cátedra de Medicina Tropical de la Universidad Central de Venezuela, con los doctores Pifano, Mayer, Medina R., Medina M., Romero J., Maeckelet, Ortiz, Alvarez, Scorza. Numerosas son las publicaciones de este centro universitario y los de las Cátedras de Dermatología, con Convit, Reyes, Rodríguez, Kerdel Vegas, Campos, etc., además de los de W. Torrealba en la Universidad de Carabobo, cuya naturaleza sale del margen a este resumen de los hechos epidemiológicos, pero que son ejemplo de la preocupación que el problema motiva a los centros de estudio e investigación del país.

B. Distribución en el espacio

Es admitido que la leishmaniasis tegumentaria americana se extiende en su distribución geográfica de los 21° lat. norte (Península de Yucatán) a los 30° lat. sur (Norte de Argentina).

La rápida revisión del capítulo anterior nos mostró cómo son recogidos casos en la bibliografía y denuncias en las variadas zonas de Venezuela.

Hemos resumido en la tabla I el registro de denuncias de casos que la División de Epidemiología del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social ha recibido en los doce últimos años. Más que para observar la numeración de ellos, para ver los registros a lo largo del espacio y el tiempo. Destacándose cómo se ha mantenido esta cifra año a año en la casi totalidad de los Estados, con variaciones que no obstante permiten señalar a Barinas, Mérida, Táchira y Trujillo como los de mayor incidencia dentro del total de 8.324 casos recogidos en este lapso.

El mapa anexo permite demostrar un cálculo estimativo de la prevalencia referida a población general, donde apreciamos, igualmente, cómo son pocos los Estados que no registran casos (Nueva Esparta, Delta Amacuro).

Es oportuno señalar aquí como siendo la leishmaniasis una enfermedad de denuncia obligatoria, no se cumple a cabalidad con este requisito de ley (a semejanza de otras afecciones de interés sanitario). Por lo cual nos permitimos recordar en esta Asamblea tal hecho, que de cumplirse vendría a dar una imagen más real de lo que la afección es dentro de nuestra patología tropical.

**MORBILIDAD DE LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA AMERICANA
EN VENEZUELA
ESTIMACION SEGUN CIFRAS 1966**

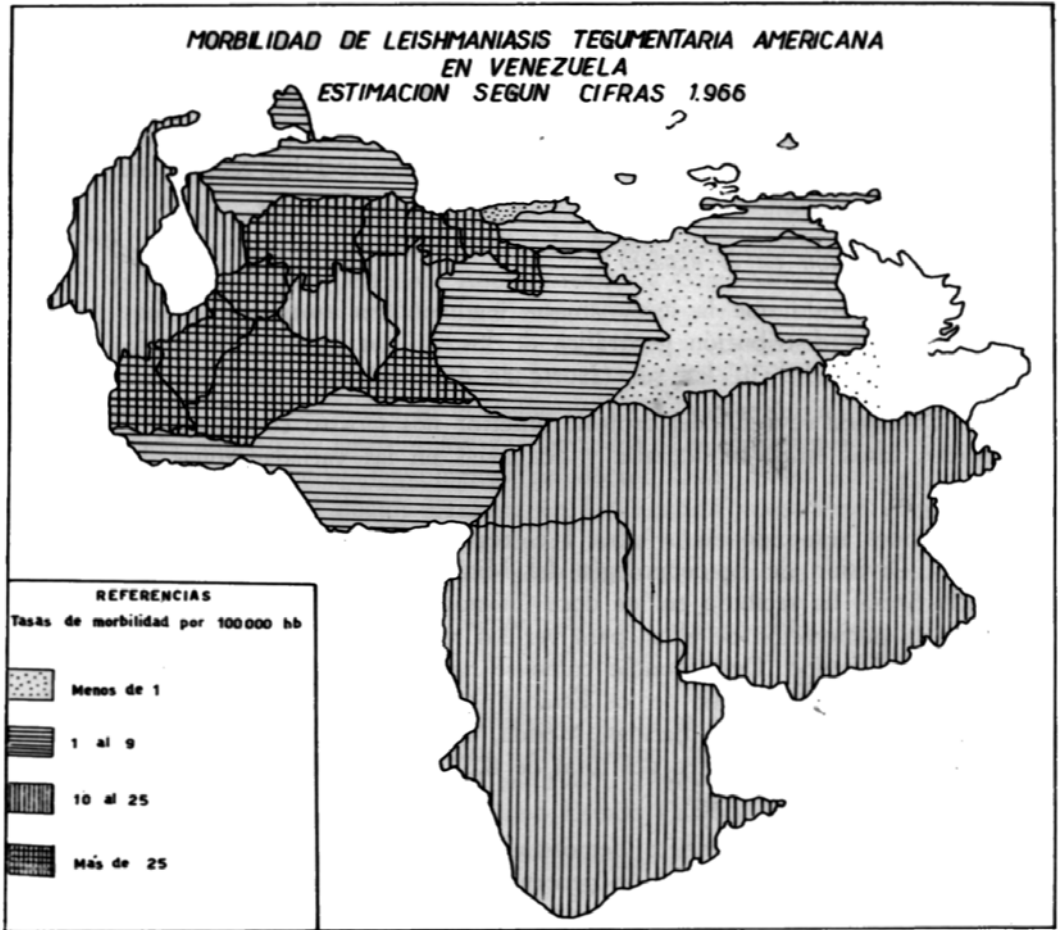


TABLA J

MORBILIDAD REGISTRADA DE LEISHMANIASIS TEGUMENPARI EN VENEZUELA FOR ESTADO. ESTADISTICA OFICIAL DEL S.A.S.

ESTADOS	1.955	1.956	1.957	1.958	1.959	1.960	1.961	1.962	1.963	1.964	1.965	1.966	TOTAL
DISTRITO FEDERAL							7	2			-	1	10
ANZOATEGUI	12	2	5	3	2	4	3	1		3	1		32
APURE	1	1	1	2		3	1	8	4	2	9		21
ARAGUA	1	50	44	1	1			2	4	5	10	98	201
HARINAS	31	31	39	80	98	116	61	139	118	226	214	202	915
BOLIVAR	42	28	24	22	3	5	17	18	25	21	30	12	196
CARABOBO	1	8	1	1		1	3	8	16	13	16	13	52
COJEDES	1	15	32	4		12	9	4				1	78
FALCON	10	5	26	15	9	3	10	11	9	2	1	4	102
GUA RICO	3	3	3	7	7	3	5	19	7	4	4	2	59
LARA	14	55	20	8	7	5	80	21	28	15	13	13	251
MERIDA	100	65	102	95	204	352	290	207	244	168	122	114	1.773
MIRANDA	4	40	46	1	10	4	2	2	1	1	1	41	151
MON AGAS	21	6		6	3		3		1			2	42
NUEVA ESPARTA													
PORTUGUESA	4	12	24	10	18	5	8	11	10	2	10	18	120
SUCRE		5	2	1	3	1	6	4	1		3	2	25
TACHIRA	80	57	22	15	85	212	205	194	188	95	83	216	1.274
TRUJILLO	32	58	18	50	155	271	233	160	119	38	43	90	1.186
YARACUY	20	13	17	15	35	23	2	2				11	138
ZULIA	49	37	9	14	27	34	173	52	76	18	21	24	495
TER. I. FED. AMAZONAS		1	2	1	2						1	2	9
TERR. DELTA AMACURO													
TOTAL	426	492	437	351	669	1.054	1.118	865	851	613	582	866	8.324

Es asimismo conveniente recomendar para las denuncias y tabulaciones que las secciones respectivas del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social realizan, se haga una neta diferenciación de las formas cutáneas y las formas viscerales en las cifras de morbilidad. No es esta diferencia una fineza de presentación elegante, sino una elemental concepción de la clínica, la parasitología y la epidemiología.

Esta gruesa imagen del problema, proyectada dentro del total de población es apenas la expresión fría del cálculo aritmético. En efecto, el problema epidemiológico de la leishmaniasis se concentra a pequeños núcleos de población rural, periselvático en muchos casos, o a personas que ocasionalmente incursionan a dichas áreas o a la selva propiamente dicha. Son raros los casos realmente urbanos.

Son frecuentes encontrarles en esos núcleos menores de población, dispersa muchas veces en las zonas montañosas, a veces escalonados a lo largo de nuevas vías de comunicación importantes o en los nuevos asentamientos campesinos, a veces vecinos a la selva.

No obstante la aparición de casos, no sólo aislados, sino aun de brotes epidémicos en núcleos humanos de cierto tiempo ya establecidos, puede verse cuando las condiciones del ciclo natural de la enfermedad así le favorecen.

Las zonas húmedas y boscosas son los sitios de mejor condición a su endemidad. Sólo se observa excepcionalmente en zonas áridas y secas, de vegetación xerófila. La altura no es límite de la endemidad. Y casos se han descrito en poblaciones vecinas a los 2.000 metros en los Andes (Pifano) y aún en vecindades de la Colonia Tovar (Aragua) (1.800 m) ; no obstante, son más frecuentes en altitudes hasta 800 metros, donde la temperatura media anual es de 25°C o más y de humedad atmosférica de 75 por ciento o más.

La época de mayor incidencia, por lo general, ocurre inmediatamente después de la estación lluviosa, cuando la humedad del aire es alta y la tranquilidad atmosférica no interfiere con las incursiones de los *Phlebotomus*. Damos acá el ejemplo (Gráfico N° 1) de lo observado en el Estado Zulia en los tres últimos años. No obstante para cada área se aprecian variaciones de estas curvas de incidencia anual.

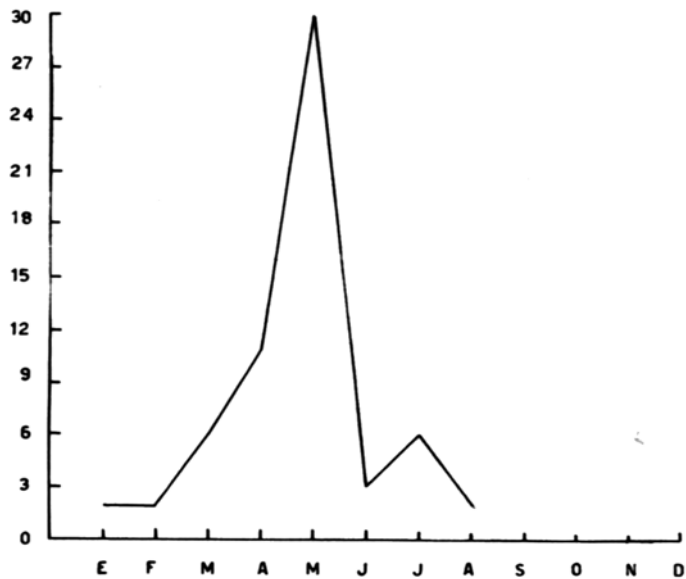
Al precisar estas generalidades es necesario recoger la información del doctor Pifano en el análisis de los factores epidémicos de la leishmaniasis tumentaria americana:

GRAFICO 1

LEISHMANIASIS

INDICENCIA DE CASOS EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGIA DE MARACAIBO

(promedio de los 3 últimos años)



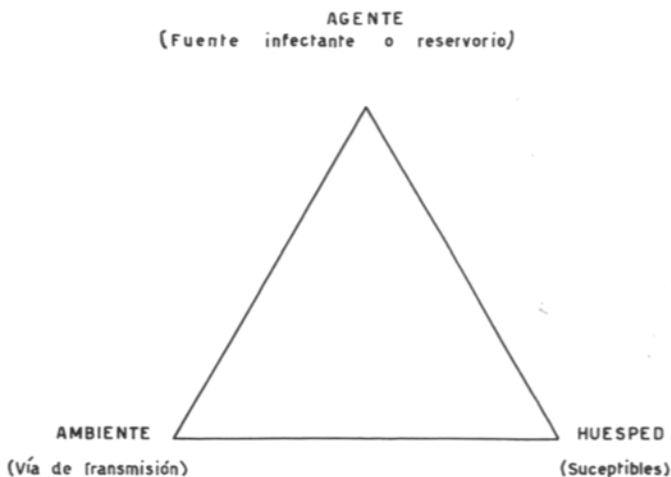
"La enfermedad es de carácter esencialmente focal, limitándose las áreas endémicas a zonas bióticas donde concurren condiciones de microclimas favorables al mantenimiento de una elevada densidad numérica de *Phlebotomus* vectores; asociados a la existencia de las fuentes de infección leishmánica para estos insectos, y a la penetración de población susceptible a los focos de endemidad".

