



Fig. 28. Hiperqueratosis plantar leishmánica en una forma difusa.



Fig. 29. Curioso engrosamiento de la piel en un paciente con leishmaniasis tegumentaria difusa.

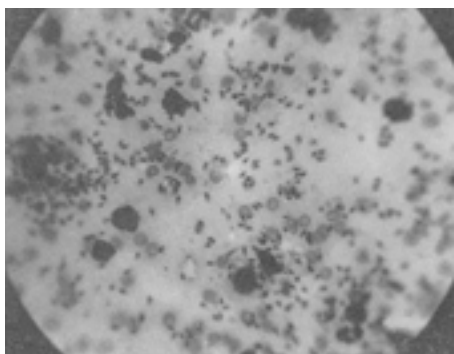


Fig. 30. Frotis por aposición, en el que se ven numerosísimas formas leishmánicas.

El frotis por aposición practicado en cualquier tipo de lesión tegumentaria, mostraba numerosísimas leishmanias, como nunca habíamos visto antes, tanto intra como extracelulares (Figs. 30 y 31), e inclusive el parásito fué puesto en evidencia en piel aparentemente sana y en sangre periférica obtenida por punción venosa. La intratermo-reacción con antígeno de Montenegro practicada en numerosas ocasiones, oscilo de la mediana positividad a la negatividad absoluta en el primero y se mantuvo permanentemente negativa en los dos últimos.

La morfología del parásito fué estudiada detenidamente, distinguiéndose un gran número de formas redondeadas, con citoplasma vacuolizado, blefaroplasto grueso, muchos en posición polar con respecto al núcleo, y rizoplasto visible; el diámetro promedio de las leishmanias era de 3,85 micras, siendo abundantes las formas en división.

Se determinó el poder patógeno en animales, efectuando inoculaciones con material tomado directamente de los pacientes y con suspensión de leptomonas de cultivo, en ratas, ratones blancos, cachicamos (*Dassypus sexcinctus*), picures (*Dassyprocta rubrata*), monos (*Cebus nigrivittatus* y *bruneus*) y en un gran número de hamsters (*Cricetus auratus* y *Cricetus fumentarius*). La infección prendió en ratones blancos y en un mono (Fig. 132), siendo lo más extraordinario y que constituyó el punto fundamental para la diferenciación con la especie *brasiliensis* clásica, el resultado obtenido en los hámsters. En estos animales se obtuvo 100% de infecciones positivas después de un período de incubación de 8 a 60 días, representada por áreas de piel infiltrada o más frecuentemente nódulos inflamatorios (Figs. 33, 34 y 35), que rápidamente evolucionaban hacia la ulceración; en el 40% de los hámsters, aproximadamente, se observó, en el curso del 4° al 6° mes, la aparición de lesiones nodulares a distancia (Fig. 36).

Tanto las lesiones iniciales como la del tipo metastático, eran extraordinariamente ricas en parásitos, lo que permitía la inoculación en serie de la enfermedad. En los hámsters, a diferencia de los ratones, jamás se observó la regresión total de las lesiones. Nunca ocurrió invasión visceral.

La inoculación de los animales por vía peritoneal fué constantemente negativa.

Se hizo una revisión de todos los casos de este tipo vistos anteriormente por otros autores, incitando a buscarla con mayor detenimiento en los medios endémicos y estudiar lo concerniente a sus aspectos iniciales. Contenía igualmente el trabajo presentado un análisis minucioso de todos los que se habían ocupado de la inoculación experimental leishmánica.

Finalmente, llegamos a expresar la creencia de encontrarnos en presencia de una cepa de leishmania que difería notoriamente de la leish-

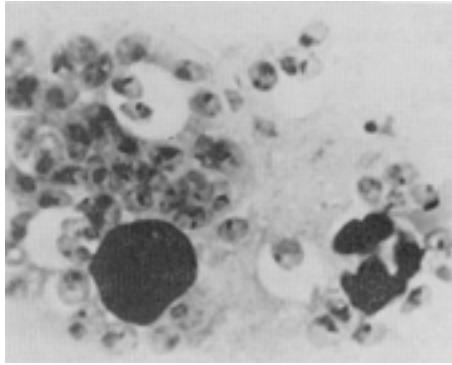


Fig. 31.-Frotis por oposición, en la que se distinguen macrófagos conteniendo numerosas leishmanias,



*Fig. 32. Mono (*Cebus nigrivittatus bruneus*) con grandes nódulos leishmánicos en raíces de las cejas. La infección prendió después de once meses y doce días de incubación.*

mania brasiliensis, productora de la leishmaniasis tegumentaria americana y resumíamos los hechos diferenciales así

1°) Riqueza extraordinaria y constante del parásito a nivel de las lesiones, excepcionalmente visto en la leishmaniasis tegumentaria americana.