Es decir los tres elementos fundamentales en la definición del concepto ecológico de la afección (Gráfico 2).

"Dentro de extensas zonas con las mismas condiciones fisiográficas (sigue el autor), bioclimáticas y de fauna y flora, se encuentran verdaderos nidos ecológicos de la dolencia, en donde concurren los elementos que integran la historia natural de la protozoosis y que pue-

GRAFICO 2

CONCEPTO ECOLOGICO DE LA ENFERMEDAD
ELEMENTOS FUNDAMENTALES EN LA ENFERMEDAD
TRANSMISIBLE



de mantenerse en estado de latencia sin repercusión humana, o afectando al individuo susceptible que entre en contacto con ellos".

La especie animal, sea artrópodo o mamífero, sea roedor o reptil, etc., se encuentra encadenada a un determinado equilibrio biológico, con características biogeográficas muy bien definibles, por la acción de los efectos reguladores de un juego de diversos factores naturales primarios, como son el clima ' en su temperatura, la luz en

su incidencia, duración, intensidad y refracción, la presión y la humedad atmosférica, flora y fauna dominantes. El estudio de todas estas relaciones y las edáficas (es decir, las influencias relativas al suelo, como humedad, permeabilidad, evaporación, pH, etc.) frente a los organismos vivientes es lo que hoy denominamos ecología (disciplina importantísima de la biología). Así, la leishmaniasis, sea de naturaleza clínica, tegumentaria o visceral, está sometida a la influencia de caracteres ambientales tan destacadamente que bien podrían servir a su diagnóstico focal.

Así la leishmaniasis cutánea o mucocutánea y su vector, entre nosotros, el *Phlebotomus panamensis* Shannon 1926, está respondiendo a una residencia selvática de tipo macrotérmico o de tipo alisio, en tanto la leishmaniasis visceral se encuentra sometida a un régimen biótico -como su conocido vector, el *Phlebotomus longipalpis* Lutz de selva decidua, veranera o de galería.

En relación al vector, componente esencial de la consideración epidemiológica, sólo diremos que el estado actual de la flebotomofauna venezolana, sus características biológicas más resultantes y algunos otros aspectos auxiliares biogeográficos son -aunque someramente analizados en otro punto de la exposición. Sólo queremos señalar que en el campo de la ecología de nuestros flebotomos, existen numerosas contribuciones valiosas, cábenos señalar las de Pifano y Scorza, y sus colaboradores, respectivamente.

C. La población en la consideración epidemiológica de la enfermedad

No existen limitaciones de edad o sexo ni factores raciales son conocidos en la aparición de la endemia; tal es el hecho observado en todos los focos estudiados, y es sólo la profesión factor condicionante por la naturaleza misma del riesgo que pueda dar al individuo de entrar o no a participar en el ciclo biológico de la afección. "Las variaciones estadísticas que en tal sentido podrían observarse (afirma Pifano) son aparentes".

No obstante, se ha demostrado claramente cómo la susceptibilidad en las poblaciones en posible riesgo por su vecindad a los "nidos de zoonosis" es variable, y determina (por decirlo así) un componente dinámico en el juego de la endemidad o epidemidad de la afección. "Los índices de endemidad no son realmente estables y mientras en algunos lugares tienden a una rápida regresión (regiones de endemia antigua) en otros existe un notable aumento, llegando hasta la epidemidad (regiones de endemia reciente).

Todo ello condicionado a la susceptibilidad o resistencia de la colectividad o del caso individual. Esta resistencia o menor susceptibilidad estaría condicionada por la participación o no del grupo (o el individuo) en el ciclo natural del parásito, bien por una afección clínicamente evidente en el pasado o el presente, o por pequeñas infecciones de exteriorización no aparente, pero eficientes en la condición inmunológica para crear una eficaz resistencia a futuras reinfecciones. Es así como la población viene a condicionar el grado de endemidad (le un área en grado variable; hasta constituir en casos, cuando sus condiciones de resistencia se han estimulado, verdaderas barreras naturales en la diseminación de la enfermedad.

Al conocer los índices parasitarios (comprobación de la presencia de *L. Brasiliensis* en lesiones sospechosas) : e índice alérgico (estudio de la reacción a la leishmanina, test de Montenegro), en la población de un área, es posible tener respectivamente la población con leishmaniasis activa por un lado y a aquella otra que ha desarrollado inmunoprotección por su participación (demostrada o no), según hemos dicho en el ciclo natural del parásito, y se le ha denominado a este último índice endémico. No obstante la movilidad de nuestra población con migraciones cruzadas, no sólo hacia áreas industriales de poco riesgo, sino fundamentalmente aquellas hacia las zonas mineras, y en especial la provocada directa o indirectamente por la reforma agraria, que supone la reubicación de unas 650.000 personas en estos últimos años; más la elevada natalidad en nuestro país (que alcanza el 42 por mil), permiten deducir como puede cambiar dinámicamente este factor condicionante (el de la población), y en efecto es posible observar casos nuevos en los muy jóvenes (susceptible) de las áreas, mientras las cifras de positividades al índice endémico es apreciable en la población adulta y de cierta estabilidad en el área.

El doctor Pífano, en un meduloso análisis de estos factores de población condicionantes de la endemia, ha estimado tres tipos de focos endémicos.

a) *Focos de endemia reciente*: con índice parasitario elevado e índice alérgico bajo, en el cual es posible hallar lesiones recientes activas en todas las edades, a veces ocurre por brotes. No se observan localizaciones mucosas. Ejemplo: zona de talas, nuevas vías, nuevos asentamientos.

b) *Focos de alta endemia*: en los cuales la enfermedad se ha desarrollado en forma progresiva en áreas de cierta extensión, ocurren casos de aparición epidémica, generalmente en pequeños brotes.

Muchas personas presentan lesiones leishmánicas activas o cicatrices. Se observan fluctuaciones en la aparición de casos. Las localizaciones mucosas se observan con frecuencia variable. Los índices alérgicos llegan hasta el 20 por ciento.

c) *Focos de endemia antigua*: áreas en las que en épocas remotas constituyeron focos severos de leishmaniasis tegumentaria, pero a través del tiempo la incidencia ha disminuido en forma progresiva en los residentes del área. Número variable de personas con cicatrices. Índices alérgicos altos (cifras cercanas al 15 ó 30 por ciento de los pobladores son positivos).

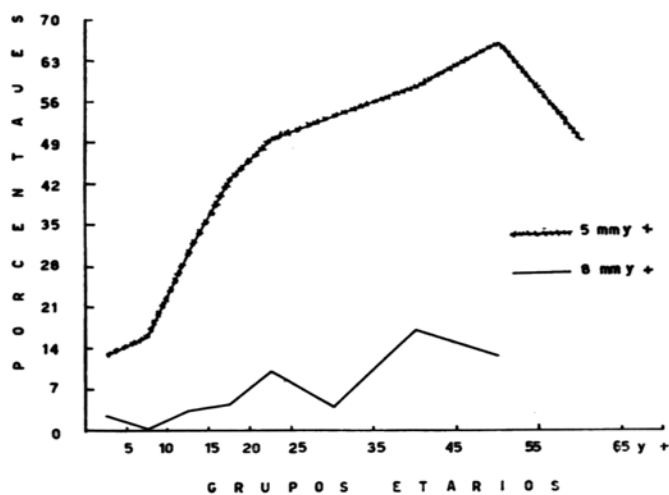
d) Por último, los *focos selváticos* de la leishmaniasis tegumentaria americana, ya que, como afirma Pifano, "toda la selva de América tropical debe ser considerada como un foco potencial de leishmaniasis tegumentaria americana", pues se estima es allí la residencia habitual de los reservorio y naturales de la enfermedad.

De estas áreas podrían ocasionalmente viajar (por medios mecánicos modernos) hacia zonas urbanas, algunos vectores infestados que explicarían la aparición de excepcionales casos urbanos.

En base a estas consideraciones, estudios varios se han hecho de curva de índice alérgico en diversas áreas del país, cuyos resultados son variables y vemos algunos ejemplos resumidos a continuación:

El gráfico N° 3 nos muestra para una zona del Estado Barinas cómo el índice alérgico de positividades para 8 mm y más, va siendo más alto en relación al grupo etario analizado, y a su vez cómo hay un gran margen de diferencia entre las reacciones de 5 mm y más y las reacciones verdaderamente positivas (de más de 8 mm), es decir, como en esta comunidad se observa un grupo de personas que posiblemente están "construyendo" su positivización franca en el momento del estudio, por tratarse de un foco de endemia reciente en un nuevo asentamiento periselvático

GRÁFICO 3
RELACION PORCENTUAL DE PERSONAS CON
LEISIMIANINA POSITIVA CLASIFICADAS POR GRUPOS
ETARIOS SEGÚN ENCUESTA REALIZA EN LA ZONA DE
BUM BUM EDO. BARINAS AÑO 1.967



En los gráficos Nos. 4 y 5, de áreas distantes del país, se muestra igualmente las diferentes curvas para lecturas de 5 mm y más y de 8 mm y más con diferencias apreciables en su nivel y línea de tendencia.

GRAFICO 4

RELACION PORCENTUAL DE PERSONAS CON LEISHMANINA
POSITIVA CLASIFICADAS POR GRUPOS ETARIOS SEGUN
ENCUESTA REALIZADA EN LA ZONA DE SOCOPO EDO
BARINAS AÑO 1.967

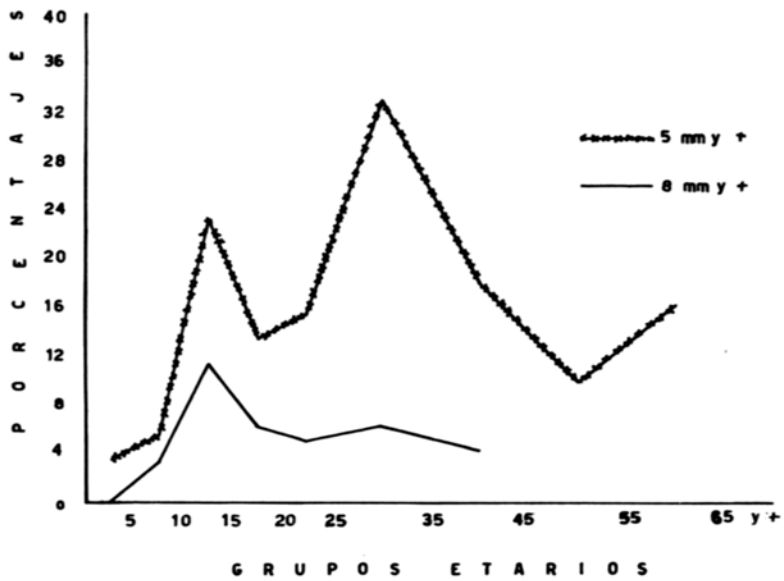
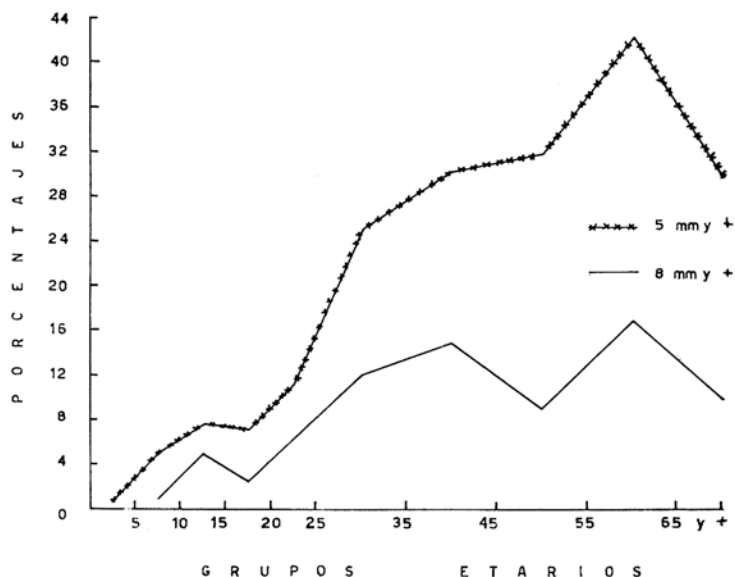


GRAFICO 5

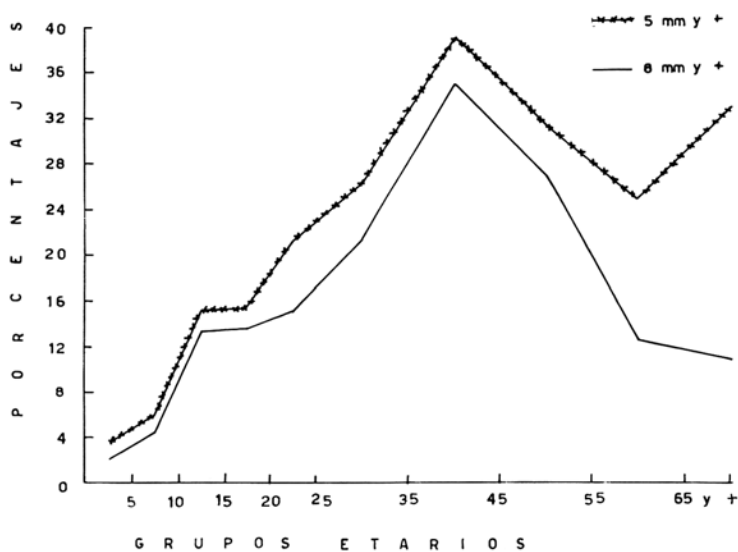
RELACION PORCENTUAL DE PERSONAS CON
LEISHMANINA POSITIVA CLASIFICADA POR
GRUPOS ETARIOS SEGÚN ENCUESTA REALIZADA
EN LA ZONA DE PLAN BONITO, DISTRITO BOLIVAR
EDO. ZULIA. AÑO 1.967



Mientras en el gráfico N° 6, de un foco antiguo, se observa raramente como las positividadas francas (8 mm y más) son bastantes cercanas a las débiles reacciones de 5 mm y más por haberse "constituido" ya posiblemente una sólida respuesta inmunoalérgica en la población general, notándose asimismo la estabilidad ascendente de las curvas positivas en relación con los grupos etarios.

GRAFICO 6

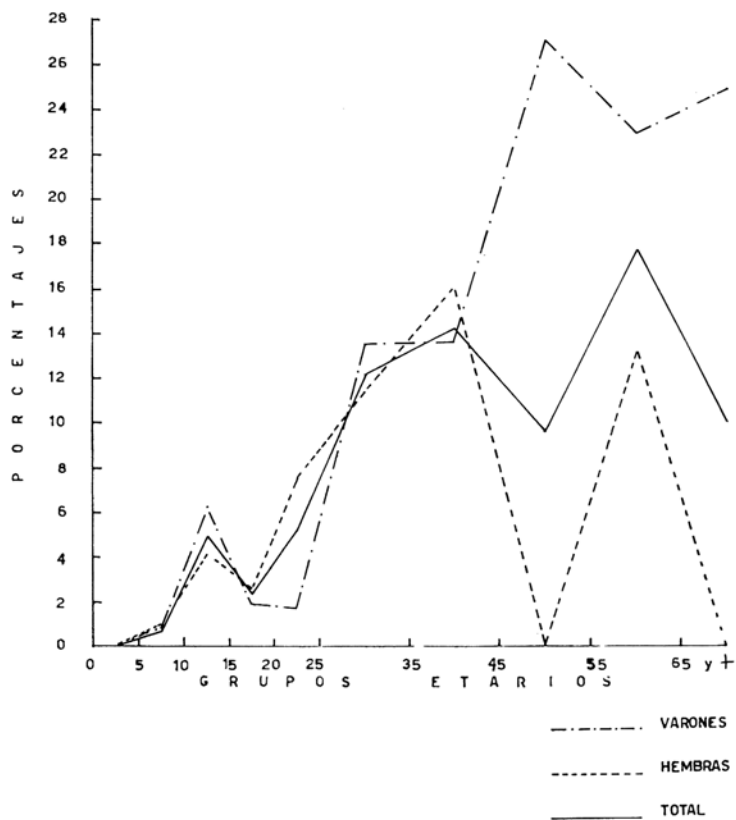
RELACION PORCENTUAL DE PERSONAS CON LEISHMANINA POSITIVA CLASIFICADA POR GRUPOS ETARIOS SEGÚN ENCUESTA REALIZADA EN EL CASERIO 'LAS GUABINAS'. DTO URDANETA. EDO. LARA AÑO 1967



Y, por último, el gráfico N° 7 analiza para otro Estado del país el diferente comportamiento de las positividades en la reacción de Montenegro, en relación a los sexos, mientras es progresivo con la edad para el sexo masculino, no lo es así para el femenino que se comporta en forma irregular

GRAFICO 7

RELACION PORCENTUAL DE PERSONAS CON LEISHMANINA POSITIVA (e mm y +) CLASIFICADA POR SEXO Y GRUPOS ETARIOS SEGUN ENCUESTA REALIZADA EN LA ZONA DE SABANA DE MACHANGO, DISTRITO BOLIVAR, EDO. ZULIA, AÑO 1.967



Es de anotar cómo estas observaciones representan el "corte estimativo" en un momento determinado, condicionado como hemo-, apuntado, a los diversos factores de la ecología del área; cuya varia-

bilidad o mejor dicho dinamicidad es propia de la condición biológica de sus componentes. Modificaciones constantes de esta situación constituyen la realidad.

En conclusión, podemos afirmar que en Venezuela es posible considerar a todas las regiones del país como posibles áreas de desarrollo de la afección leishmánica, ya que *nidos ecológicos* de la enfermedad pueden existir aun en medio de extensiones adversas a su biología.

La dinámica condición de incremento natural y migratorio de la población del país, estimulado por las reformas sociales y mejoras de vialidad, permiten considerar muy cambiante la población susceptible de los posibles focos de endemia, y cualquier estimación de su situación epidemiológica es sólo un corte momentáneo, de gran variabilidad futura. Por lo que la aparición de nuevos casos son factibles de ocurrir en cualquier condición de antigüedad de los focos. Se estima, además, la selva americana como un foco potencial de la afección.

Es lógico, por tanto, estimular a nivel de los organismos asistenciales y sanitarios, y de los médicos de ejercicio privado la consideración que se merece la afección en sus aspectos clínicos y epidemiológicos, con miras a su correcto diagnóstico y acción terapéutica en los primeros estudios de la enfermedad.

NIDOS DE ZOONOSIS EN LA LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA AMERICANA

DR. FELIX PIFANO C.

DR. FRANCISCO KERDEL VEGAS

DR. JESUS ROMERO M.

Existe suficiente testimonio epidemiológico, recogido en épocas diversas por investigadores que han trabajado en áreas endémicas de leishmaniasis tegumentaria en América, que permite establecer que la infección de los *Phlebotomus* transmisores de la enfermedad ocurre preferentemente en algún animal selvático, especialmente roedores, siendo la protozoonosis primitivamente silvestre, con incursiones a las regiones periselváticas y rurales, cuando el hombre se incorpora al ecosistema de los reservorios y transmisores que mantienen la cadena de transmisión o se sitúa al alcance de los *Phlebotomus* vectores en dispersión, al romperse el equilibrio ecológico que la soporta. En tal sentido, la leishmaniasis tegumentaria americana entraría en el grupo de las zoonosis con modalidades de antropozoonosis, según la repercusión en el hombre de los nidos ecológicos de la dolencia. Sería una enfermedad primitiva de animales silvestres en los cuales las leishmanias se mantendrían realizando incursiones de un animal a otro, a través de determinadas especies de *Phlebotomus*, sin que necesariamente el hombre constituya parte integrante de la cadena de transmisión.

La sospecha del carácter zoonótico de la leishmaniasis tegumentaria en América cobró fuerza desde los importantes trabajos de Pavlovsky y su escuela en la Unión Soviética, a partir de 1942, al comprobar un 60 por ciento de roedores "saltamontes" (*Rhombomys optimus*) infectados en condiciones naturales con *Leishmania tropica* en una zona endémica de Botón de Oriente en Turkmenistán. El 35 por ciento de los *Phlebotomus* capturados en las cuevas de los animales estaban infectados con formas leptomonas de leishmanias. La identidad de los parásitos del roedor con los del hombre fue establecida por la infección experimental de dichos animales con la *Leishmania troinca* de procedencia humana (100 por ciento, de resultados positivos) y por la transmisión experimental de los parásitos del roedor al

determinando lesiones típicas de Botón de Oriente. Con anterioridad, se sospechaba que los lagartos podrían ser reservorios primitivos de las leishmaniasis en la naturaleza, cuestión que en el presente es motivo de revisión. Manson-Bahry Heis, en 1961, inocularon voluntarios con la *Leishmania adleri*, aislada de lagartijas de Kenia, habiendo producido granulomas fugaces en forma de nódulos con escasos parásitos en los sitios de inoculación. Aparentemente es la primera vez que se logra infectar al hombre, experimentalmente, con leishmanias de lagartos. Adler, en 1962, logró la infección experimental del hámster y de latones recién nacidos con esta leishmania. Medina, en 1967, ha demostrado la susceptibilidad de algunas especies de lagartos a la infección experimental de diferentes cepas de leishmanias dermo tropas aisladas del hombre.