2°) Alteraciones histológicas que determinan un cuadro completamente distinto.

3°) Poder antigénico diferente de las leishmaninas derivadas de la cepa en estudio.

4°) Morfología y evolución clínica de las lesiones cutáneas producidas en el hombre, en las cuales resalta la tendencia a la generalización, la evolución por brotes, el respeto absoluto por las vísceras, el discreto

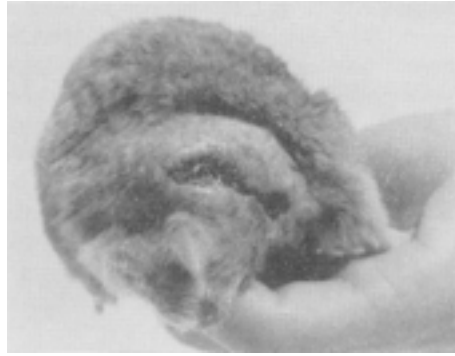


Fig. 33. Hámster (Cricetus auratus) mostrando una masa nódular ulcerada en el dorso, producida por inoculación de Leishmania brasiliensis pifanoi. En los frotis por aposición se pudo contar mas de 400 parásitos por campo microscópico.



Fig. 34.-Aspecto de perfil del mismo animal de la figura anterior.

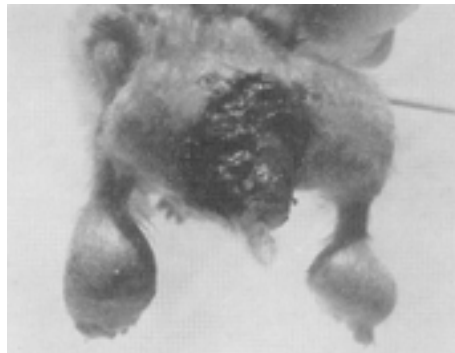


Fig. 35. Extensa ulceración leishmánica de la raíz de la cola y el dorso de un hámster, diez meses después de haber sido inoculado con L. brasiliensis pifanoi. Nótese las monstruosas inflamaciones de elefanciacas de las extremidades.

o nulo ataque de la mucosa naso-buco-faríngea; más sorprendente todavía si se toma en cuenta la larga evolución del proceso y la abundancia del parásito, que nunca ha llegado a producir las destrucciones tan frecuentes de ver en las complicaciones tardías de la leishmaniasis tegumentaria americana.

5°) La inmunología de los pacientes, con tendencia marcada hacia la hipoergia o anergia absoluta. Este comportamiento reaccional es selectivo para la leishmaniana, ya que reacciona a otros antígenos como la tuberculina, la lepromina (Mitsuda) y la bilharzina.

6°) La acción nula de todos los medicamentos conocidos como antileishmánicos, lo que confiere al cuadro caracteres de incurabilidad, y

7°) La extrema sensibilidad mostrada por el hámster sirio (*Cricetus auratus* y el *Cricetus fumentarius*) en contraste con la escasa o



Fig. 36. Masa nodular metastática en . la trompa de un hámster, cuatro meses y medio después de la aparición de la lesión inicial.

nula infectividad que para estos animales presenta la leishmania brasiliensis.

Tomando en consideración los hechos expuestos, catalogábamos el parásito en estudio como sub-especie de *Leishmania brasiliensis*, Vianna, 1911, y, en consecuencia, propusimos el nombre del ilustre parasitólogo venezolano Dr. Félix Pifano C. para designarla. La denominación concreta sería: *Leishmania brasiliensis Pifanoi*, productora de la leishmaniasis tegumentaria difusa.