Dr. Kerdel Vegas

Hay diferencias en la patobiología de la leishmaniasis tegumentaria en la región neotrópica. Desde los puntos de vista clínico, epidemiológico y de la historia natural de la infección leishmánica, cuatro tipos pueden ser diferenciados en esta protozosis:

- 1) La leishmaniasis tegumentaria ulcerovegetante con localizaciones en la mucosa nasal, oral y faríngea de aparición tardía, en un porcentaje variable de casos según las áreas endémicas;
- 2) La "Uta" del altiplano peruano;
- 3) La leishmaniasis de Centroamérica, y
- 4) La denominada leishmaniasis tegumentaria difusa, con formas clínicamente semejantes a la lepra lepromatosa.

Estas modalidades en la patología geográfica de la leishmaniasis

tegumentaria en América tropical tiene estrecha relación con la biología de los parásitos causales, por lo cual uno de nosotros (F.P.C.) desde 1960 viene sosteniendo el criterio de que la *Leishmania brasiliensis* que describió Gaspar Vianna, en 1911, como el agente causal de la leishmaniasis tegumentaria de América representa un complejo etiológico integrado por especies, variedades o razas biológicamente diferentes.

La leishmaniasis tegumentaria clásica es frecuente en regiones selváticas y rurales de climatología tropical y subtropical, revistiendo carácter endémico en Argentina septentrional, Brasil, Bolivia, Ecuador, Perú, Colombia, Las Guayanas, Venezuela y Panamá. En Venezuela, la enfermedad reviste carácter endémico en el piso tropical con alturas comprendidas entre 0 y 800 metros sobre el nivel del mar, temperatura media anual de 25°C o más y humedad atmosférica por encima del 75 por ciento. El foco de mayor altitud comprobado por nosotros en el país ha sido en las inmediaciones de la población de Niquitao, Estado Trujillo, a 1.937 metros sobre el nivel del mar, con temperatura media anual de 17°C y precipitación media anual de 2.500 milímetros. Es muy rara en regiones áridas y secas con vegetación xerófila, a no ser que existan pequeñas áreas con desarrollo de vegetación y microclimas que modifiquen el ambiente y las condiciones locales capaces de favorecer el desarrollo de insectos vectores.

Johnson, Hertig y Fairchild, en 1958, comunicaron el resultado de extensos e interesantes trabajos sobre el hallazgo de leishmanias dermatopas en animales selváticos capturados en áreas endémicas de leishmaniasis tegumentaria de Panamá. Entre los animales examinados lograron comprobar, por hemocultivo, la presencia de formas leptomonas en el roedor silvestre *Proechimys semispinosus panamensis*, denominado "rata espinosa" en el citado país. Los autores examinaron un total de 200 ratas espinosas procedentes de seis focos endémicos de leishmaniasis tegumentaria, encontrando un 10.5 por ciento de animales infectados. Las ratas examinadas no presentaron ninguna lesión cutánea, siendo negativos los exámenes minuciosos de cortes histológicos de piel y órganos diversos. El protozoo flagelado solamente circulaba en la sangre. La inoculación de formas leptomonas de cultivos a un voluntario produjo una lesión ulcerosa en la piel con leishmanias escasas investigadas en frotis por aposición. Las inoculaciones practicadas por varias vías a un número considerable de hámster y ratas espinosas nacidas y criadas en el laboratorio fueron negati-

vas. Posteriormente a estas comprobaciones, los mencionados autores examinaron una nueva serie de *Proechimys* con resultados completamente negativos. En otras ratas silvestres de espinas más gruesas, el *Hoplomys gymnurus*, encontraron también formas leptomonas por hemocultivos, pero en un porcentaje mucho menor que en *Proechimys semispinosus panamensis*.

Las observaciones de Herrer, Thatcher y Johnson, en 1966, examinando la piel de animales capturados en regiones selváticas de Panamá, que no presentaban lesiones ostensibles, son de gran interés y pueden significar un nuevo avance para la mejor comprensión del problema epidemiológico de la enfermedad que nos ocupa. La técnica utilizada por estos autores la denominan biopsia-cultivo de piel y consiste en triturar la piel obtenida por biopsia en una solución salina con antibióticos y refrigerarla por 1 a 3 días para luego sembrar la suspensión tisular en el medio del cultivo. Utilizando esta técnica, los mencionados investigadores han encontrado en el primer año cuatro "puercoespines" (*Coendu rothschildi*) infectados, de cinco examinados, y al año siguiente seis, de siete examinados. Lo que es más significativo en esta investigación es que se obtuvieron repetidamente cultivos positivos de diferentes áreas de la piel de animales infectados y durante amplios períodos de la vida del animal (hasta durante 9 meses de su cautividad en el laboratorio). La infección se encontró distribuida en forma diseminada en toda la piel del animal y no presentó carácter pasajero. En cambio, no se encontraron leptomonas en cultivos de sangre obtenida por punción cardíaca. Además, en ninguno de los casos se observaron lesiones cutáneas. El estudio histopatológico de la piel de los animales reveló leishmanias distribuidas en las células de la parte superior de la dermis, la mayor parte en la inmediata vecindad de la capa basal de la epidermis. No había ni edema ni infiltración celular, así como ningún tipo de reacción frente a la invasión de los parásitos. Los mencionados investigadores encontraron también infectados con leishmanias un "kinkajou" (*Potos flavus*) y una "marmoseta" (*Saguinus geoffroyi*) entre 30 examinadas, utilizando la misma técnica de cultivo de piel.

En *Phlebotomus sanguinarios*, alimentados en un "puercoespín" infectado, se comprobaron formas leptomonas en el tractus digestivo, sin desarrollo y migración hacia la región anterior como se observa en los *Phlebotomus* transmisores de leishmaniasis. La relación entre las leishmanias del "puercoespín" con otras cepas panameñas del protozoario aisladas del hombre y de animales requiere ser determinada.

Foratini, en 1960, comunicó el resultado de investigaciones sobre leishmanias dermatropas en animales silvestres de regiones selváticas del Estado de Sao Paulo, Brasil, con búsqueda de parásitos mediante el hemocultivo por punción cardíaca. Sobre un total de 928 animales examinados, el autor comprobó leishmanias en un ejemplar de la rata silvestre *Kannabacteomys amblyonyx*, de cuatro examinadas; en un "aguti" ("Picure"), *Dasyprocta azarae*, de 23 capturados; y en una "paca" ("lapa"), *Cuniculus paca*, de 18 examinadas. Los dos primeros animales presentaron lesiones ulcerosas.

Guimaraes y colaboradores, en el Brasil, comunican en 1966 los resultados de sus investigaciones sobre reservorios vertebrados silvestres de leishmanias dermatropas en roedores capturados en la región de Utinga, selva amazónica, en las inmediaciones de Belem de Pará. Sobre un total de 213 ejemplares de *Oryzomys goeldi*, examinados, 34 se encontraron infectados (15,09%), comprobándose abundantes leishmanias en las lesiones cutáneas, localizadas generalmente entre el medio y la raíz de la cola. Las lesiones observadas consistieron en erosiones superficiales, escamosas, de aspecto blanquecino. Los nódulos sólo aparecieron después de las manipulaciones para el examen, tales como escarificaciones y punciones. Una de las características de esta infección es la riqueza de parásitos. Desde el punto de vista histopatológico se comprobó edema e infiltración histiocitaria y mononuclear con histiocitos llenos de leishmanias. Las inoculaciones de macerados de tejidos al hámster y al ratón blanco determinaron la aparición de nódulos tumorales con abundantes leishmanias que aparecieron cuatro a seis semanas después de la inoculación. En dos ejemplares de *Oryzomys* infectados lograron aislar la cepa en medios de cultivo (N.N.N.) que las mantienen por repiques sucesivos cada 10 a 12 días. Los autores llaman la atención acerca de la semejanza del comportamiento de estas leishmanias en los animales de laboratorio (hámster y ratón blanco) con la cepa "Raimundo" aislada por ellos en un caso humano de leishmaniasis lepromatoides que consideran como una variedad de *Leishmania brasiliensis*.

En octubre de 1966, uno de nosotros (F.P.C.) tuvo la oportunidad de visitar a Belem de Pará y observar de cerca las investigaciones de campo y de laboratorio que lleva a efecto Lainson en la región selvática, en áreas de Utinga, inmediatas a la ciudad de Belem. Aproximadamente, el 20 por ciento de los *Oryzomys* examinados presentaban lesiones leishmánicas con abundantes parásitos. La protozoosis se mantenía en Utinga como nido de zoonosis, sin que para la fecha de nuestra visita se hubiera comprobado ningún caso humano de leishmaniasis tegumentaria en personas que penetraban o vivían en la men-

cionada región selvática. Posiblemente el hecho tenía su explicación en las características zoófilas de los *Phlebotomus* que mantenían la transmisión entre los roedores silvestres sin que existiera desviación del tropismo hacia el hombre. Se habían iniciado investigaciones sobre *los Phlebotomus* del área e infecciones experimentales, estudios sobre ecología de los roedores especialmente *Oryzomys* y trabajo sobre infectividad y virulencia de las cepas aisladas. No se disponían de elementos que permitieran establecer la relación etiológica entre las cepas aisladas del citado roedor silvestre y las lesiones leishmaniásicas del hombre, observadas en otros sitios de la cuenca amazónica.

La "Uta" es endémica en ciertas zonas de la Sierra peruana, con alturas comprendidas entre los 1.200 y 2.800 metros sobre el nivel del mar, siendo propia de lugares áridos y sin bosques. Las lesiones, generalmente múltiples, son muy semejantes al Botón de Oriente y tienen tendencia a la regresión espontánea. La invasión de las mucosas es por continuidad. Ataca preferentemente a niños, y el perro constituye uno de los reservorios vertebrados extrahumanos más importantes del agente causal en la naturaleza.

Herrer, en el Perú, ha llevado a efecto investigaciones clínicas y epidemiológicas sobre la "Uta" en la provincia de Huarachiri, en la vertiente occidental de los Andes peruanos, localidades comprendidas entre 1.800 y 2.400 metros de altura sobre el nivel del mar, siendo de importancia señalar que en los lugares en donde es endémica la "Uta" no existen bosques, constituyendo los "*cactus*" el tipo de paraje más frecuente y siendo una de las características de epidemiología panorámica o de paisaje que diferencia esta forma de leishmaniasis de la clásicamente "conocida en regiones de bosques y selvas de América tropical.

Consideraciones especiales merecen hacerse acerca de la leishmaniasis canina en el Perú en las zonas endémicas de "Uta". Sobre un total de 513 perros examinados por Herrer en las áreas mencionadas, se comprobó en 46 de ellos la presencia de la infección leishmánica (8.96 por ciento). En la mayoría de los casos el aspecto macroscópico de las lesiones era poco manifiesto, sin apreciarse ulceraciones como se observan en la "Uta", comprobándose más bien pequeñas ulceraciones superficiales cubiertas por delgadas costras. Hace notar Herrer que varios perros portadores de estas lesiones fueron observados periódicamente en el laboratorio y curaban en corto tiempo. En algunos animales la infección se manifestó por fuerte tumefacción de la nariz, sin ulceración y en otros se observó en el borde de uno o de ambos orificios nasales una despigmentación con ligero aspecto impetigoide, frecuentemente visible sólo haciendo tracción hacia un lado de la

piel próxima. Encontró también perros que tenían parte del hocico cubierta por pequeñas escamas blanquecinas, como si se tratara de ciertas infecciones producidas por ácaros que se observan en los conejos. La existencia de nódulos, como el autor los obtuvo con frecuencia en las infecciones experimentales, rara vez fue observada en condiciones naturales y cuando los animales las presentaron se notó caída del pelo y ligera despigmentación de la piel. En un porcentaje regular de casos no se llegó a observar alteración macroscópica alguna de la piel parasitada. Las leishmanias han sido generalmente escasas en la piel parasitada sin haberse comprobado en sangre mediante hemocultivos y en material obtenido por punciones viscerales. La prevalencia de la leishmaniasis canina guarda un marcado paralelismo con los casos humanos de "Uta", siendo por lo regular menor las infecciones del perro. No se han encontrado perros infectados en lugares con prevalencia leishmánica escolar inferior al 20 por ciento, observándose coexistencia de "Uta" y perros infectados especialmente en familias de pastores y otras personas que viven en el campo. Las investigaciones realizadas en otros animales domésticos (gatos, burros, caballos), así como en diversos animales silvestres, especialmente zorros, han sido negativas.

Los aspectos clínicos y epidemiológicos que presenta la leishmaniasis tegumentaria en el altiplano peruano, complementados con las peculiaridades que reviste la leishmaniasis canina en las áreas endémicas, nos llevan a revalidar la especie *leishmania peruviana* descrita por Vélez, en 1913, como el agente de la "Uta" en el Perú.

La leishmaniasis de Centroamérica, denominada "Oreja de los Chicleros" es frecuente en México, Yucatán, Guatemala y Honduras. Las lesiones se localizan en el pabellón de la oreja y los parásitos son generalmente muy abundantes. Una de las características de esta forma de leishmaniasis es la persistencia de las lesiones durante muchos años, sin invasión de las mucosas.

Las investigaciones de Laison y Strangways-Dixon en Honduras Británica, en 1964, corroboran que la leishmaniasis tegumentaria de esa zona producida por la *Leishmania mexicana* es una zoonosis, y que los huéspedes primarios son roedores salvajes, en los cuales han podido determinar la infección en las siguientes especies: *Ototylomys phyllotis*, *Heteromys desmarestianus* y *Nyctomys sumichastri*. De estas tres especies, la primera resultó infectada en un 40 por ciento, la segunda en un 10.34 por ciento y la tercera en un 12,5 por ciento entre los especímenes capturados y examinados. La infección en estos

animales se comprobó en la base de la cola y de manera exclusiva en la piel. Disney, en 1964, ha informado sobre la infección natural de las ratas de la especie *Otodylomis phyllotis guatemalae* con lesiones cutáneas en la base de la cola que contenían parásitos y también en un espécimen de *Heteromys desmarentianus desmarentianus*, con ambas orejas infiltradas, en donde se encontraron leishmanias al igual que en el hígado, bazo y pulmones. El autor sugiere la posibilidad de que, en las infecciones cutáneas de larga duración, los parásitos puedan invadir las vísceras.

La leishmaniasis tegumentaria difusa es una forma poco frecuente de la enfermedad, hasta ahora comprobada en Bolivia, Brasil, Ecuador, Venezuela y Guatemala. Los casos aparecen esporádicamente y se desconoce la epidemiología de la dolencia. Se han descrito casos similares en Etiopía, en donde existe el "Botón de Oriente".

En Venezuela corresponde a uno de nosotros (K.V.) haber comprobado por primera vez en el país la naturaleza leishmaniásica de una ulceración de la raíz de la cola de un roedor silvestre, el *Zygodonlomis microtinus*, capturado en Socopó, Estado Barinas, sobre un total de 29 roedores examinados, en circunstancias en que tenía lugar un brote epidémico de leishmaniasis tegumentaria en los pobladores del área, en donde se registraron aproximadamente 300 casos de la forma ulcerovegetante de la enfermedad. Los parásitos no eran muy abundantes en los frotis por aposición de las lesiones y fue posible aislarlos en medio N. N. N.

Convit y colaboradores, el mismo año, comprobaron la presencia de leishmanias, también escasas, en una ulceración de la raíz de la cola de *Proechymys guayanensis* sobre un total de aproximadamente 80 ejemplares capturados en la mencionada región y coincidiendo con el brote de leishmaniasis ya referido.

Desde 1960, dos de nosotros (F.P.C. y J.R.M.), con base al conocimiento de las especies de roedores silvestres que han sido encontradas con infección natural por leishmaniasis dermatropa en América tropical, vienen infectando en condiciones experimentales a aquellos especímenes que nos ha sido posible capturar, pertenecientes a los mismos géneros o afines, especialmente *Oecomys bicolor* (del grupo *Oryzomys*), *Proechymys guayanensis*, *Symodon hispidus*, *Zygodontomys thomasi*, *Heteromys anomalus* y *Akodon venezuelensis*.

Symodon hispidus se ha mostrado muy sensible a las inoculaciones en la raíz de la cola con macerado de tejido de nódulos de hamster infectados experimentalmente con *Leishmania pifanoi* y *Leishmania mexicana*. Estas leishmanias produjeron en 8 de 16 *Symodon*

hispidus inoculados, tres tipos de lesiones después de tres meses de incubación: 1) Infiltración de la raíz de la cola, caída del pelo y exulceración cubierta de costras delgadas, blancuzcas y adherentes. 2) Nódulo tumoral, de superficie lisa y brillante, sin ulceración. En este tipo de lesión, las leishmanias son extraordinariamente abundantes. 3) Ulceración de fondo vegetante precedidas de una- -fase nódular, infiltrativa, de evolución crónica y con menos parásitos, sin duda debido a la infección secundaria. En un *Syngmodon hispidus* sobre 12 inoculados con macerado de nódulo de hámster infectado experimentalmente con *Leishmania brasiliensis*, cepa Choroní, apareció un pequeño nódulo con piel infiltrada y exulcerada cubierta con finas costras. En frotis por aposición se comprobaron escasas leishmanias en forma de grano de arroz, pequeñas, con blefaroplasto muy adherido al núcleo.

La comprobación de leishmanias dermatropas en animales selváticos de Panamá, Brasil y Venezuela demuestra, de acuerdo con la documentación disponible hasta el presente, dos modalidades en la historia natural del problema que plantea aspectos muy interesantes al intentar establecer la relación de causalidad entre los nidos de zoonosis y las leishmanias del hombre: 1) Animales infectados con leishmanias dermatropas pertenecientes a lo que dos de nosotros (F.P.C. y J.R.M.) denominan el "Complejo brasiliensis" (Panamá, selvas del Estado de Sao Paulo, Brasil y Venezuela) ; y 2) Animales infectados con leishmanias dermatropas extraordinariamente abundantes, con la producción de nódulos tumorales en el hámster y el ratón blanco que dos de nosotros (F.P.C. y J.R.M.) denominan "Complejo pifanoi" (Selva Amazónica y regiones selváticas de Centroamérica). Queda por establecer la relación de estas leishmanias con las que originan lesiones cutáneas del hombre en las áreas endémicas con focos de zoonosis.

En el Instituto de Medicina Tropical de la Facultad de Medicina de la Universidad Central se encuentran en marcha trabajos de campo y de laboratorio sobre los reservorios vertebrados extrahumanos silvestres de leishmanias dermatropas e investigaciones en el terreno inmunológico y de la patología experimental de diferentes cepas de la *Leishmania brasiliensis* aisladas de lesiones cutáneas del hombre, con miras a obtener información que permita establecer con bases firmes la unidad o pluralidad del complejo etiológico de la leishmaniasis tegumentaria en la región neotrópica.

Con base a los resultados de investigaciones conducidas en diferentes áreas endémicas de leishmaniasis tegumentaria, podemos con-

cluir en la existencia de un ciclo silvestre o zoonótico de leishmanias dermatopras sostenido por una fauna de roedores y determinadas especies de *Phlebotomus* también silvestres, que mantienen una incursión ininterrumpida del protozoario a través del tiempo de un vertebrado selvático a otro; y un ciclo zooantropónico, con el establecimiento de focos endémicos rurales de leishmaniasis tegumentaria cuando el hombre entra en contacto con los *Phlebotomus* transmisores de leishmanias en los nidos ecológicos en actividad. Parece poco probable que la transmisión interhumana sea un elemento dominante en la epidemiología de la leishmaniasis tegumentaria en América. La escasez de parásitos en las lesiones cutáneas de la forma clásica de la enfermedad es un hecho que resta importancia a estas lesiones como fuente de infección eficiente para los *Phlebotomus* vectores, tanto más si se toma en cuenta la mínima cantidad de serosidad o sangre extraída durante la picadura.

Se requieren estudios muy especializados en relación con los nidos de zoonosis en la leishmaniasis tegumentaria americana. Estas investigaciones deben desarrollarse en el campo de la historia natural, de la parasitología, de la ecología y de la epidemiología. Deben programarse actividades con base a patrones que permitan un análisis epidemiológico y estadístico de hechos bien comprobados y mejor interpretados. Sólo en esta forma se estará en condiciones de conocer integralmente los problemas que plantea la leishmaniasis tegumentaria en extensas zonas selváticas y rurales del hemisferio occidental.

LOS FLEBOTOMOS DE VENEZUELA EN RELACION
A LA EPIDEMIOLOGIA DE LA LEISHMANIASIS
TEGUMENTARIA EN EL PAIS

IGNACIO ORTIZ

Varios años en el estudio taxonómico y en el estudio de los particulares hábitos de los curiosos y bellísimos insectos del género *Phlebotomus* Rondani, confirman la constante permanente de esos estudios y el o los aspectos subyugantes de los mismos. A estos y numerosos otros aspectos en la vida de estos diminutos nematocero hematófagos, viene a sumarse, lamentablemente, desde nuestro punto de vista, controversia sobre la legítima designación genérica para los flebotomos americanos frente a la conceptual denominación del Viejo Mundo. Nosotros no podemos observar las razones de taxonomía interna para esta separación de *Phlebotomus* a *Lutzomyia*, porque los caracteres morfológicos que se aducen no van más allá del valor subgenérico. Existe una constancia en los caracteres externos morfológicos de estos insectos, existe esa misma uniformidad en sus hábitos alimenticios y fisiológicos, en la selección de refugios y abrigos y en sus caracteres en las formas larvarias. Son tan parecidos externamente, como "gota de agua a gota de agua", los americanos a los representantes más comunes de las peladas estepas del Asia Central y que tuve la oportunidad de estudiar. Nada llamativo y distinto en su color, en su pilosidad, en la posición y distribución de la nerviación alar, en el aspecto general de las patas, de sus característicos saltos, en fin, sólo caracteres internos, tal vez menos acentuados que los que observamos en ejemplares de los subgéneros *Psychodopygus* y *Brumptomyia*. Mientras no existan otras razones nos permitiremos seguir manteniendo la designación genérica de *Phlebotomus* para nuestros psicódidos hematófagos americanos. Y en este aspecto, por ahora, nuestro punto aparte.