Leishmaniasis mucosa: Es necesario distinguir las ulceraciones iniciales de las mucosas, de las que ocurren en la etapa tardía. Las primeras, puede decirse que en la práctica no se observan, salvo aquellas excepcionales de los labios. (Fig. 3.) La mucosa oro-nasal puede ser afectada en las primeras etapas de la afección, pero de un modo secundario, por el avance de una úlcera vecina. Estas alteraciones mucosas del comienzo se distinguen por su poca tendencia invasora y destructiva y la rápida cicatrización por la terapéutica antimonial.

El ataque de la mucosa naso-bucal constituye la complicación por excelencia de la leishmaniasis tegumentaria en su fase tardía. En la historia de la mayoría de los enfermos se encuentra referencia a ulceraciones cutáneas sufridas en arios anteriores y muestran cicatrices significativas del chancro leishmánico. Es posible, sin embargo, encontrar casos en los que el ataque mucoso aparece como marcando el comienzo; a nuestro criterio, tal cosa



Fig. 37.-Aspecto de una cicatriz leishmánica típica, muy frecuente de ver en los medios endémicos. No es posible distinguirlas, sin embargo, de las dejadas por el pián.



Fig. 38.-Amplia cicatriz de la cara dejado por un proceso ulceroso leishmánico que invadió, además, la entrada de las fosas nasales y el labio superior.

es solo aparente, permitiéndonos contemplar al respecto, las tres posibilidades explicativas siguientes : el individuo presentó una lesión inicial que, por lo discreta o fugaz, no fue tomada en cuenta y por eso no es recordada, o bien dicha alteración transcurrió confundida con la de otras afecciones (en la práctica es muy difícil e imposible, en muchas ocasiones, identificar las cicatrices iniciales leishmánicas (Figs. 37-38), entre las muchas otras que a nivel de los miembros corrientemente exhiben nuestros campesinos, como resultado de heridas e infecciones diversas.

Una última posibilidad es que la afección pueda haberse producido, sin que en realidad haya dado lugar a ninguna clase de alteración en el sitio de penetración del parásito, originándose de esta manera una especie de leishmaniasis decapitada. En apoyo de esta interpretación estaría el hecho de haber encontrado nosotros en diferentes áreas de endemidad leishniánica cierto número de sujetos con intradermorreacción de Montenegro positiva, sin mostrar ninguna clase de cicatrices en la piel. Posteriormente tuvimos la oportunidad de sorprender en algunos de estos individuos el comienzo del ataque ulceroso de la mucosa nasal y comprobar la existencia de parásitos leishmánicos.

La incidencia del ataque mucoso varía según las diferentes áreas endémicas del país (1). Tres regiones que hemos estudiado con ese objeto han arrojado porcentajes distintos, que van desde el 12% (tramo de Farriar-Aroa, Estado Yaracuy) hasta la más alta que fué de un 34% (zona de Barlovento, Estado Miranda). Entre nosotros, todos los dermatólogos están familiarizados con este tipo de complicación, siendo los especialistas de nariz y garganta los que tienen mayores posibilidades de verla. El Dr. Aurrecoechea, de la Cátedra de Otorrinolaringología de la Universidad Central, con quien hemos venido colaborando desde hace tiempo, estima que el ataque naso-oral leishmánico figura entre los motivos más frecuentes de consulta.

Estos hechos, alusivos a la incidencia de la leishmaniasis buco-nasal. y que son del dominio de todos los médicos del país, no concuerdan con lo que escribe el Profesor Pessoa, en la última edición de su Parasitología Médica, en el sentido de que la complicación nasobucofaríngea es de rara observación en Venezuela.

El período que transcurre entre la aparición de la úlcera cutánea leishmánica y el ataque nasobucal es bastante variable. Tenemos enfermos en los que el lapso ha sido solo de meses y recordamos al respecto el más corto, que en nuestra casuística ocurrió en un niño de 7 años, procedente de un vecindario cercano a Los Teques (Estado Miranda). Fué visto en marzo de 1952 por ulceración de la mejilla derecha, en donde se comprobó un mediano número de parásitos; le fué indicado tratamiento antimonial, que abandonó a la tercera dosis; cuatro meses y medio aproximadamente después comprobamos ulceración de la mucosa del tabique, con leishmanias al frotis por aposición. En otras ocasiones el período de aparición es bastante demorado, y así tenemos casos de sujetos que abandonaron la zona endémica poco tiempo después de haber sufrido el ataque inicial y presentaron la complicación mucosa más de treinta años después, siendo el más largo lapso observado el de 36 años.