Estos insectos, por otra parte, como ocurre fundamentalmente con los mosquitos anofelinos por su papel inobjetable en la vehiculación de plasmodios al hombre, apartando probables otras transmisiones de agentes patógenos, son conocidos por su importancia médicosanitaria en el papel intermediario de vehiculadores de leishmanias

que afectan a nuestra población rural. La importancia epidemiológica de la especie inculpable, guarda una relación muy estrecha al marcado antropofilismo, a su predominio numérico en los focos endémicos de la enfermedad, a su índice de infestación por leptomonas nunca fáciles de determinar específicamente y primordialmente por la transmisión natural de la dolencia, lograda ya por observación fortuita en el medio ambiente rural o por intentos sobre animales receptivos de laboratorios o directamente sobre humanos, a través de la picada de estos insectos capturados en los focos de leishmaniasis y conducidos al laboratorio para las pruebas mencionadas.

Buen número de especies americanas de flebotomos han sido encontradas naturalmente infestadas por leptomonas que han sido consideradas como forma evolutiva de leishmanias, otras especies han sido infectadas experimentalmente con cepas de *Leishmania brasiliensis*. Los investigadores del Gorgas Memorial Laboratory, en Panamá, en especial los doctores Hertig, Johnson, Fairchild y otros, han comprobado este tipo de infección en los flebotomos de las especies: *trapidoi*, *ylephiletor*, *gomezi* y *sanguinari*. En Brasil, observaciones similares han sido efectuadas en las especies *longipalpis*, *whitmani*, *fischeri*, *intermedius* y *renei* y en México, a su vez, las especies *paraensis*, nuevamente *ylephiletor*, *cruciatus* y *flaviscutellatus*, esta última en condiciones muy especiales.

Antecediendo a las observaciones anteriores o concurriendo con ellas, parecen ser -a la luz de nuestros conocimientos actuales- tres, las observaciones de observadores americanos que han confirmado la importancia de estos insectos en la transmisión de leishmaniasis tegumentaria. La primera, no muy concreta, se debe al investigador brasileño Aragao, en 1927. La segunda, como una confirmación definitiva, a Pifano y sus colaboradores, quienes observan la aparición de lesiones leishmaniásicas en sitios de la piel donde estuvieron picando flebotomos que fueron identificados como pertenecientes a la especie *panamensis* Shannon, 1926. Nos correspondió el honor de coparticipar en esa observación y la de identificar los insectos. Podemos asegurar, con absoluta seguridad, la ausencia durante todo el proceso de captura sobre los huéspedes humanos de otra especie de flebotomo. *P. panamensis* ha demostrado en el foco leishmaniásico de Guatopo, ser la especie predominante después de las seis de la tarde la única con tan alto tenor de antropofilismo, de igual manera la única encontrada con infección a leptomonas. Las otras especies antropófilas en la localidad, pero con una incidencia no significativa, son *lichyi* (= *vexillarius* Fairchild y Hertig) y *ovallesi*, ésta como aquella sólo muy ocasionalmente encontradas picando humanos.

Finalmente, en 1965, los Biaggi y Beltrán, hacen el hallazgo

y señalan la transmisión natural de *Leishmania mexicana* por *Phlebotomus flaviscutellatus* en una área endémica mexicana de "úlceras de Chicleros". Esta especie como la forma *panamensis* guardan unidad morfológica externa, excepcionalmente, en la longitud del quinto segmento palpal, menor que el tercero, grupo de especies al parecer de marcada y similar fisiología que les hace los vectores naturales de este tipo de flagelados patógenos, por lo menos en lo que a la forma americana tegumentaria se refiere.

En Venezuela, la leishmaniasis tegumentaria tiene una vasta distribución, marcadamente acentuada en las llanuras enmarcadas en selvas de galería, áreas que ocupan la mayor parte de la topografía del país. De esta forma existen focos realmente importantes, excepcionalmente la región suroccidental, como en grandes extensiones de los Estados Cojedes y Barinas.

Para el momento, las especies venezolanas del género *Phlebotomus* alcanzan la cifra de 40, número este que se duplicará cuando facilidades económicas y de transporte permitan la exploración detenida de nuestro extenso territorio. El estudio de estas especies ocupó y ocupa la atención de investigadores nacionales y extranjeros, entre éstos anotamos los nombres de los norteamericanos Dyar, Hill y Rozeboom, entre los autores europeos a Nitzulescu, Galliard, Floch y Abonnenc. Núñez Tovar inicia el estudio entre los venezolanos, siguen Tejera, Briceño Iragorry, Iriarte, Anduze, Amaral, W. Torrealba, Alvarez y Ortiz, y en relación a la extrema importancia de estudios ecológicos a Pifano y Scorza y sus colaboradores respectivos.

Nuestra contribución en el grupo ha sido de orden taxonómico; nos corresponde haber estudiado sobre la identificación de unos 35.000 ejemplares de ambos sexos, la mayoría de las especies señalada entre nosotros, correspondiéndonos la oportunidad de haber descrito regular número de nuevas especies para la ciencia y haber obtenido una más amplia visión panorámica de la distribución geográfica y características de nuestras especies.

A objeto de la presentación de esta comunicación en nuestro Primer Congreso Venezolano de Dermatología, la División de esta especialidad puso a nuestra disposición un competentísimo personal de campo, al frente del eficiente amigo Lino Jaime Araujo, quienes en un tiempo relativamente breve, puso a nuestra disposición un muestreo de distantes localidades venezolanas, la mayoría calificados focos de leishmaniasis, que comprendió un número de 2.100 especímenes de flebotomos, 1.700 del sexo masculino, que nos permitieron las conclusiones que se enumeran a continuación, incluyendo la

descripción de una variedad nueva: *Phlebotomus serranus* barinensis n. var., separable de la especie típica en el sexo masculino por la relación PG/PG igual a 4 y por una fórmula palpal diferente a la especie típica. Igualmente la identificación de la hembra del *Phlebotomus antunesi* Coutinho que será descrita en trabajo futuro y para terminar en estos comentarios generales, de una especie no identificada, pero que requiere complemento de material más numeroso para su clasificación definitiva.

Los flebotomos venezolanos, enumeradamente, presentan los siguientes grupos en sus características ecobiológicas:

1) *Flebotomos antropófilos*: 12 especies en total, separables en dos Grupos: a) *Especies pequeñas evansi, rnigonei y ovallesi*; b) *Especies grandes: lichy* (= *vexillarius* Fairchild & Hertig, 1952), *gomezi, townsendi, longipalpis, panamensis, flaviscutellatus, scorzai, shannoni y punctigeniculatus*.

2) *Flebotomos ocasionales*: 17 especies, a sabe: *anduzei, baityi, heauperthuyi, ceferinoi, deanei, dendrophyllus, flaviscutellatus, furcatus, micropygus, nuñeztovari, ottolinai, pilosus, pius, punctigeniculatus, rangelianus, saulensis, longispinus y squamiventris*.

3) *Flebotomos con poblaciones predominantes*: 10 especies: *Phlebotomus atroclavatus, cayennensis, evansi, gomezi, longipalpis, migonci, ovallesi, shannoni, trinidadensis y venezuelensis*.

4) *Flebotomos asociados a roedores y pequeños reptiles*: 5 especies: *trinidadensis, atroclavatus, micropygus, venezuelensis y yencanensis*.

5) *Flebotomos asociados a guaridas de cachicamos y murciélagos*: 6 especies: *baityi, beauperthuyi, devenanzii, marajoensis, pilosus y rangdianus*.

6) *Flebotomos de hábitos desconocidos*: *saulensis, hernandezii* (en prensa), *ottolinai, serranus barinensis, antunesi, f urcatus, squamiventris, ceferinoi, deanei, dendrophyllus, nuñeztovari, pius y longispinus*.

7) *Flebotomos con gran dispersión geográfica*: *atroclavatus, cayennensis, evansi, gomezi, longipalpis, migonei, shannoni, marajoensis, rangelianus, panamensis y trinidadensis*.

8) *Flebotomos antropófilos relacionados a locos de leishmania*

tegumentaria: 6 especies: *panamensis* (predominante), *lichyi*, *gomezi*, *evansi*, *ovallesi* y *schannoni*.

9) *Flebotomos* en Venezuela por localidad tipo: 17 especies: *anduzei*, *beauperrhuyi*, *ceferinoi*, *devenanzii*, *evansi*, *gomezi*, *hernandezii*, *lichyi*, *nuñeztovari*, *ottolinai*, *ovallesi*, *rangelianus*, *scorzai*, *townsendi*, *yencanensis*, *serranus barinensis* y *antunesi*.

IDENTIFICACION DE HEMBRAS ANTROPOFILAS VIVAS DEL GENERO *PHLEBOTOMUS* PARA PRUEBAS DE TRANSMISION EXPERIMENTAL POR LA INFECCION NATURAL DE DICHOS INSECTOS.

Con el objeto de establecer la infestación natural de nuestros flebotomos antropófilos, a través de inoculaciones de macerados de insectos en suero fisiológico a animales sensibles, hemos elaborado claves de identificación de hembras vivas, tomando lógicamente caracteres externos muy destacados. Esta clave viene siendo trajinada desde hace varios años (Pifano, Ortiz y Alvarez, 1962) encontrando dificultades en la identificación sólo para un pequeño grupo de especies muy pequeñas, indescifrables por los simples caracteres externos, y representado por las especies *evansi*, *migonei* y *ovallesi*, pero en nuestros focos endémicos de leishmaniasis las formas menos comunes, en casos, muy ocasionalmente capturadas, exceptuando la especie *ovallesi*, algo más frecuente que sus dos compañeras.

Los especímenes hembras capturados sobre cebo humano o animal, directamente, son capturados en los focos de leishmaniasis y traídos en frascos individuales preparados según la técnica de Marshall Hertig del Gorgas Memorial Laboratory, de Panamá. Cada ejemplar hembra es anestesiado y seguidamente observados sus caracteres distintivos, todos de fácil apreciación bajo el microscopio estereoscópico. Ya identificados pasan a tubos que son conducidos al refrigerador, mientras se procede a la clasificación de los restantes ejemplares; finalmente, se maceran los de la misma especie en suero fisiológico y la suspensión obtenida se inocula en el o los animales sensibles seleccionados por escarificación o traumatización de los lugares elegidos; unas veces la raíz de la cola, otra la base o el borde marginal de las orejas o el reborde palpebral.