Lo frecuente en el grupo de enfermos estudiado por nosotros es la ocurrencia del ataque naso-bucal 3 a 10 años después del comienzo de la

(1) Nos referimos a las áreas de antigua endemidad, pues la complicación casi no existe en aquellas zonas donde la infección data de poco tiempo, como sucede en las de exploración minera o en poblaciones de fundación reciente.

enfermedad; por esta época en la mayoría de los casos ya el chancro leishmánico se ha cicatrizado; sin embargo, no es excepcional encontrar cierto número de sujetos en quienes la alteración mucosa (bastante avanzada) coexiste con la úlcera inicial (de largos años de duración). El parásito siendo confirmado en ambas lesiones. (Figs. 39 y 40.)

Hemos creído comprobar que en los pacientes cuyo ataque inicial leishmánico estuvo localizado en la cara, la complicación mucosa de la nariz y de la boca con frecuencia aparecía en un período relativamente corto.

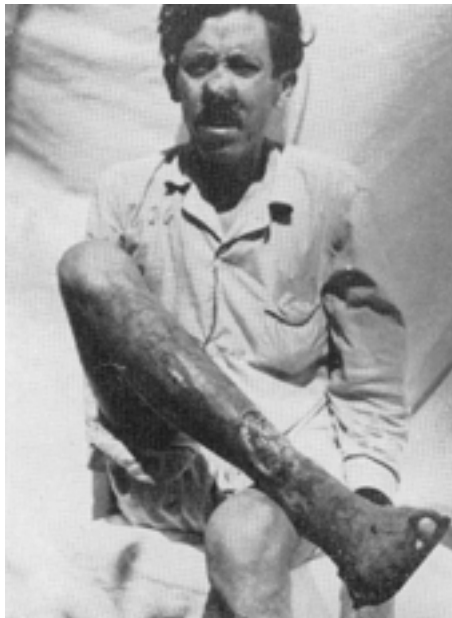


Fig. 39.-Ulceraciones leishmánicas de la pierna derecha de más de dieciocho años de evolución, coexistiendo con el ataque naso-bucal, también muy antiguo.

La edad más temprana que hemos tenido oportunidad de encontrar la complicación mucosa fué la de un niño de cinco años, procedente de Carbonero, zona limítrofe entre Carabobo y Yaracuy, quien presentaba amplia ulceración de la nariz con destrucción del sub-tabique e invasión del labio superior (Fig. 41); presentaba además ulceraciones leishmánicas del dorso del pie izquierdo y de las nalgas y perineo.

El ataque se inicia, en la inmensa mayoría de los casos, por la mucosa nasal (1). Cuando comienza por la boca, las alteraciones asien-

(1) Algunas veces antes de que aparezcan las primeras manifestaciones es posible poner de manifiesto las leishmanias en el material obtenido por raspado de la mucosa, como ha sido comprobado por primera vez por Villela, Pessoa y Pestana.



Fig. 40.-Otra ejemplo de coexistencia de la úlcera cutánea Leishmánica con el proceso naso-buco-faríngeo.



Fig. 41.-Niño de cinco años con destrucción subtabique nasal y ulceración de la boca de naturaleza leishmánica. El caso más temprano de complicación mucosa que hemos visto.

tan casi en su totalidad a nivel de la zona media sagital del paladar. En ciertas ocasiones, el ataque nasal ya se ha iniciado por esta época y las lesiones de la boca y la nariz marchan paralelamente; a veces estas últimas son tan discretas que pasan inadvertidas ante las ostensibles de la boca.

Lo frecuente es ver el proceso desarrollarse de la siguiente manera: los trastornos comienzan por la mucosa del tabique, generalmente por las dos caras, apreciándose la engrosada por la inflamación o exulcerada. La enfermedad puede permanecer de esta manera por meses y aún por años, dando lugar a ciertos trastornos de coriza y taponamiento nasal, para luego propagarse de una manera lenta a las partes vecinas. El avance se efectúa en otros casos de un modo violento, impresionantemente rápido. En una u otra forma, se ve el proceso inflamatorio y ulcerativo extenderse por toda la superficie del tabique y del suelo de las



Fig. 42.-Perforación del subtabique, distinguiéndose muy bien la luz del orificio.

fosas, para alcanzar luego la nasofaringe. El tabique nasal se adelgaza en su parte antero-inferior cartilaginosa y pronto se perfora (Figs. 42 y 43). Es clásico el respeto del parásito por las porciones óseas de la nariz y de la boca (1).