En el caso de las especies pequeñas irreconocibles, *evansi ovallesi* y *migonei*, también bajo anestesia y en suero fisiológico son retirados los últimos segmentos del abdomen, éstos seguidamente son dilacera-

muy características, como pueden ser verificadas por las ilustraciones que acompañan nuestra clave gráfica. En el caso de las especies grandes *shannoni* y *punctigeniculatus*, basta con trabajarlas únicamente bajo anestesia, sin el uso del suero fisiológico, ya que sólo los segmentos antenales serán motivo de estudio para la separación específica, basados en la prolongación anterior de las espinas geniculadas como constan en la ya mencionada clave gráfica.

CLAVE PARA LA IDENTIFICACION DE INSECTOS DEL
 GENERO *PHLEBOTOMUS* POR MEDIO DEL ESTUDIO DE
 CARACTERES EXTERNOS DE LAS HEMBRAS VIVAS

1. Flebotomos pequeños (Figs. 1, 2, 3,) *evansi*
migonei
ovallesi
 Flebotomos grandes2
2. 5º segmento palpal nítidamente mayor (Fig. 4)
 que 1ª longitud combinada de los segmentos
 2º y 3º3
 5º segmento palpal nunca mayor que la longi-
 tud combinada de los segmentos 2º y 3º (Figs.
 5-6), usualmente, menor que el 3º6
3. 16º segmento antenal muy largo y tubular (fig.
 7) nítidamente mayor que los inmediatos ante-
 riores. Pleura torácica con áreas esclerotizadas. *lichyi*
 16º segmento antenal corto o de mediana longi-
 tudinal (figs. 8-9) no tubular ni nítidamente
 mayor que los inmediatos anteriores4
4. Mesonoto negro (Fig. 10). Pleura torácica y 16-
 bulo pronotal blancos.....*gomezi*
 Mesonoto claro pardusco o ennegrecido con dos
 listas claras en el integumento de la región
 anterior (fig. 11)5
5. Especie de altura y áreas boscosas*townsendi*
 Especie de llanos, tierras bajas y selvas de
 galería*longipalpis*
6. 5º segmento palpal nítidamente menor (fig. 6)
 que el 3º 7

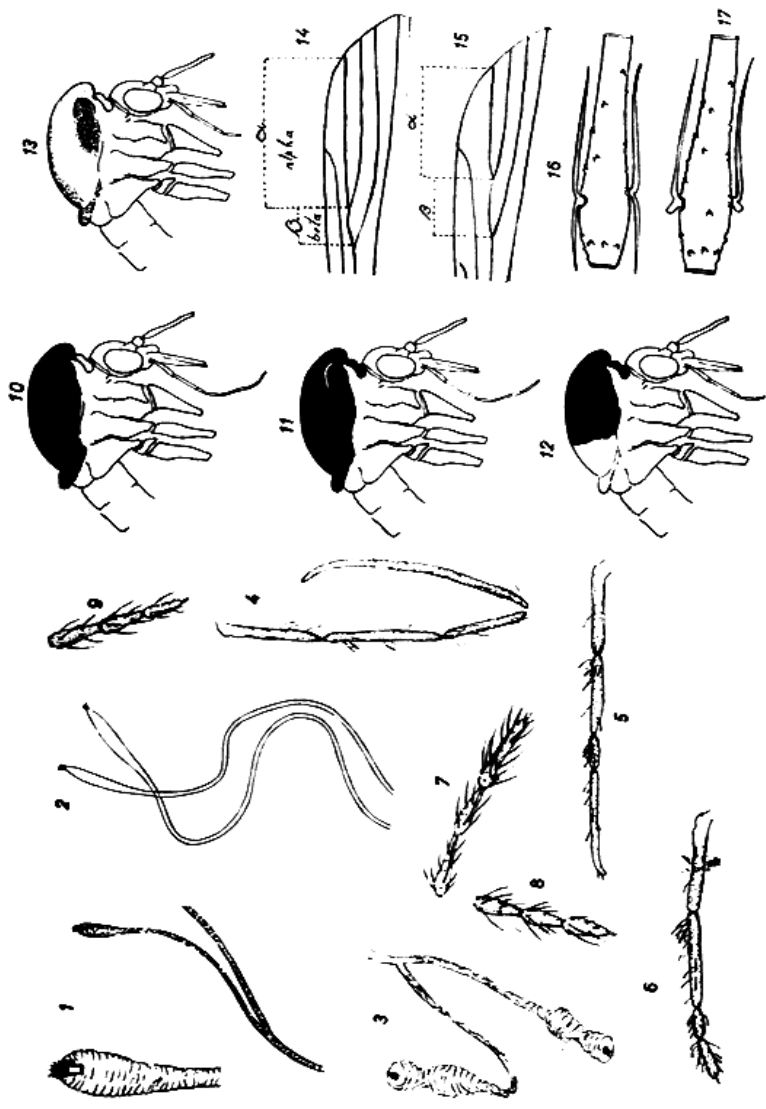
59 segmento palpal nítidamente mayor que el tercero (Fig. 5) pero menor que la suma combinada de los segmentos 3° y 4°	8
7. Mesonoto negro en sus dos tercios anteriores,	
8. Tercio posterior y escutelo blancos (fig. 12)	<i>flavis cut</i>
Mesonoto con área pigmentada distinta, a los lados de la porción anterior (fig. 13)	<i>el/at os</i>
Alpha alar más de 3 veces la longitud de beta (fig. 14)	<i>panameusis</i>
Alpha alar menor de 3 veces la longitud de beta (fig. 15)	9
9. Espinas geniculadas de los artículos antenales con larga (fig. 16) proyección anterior	<i>shaunoui</i>
Espinas geniculadas de los artículos antenales con solo corta (fig. 17) y saliente proyección anterior	<i>purzctige niculatus</i>

Para terminar esta breve comunicación acerca del conocimiento de nuestros flebotomos venezolanos, nos permitimos recordar, con nuestro mayor respeto y consideración, aspectos ún ignorados entre los hábitos de estos insectos y en la epidemiología de las leishmaniasis:

1°) Indagación por medio del proceso de precipitinas en las hembras capturadas en los focos de leishmaniasis, tendientes a establecer el origen de otros vertebrados extraños al hombre y el conocimiento de posibles reservorios de leishmanias en esas fuentes selectivas de alimentación;

2°) Practicar prueba, bioquímicas o crearlas, a fin de conocer, a partir del contenido gástrico de flebotomos capturados en la naturaleza sus requerimientos alimenticios en jugos vegetales;

3°) Estudiar los flagelados de plantas, lograr los ciclos vitales de los mismos, indagar la posibilidad de infestar insectos y ahondar en el precario conocimiento de su posible patogenicidad en vertebrados. Existe una composición ambiental en la epidemiología de las leishmaniasis y buen número de sus factores han escapado a la observación científica, a pesar de existir aparentemente ciertas relaciones en



tre muchos focos de la enfermedad en discusión y las explotaciones de caucho, balatá, goma de chicle, etc. y otras asociaciones vegetales que ignoramos.

SUMARIO

El autor hace recuento de las principales contribuciones conocidas, en la vehiculación de leishmania tegumentaria en el trópico americano por los insectos del género *Phlebotomus*. Incúlpase a la especie *panamensis* Shannon, como el transmisor natural de esa enfermedad en Venezuela, como descubrieran Pifano y sus colaborado

res, descartando la interferencia de otros hematófagos existentes en el foco de Guatopo. Resume los resultados de los investigadores americanos sobre el encuentro de la infección natural y la infestación experimental en numerosas especies de este grupo de insectos.

Clasifica en diferentes grupos las características de las especies venezolanas de flebotomos, señalando las especies comprobadamente antropófilas, aquellas de encuentro sólo ocasional, las de población predominante, las asociadas -no antropófilas- a pequeños reptiles y roedores o a guaridas de cachicamos y murciélagos, asimismo las especies antropófilas asociadas a focos de leishmaniasis tegumentaria, aquellas de mayor dispersión en el país y las especies descritas como nuevas para la ciencia.

Señala el uso de claves en la identificación de hembras antropófilas vivas, previa anestesia, por los caracteres externos y otras peculiaridades, estableciéndose en cada caso, la técnica seguida en la clasificación y en la inoculación de macerados a animales receptivos a la infección por leishmanias. Este aspecto queda ilustrado por dibujos varios y una clave gráfica que permitiría, con relativa sencillez, la rápida identificación de las hembras antropófilas vivas.

QUIMOTERAPIA DE LAS LEISHMANIASIS CUTANEAS

NICOLO ERCOLI

Este análisis de los problemas relacionados con la quimioterapia de la leishmaniasis cutánea está basado en investigaciones que estamos desarrollando desde el año 1961. La mayoría de los resultados experimentales conseguidos y los métodos empleados han sido objeto de publicaciones anteriores.

No existe correlación satisfactoria entre los datos clínicos y los resultados experimentales en la terapia de las leishmaniasis cutáneas. Las condiciones variables en los experimentos de distintos laboratorios, no permiten proyectar directamente los resultados conseguidos a la aplicación terapéutica.

Como ejemplo, podemos presentar una observación según la cual la *Leishmania tropica*, tan sensible al tratamiento y la *Leishmania difusa* (pifanoi) resistente a la terapia en el hombre, en la infección experimental del ratón muestran la misma sensibilidad.

En Brasil, Brener encontró que hay una relación directa entre las dosis de antimonio y la disminución intracelular de las leishmanias, haciendo láminas de impresión de las orejas de acures infectados con *L. enriettii*. Pero un fármaco de actividad clínica limitada dio los mismos resultados que uno efectivo.

Las limitaciones de los estudios *in vitro* son ya conocidos. Además, hemos encontrado un efecto paradójico empleando *in vitro* *L. brasiliensis*, *L. tropica* y *L. enriettii*: el compuesto antimonial activo pentavalente (Glucantime) fue totalmente inactivo, mientras el trivalente, inactivo *in vivo* mostró actividad contra todas esas cepas.

La Fungizona (amfotericina B) a su vez fue también activa *in vitro* sobre todas estas cepas, aunque la efectividad encontrada en la infección experimental del ratón fue limitadísima. Aparentemente, el antibiótico tiene un cierto efecto clínico.

Sin embargo, el estudio de la forma de leishmania en cultivo de tejido podría revelar otras correlaciones.

Examinamos los varios factores que intervienen en la determinación de la efectividad quimoterápica y en el desarrollo de la infección.

I ESPECIE ANIMAL

En la infección por *Leishmania mexicana*, la sensibilidad a los antimoniales fue mayor en hámster que en el ratón. La mayor participación de los mecanismos inmunológicos y no específicos del hámster puede explicar estos resultados.

Pero la influencia de la especie puede depender también de otros factores, entre ellos:

- a) Diferencias en el curso patológico de la infección;
- b) Estimulación de defensas *no específicas* determinadas por el fármaco mismo en grados diferentes en varias especies;
- c) El destino del fármaco debido a variaciones en absorción, distribución y metabolismo.

Nosotros consideramos que la respuesta terapéutica idéntica en el ratón de cepas que clínicamente tengan sensibilidad totalmente distinta (como *L. tropica* y *L. leproide*) es debida a un desarrollo patológico paralelo de la infección experimental y a una respuesta inmunológica moderada o nula de la especie empleada.

Estas dos condiciones conducen a una infección experimental prácticamente idéntica, que cura solamente por efecto directo del fármaco sobre el microorganismo y así conduce a la desaparición de las lesiones.

En consecuencia, podemos concluir que la *L. tropica* y la *L. brasiliensis leproide (difusa)* tienen la misma sensibilidad a los antimoniales, si excluimos los otros elementos presentados por el hospedador, que intervienen en la curación.

Aquí conviene recordar la huella que deja una infección de *L. tropica* sobre la condición inmunológica del hospedador que se refleja sobre el desarrollo de una infección sucesiva. Esta nueva infección se presenta como si fuera la continuación de la precedente: un fenómeno llamado "inmunidad isofásica", indicando que el proceso inmunológico se desarrolla en fases distintas.

Indudablemente, la falta de desarrollo de la reacción inmunológica en el caso de *L. difusa*, es la razón determinante de la grave condición clínica que no disminuye la proliferación de los parásitos en los histiocitos.

En uno de los últimos artículos del gran leishmaniólogo ya fallecido, Adler, éste se preguntaba: "Si en la leishmaniasis difusa el individuo infectado es incapaz en forma innata de una reactividad inmunológica, o si el parásito paraliza el mecanismo inmunitario. Pero es claro que en el hombre (como en el ratón) falta la reacción inmunitaria para conseguir resultados quimoterápicos satisfactorios.

En base a nuestras experiencias, podemos concluir que es posible conseguir resultados terapéuticamente distintos empleando la misma cepa en especies animales diferentes, mientras que cepas aisladas de condiciones clínicas distintas, desde el punto de vista inmunológico, sintomatológico y terapéutico, se comportan idénticamente respecto al fármaco en la misma especie animal.

Estos resultados evidencian la importancia del fenómeno inmunológico, o más generalmente, del "factor hospedador", en conseguir los resultados quimoterápicos.

11 CEPAS

Las características de infectividad y de virulencia en condiciones de laboratorio de cepas aisladas de varias formas clínicas diferentes no están en relación con la lesión humana.

Por ejemplo, la forma benigna de la *L. mexicana* induce lesiones similares a las que hemos observado con *L. difusa*. En general, varias cepas provenientes de casos de tegumentaria difusa presentaban la misma sensibilidad al antimonial empleado. En una sola ocasión hemos encontrado una cepa totalmente resistente a los antimoniales, que hemos considerado debido a la formación de resistencia en el paciente mismo expuesto por muchos años al tratamiento. Experimentalmente, no hemos conseguido la formación de resistencia.

Hay una dificultad para el estudio experimental de este problema: los organismos tratados con dosis subefectivas disminuyen la virulencia hasta el punto de que no se consiguen pases positivos. Esta variación de virulencia no es acompañada de ningún otro elemento observable.

Debemos mencionar, además, que el dermatopismo no es absolutamente específico de las leishmanias que causan enfermedades cutáneas, por cuanto un cultivo de *L. trópica* dio a veces infecciones viscerales.

Una vez conseguida la localización visceral con una cepa dermatropa, ésta tiene la tendencia de mantenerla, como ha sido demostrado por Coelho con *L. mexicana*.

Cabe agregar, asimismo, que la única leishmania que hasta ahora se ha presentado como exclusivamente dermatropa es la *L. enriettii*, aunque como describiremos más adelante hemos observado, bajo condiciones especiales, ciertas visceralizaciones.

III METODO DE INOCULACION

Conseguir una infección del mismo tamaño y gravedad no es fácil. Sin entrar en los detalles de la experimentación, diremos que para conseguir comparaciones precisas hay que emplear un inóculo idéntico y seleccionar los animales en grupos homogéneos, distribuidos uniformemente según el estado de infección.

Todavía estamos explorando cómo conseguir una infección estandarizada, constante, para el estudio experimental de los fármacos. Se podría tratar de utilizar la disminución de resistencia de los animales experimentales a la infección.

IV CONDICIONES NO ESPECIFICAS

Es interesante observar que tanto la cortisona como la quimotripsina, disminuyen la resistencia de los animales experimentales a la infección.

El significado general de estas observaciones es obvio y, sin duda, tiene un equivalente clínico: las condiciones hormonales del paciente deben influir sobre el desarrollo de la infección. El funcionamiento de ambos aparatos de defensa, no específica y específica (inmunitaria), juega un papel de primer orden en el desarrollo de la enfermedad y en su sensibilidad a la terapia.

Falta todavía la interpretación de una observación que tenemos en estudio del efecto de la implantación de órganos. La implantación de trozos de bazo provenientes de ratones curados retarda el desarrollo de la infección, mientras el bazo del animal sano no tiene efecto. Nuestra hipótesis de trabajo es que ambos mecanismos, específico y no específico, participan en esta inhibición de la infección que se consigue también con hígado de animales sanos.

V DESARROLLO DE LA INFECCION

Cuanto más avanzada es la infección, más disminuye su sensibilidad al tratamiento. Esta observación corresponde a la experiencia clínica que demuestra que la terapia temprana aumenta- el efecto curativo.

Aún pequeñas diferencias en la duración de la infección influyen sobre la susceptibilidad a la terapia. Animales inoculados antes de 40 días son más sensibles al tratamiento que los grupos inoculados antes de 60-70 días.

Además de la duración, la dimensión de la lesión es otro factor importante que influye sobre la sensibilidad a la terapia. Por ejemplo: lesiones de 0.3-0.9 cm de diámetro desaparecieron después de 25 días de tratamiento, mientras lesiones mayores (1.3-1.9 cm de diámetro) demoran 50 días de tratamiento con la misma dosis de Glucantime.

Es significativo que en este tipo de experimento el tamaño de la infección tenga más influencia que un aumento del dosaje diario de 5 gm/kg.

En la especie humana, en primer lugar, la infección clínica con una menor carga de parásitos que la experimental es más sensible al efecto quimioterápico directo y, en general, la destrucción rápida de los parásitos impide la formación de resistencia al fármaco.

VI VIA DE ADMINISTRACION DEL FARMACO

Hay que seleccionar, particularmente en el caso de los antimoniales, las condiciones mejores para aumentar al máximo la cantidad del fármaco en el organismo.

Por ejemplo, empleando Pentostam por vía intraperitoneal no hemos llegado a conseguir un efecto con dosis toleradas, mientras por vía subcutánea, que ofrece una mayor tolerancia, las lesiones desaparecieron. En términos generales la vía de administración, debe corresponder a la máxima tolerancia del fármaco.

La aplicación tópica, que según algunos clínicos fue efectiva con el método de infiltración en el caso de la quinacrina y barberina, experimentalmente no mejoró el efecto dudoso que hemos notado inyectando la Fungizona por vía sistémica; ni aumentó el efecto del Glucantime inyectándolo en la lesión.

VII FRECUENCIA Y DURACION DE LA ADMINISTRACION

La frecuencia de la administración diaria necesita una cierta información farmacológica. Por ejemplo, una inyección única diaria de un fármaco que se elimina en dos o tres horas no sería comparable con el efecto de otro fármaco de mayor retención.

En el caso de los antimoniales, se sabe que la administración por inyecciones múltiples aumenta el efecto de la misma dosis.

Es peligroso entonces insistir con una técnica de administración estandarizada, como todos tenemos tendencia a hacerlo.

VIII CRITERIOS DE EFECTIVIDAD

Por una determinación cualitativa, la regresión de la lesión confirmada microscópicamente en el caso de *L. brasiliensis* es a un criterio de efectividad. Cada animal representa una historia clínica y pocos animales son suficientes para una determinación de este tipo. Más complejo se presenta el problema cuando se trata de presentar un juicio cuantitativo.

Hay que considerar que un fármaco actúa a dos niveles distintos: tiene un efecto *clarificante* que permite recaídas y un efecto *curativo* debido generalmente a la destrucción de todos los microorganismos.

Evidentemente, desde el punto de vista clínico, solamente los fármacos que tengan esta actividad *curativa* asumen importancia mayor.

Frecuentemente, hemos encontrado parásitos en la zona subcutánea después de una curación clínica total, puncionando el tejido subcutáneo. Cuando esto sucedió, la curación clínica fue seguida de recaídas. Eso significa que los pocos parásitos residuales que se conservan en el sitio original de la infección forman un foco de metástasis, posiblemente el único. Una prolongación del período de tratamiento disminuye la incidencia de tales recaídas.

Hemos investigado si estos parásitos ocultos son más resistentes al fármaco. En el caso de *L. enriettii* podemos afirmar que no hay variación de sensibilidad.

A nuestra manera de ver, el efecto clarificante terapéutico no es paralelo al efecto curativo, o por lo menos hay una probabilidad limitada de que esto sea así. Por esta razón consideramos esencial la determinación de la dosis absolutamente curativa para dar una opinión sobre el valor del fármaco. Esto requiere observaciones que duren un año o más, ya que hemos notado recaídas pasado este tiempo.

Otro método sería la observación por un período de 4-5 meses después del tratamiento seguida de reinoculación con la misma cepa, para ver si hay protección debida a una infección latente. Si en el curso de 6 meses la reinoculación no produce lesiones consideramos al animal no curado, ya que no se consigue superinfección con manifestaciones visibles.

Mientras en el ratón la prolongación del período de observación aumenta la posibilidad de notar recaídas, en el acure infectado con *L. enriettii* puede ocurrir lo contrario. La lesión que duró 30 días después del tratamiento, pasados 60 días ya no existía.

Aquí hemos encontrado una complicación en la evaluación del efecto curativo como consecuencia, probablemente, de una inmunidad cutánea específica, y localización visceral, con una cepa considerada hasta hoy puramente dermatropa.

Acures aparentemente curados los hemos reinoculado en varios puntos, observando que no se produjo reinfección al hacerles la autopsia comprobamos infecciones viscerales. Esta visceralización de una infección considerada estrictamente dermatropa sería comparable al fenómeno observado en el Kala-azar en donde ocurre una situación contraria: la localización cutánea después del tratamiento (post Kala-azar dermatitis).

Tiene interés que en estos animales reinoculados no hemos encontrado aglutininas circulantes que estuvieran presentes en el Estado agudo de la infección.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

El autor discute, en base a sus investigaciones, la correlación entre resultados experimentales y clínicos en el campo de la leishmaniasis cutánea, tomando en cuenta la capacidad inmunológica y los parámetros que determinan el efecto quimoterápico.

- a) El efecto directo de los fármacos sobre el parásito mismo en la leishmaniasis cutánea experimental o clínica es limitado.
- b) La limitación de actividad directa del fármaco unida a la falta de reacción inmunitaria causa resistencia en ciertas formas clínicas (leproide).
- c) La participación de los mecanismos de defensa del hospedador representa el elemento determinante esencial del efecto quimoterápico.
Esta situación podría cambiarse con el descubrimiento de fármacos de actividad considerablemente más elevada y específica que los existentes.
- d) Existe la posibilidad de una inmunidad cutánea específica, que pone de relieve el problema de localizaciones viscerales después de la terapia, una información que pasamos a los anatomopatólogos.