Posteriormente se observa la invasión de la piel que rodea los orificios nasales; al principio se infiltra y luego se ulcera y de este modo se propaga al labio superior (Figs. 44 y 45). El lóbulo nasal es asiento de gran inflamación y se le aprecia engrosado, duro, eritematoso y brillante. Muy conocido es el aspecto denominado "nariz en pico de loro" (Figs. 46 y 47), resultante de la pérdida del subtabique y la consecutiva

(1) Rafael Barros describió, en 1946, en el Brasil, algunos casos de leishmaniasis naso-facial, en los que demostró procesos osteolíticos que habían dado lugar a la destrucción del esqueleto osteo-cartilaginoso de la nariz.



Fig. 43.-Amplia destrucción del tabique cartilaginoso que ha transformado las fosas nasales en una cavidad única.



Fig. 44. Contornos de los orificios nasales invadidos por la ulceración leishmánica procedente de la mucosa del tabique.



Fig. 45. Perfil mostrando la invasión de la piel de la nariz por el proceso ulcerativo mucoso.

caída del lóbulo nasal, aumentado de tamaño. Algunas veces el lóbulo nasal y la piel que lo rodea se ulceran y se destruyen en parte o casi totalmente.

La mucosa bucal puede ser secundariamente invadida de dos maneras: por el progreso de las lesiones faríngeas, que, contorneando el borde posterior del velo, hacen su aparición en amígdalas y pilares del paladar, o bien porque se perfora el suelo de las fosas nasales y las lesiones se propaguen a las partes blandas de la bóveda palatina.



Fig. 46. Nariz en "pico de loro", aspecto resultante de la destrucción del subtabique con engrosamiento y caída del lóbulo nasal.

Las ulceraciones de la boca tienen el aspecto granular o de pequeños mamelones rojos, generalmente limpios, y pueden extenderse desde la raíz de los incisivos superiores hasta los pilares anteriores del paladar, es decir, que pueden cubrir todo el techo de la boca, a la cual le dan el aspecto de empedrado. Algunas veces es sólo una porción de la bóveda la atacada (Fig.48).

Entre nosotros no es infrecuente encontrar el aspecto que el Profesor Escomel, en el Perú, denominó "cruz palatina de la espundia", consistente en dos surcos situados en medio de las lesiones de la bóveda, uno dispuesto en sentido sagital y otro transversal, que sigue la línea de inserción del paladar blanco y que corta en cruz al anterior. Las lesiones de la bóveda pueden extenderse y ulcerar los pilares, las amígdalas y la úvula, que puede ser destruida parcial o totalmente. Generalmente el proceso se detiene en el istmo de las fauces; sin embargo, en tres ocasiones lo hemos visto propagarse a la laringe y alterar las cuerdas vocales, y en una producirse el ataque de la tráquea.



Fig. 47.-Aspecto frontal de la deformación nasal leishmánica, apreciándose la ectasia de los orificios y la infiltración de los bordes.



Fig. 48.-Bóveda palatina con proceso nodular leishmánico. La úvula ha sido destruida en parte.



Fig. 49.-Ataque naso-bucal de larga evolución, apreciándose significativas deformaciones y destrucciones de la nariz y el labio superior.

Cuando el proceso naso-buco-faríngeo leishmánico ha llegado a alcanzar el desarrollo descrito, el enfermo sufre notablemente. Tiene gran dificultad para respirar, lo que lo obliga a permanecer gran parte del tiempo con la boca semi-abierta. Las ulceraciones nasales sangran con gran facilidad. Es incomodado a cortos intervalos por golpes de tos seca. La masticación y la deglución son dolorosas y la voz se hace gangosa y ronca. La perforación del tabique, la ulceración y deformaciones de la eminencia nasal y del labio superior le dan al sujeto un aspecto horrible. (Fig. 49.)

Infección leishmánica asociada.- La asociación de leishmaniasis tegumentaria con otras afecciones ha sido excepcionalmente referida; en la bibliografía médica sólo hemos encontrado el caso de un campesino de 80 años, del Brasil, que presentaba una ulceración de la pierna, en la que Terra, Torres, Da Fonseca O. y Area Leao comprobaron, en cortes his-



Fig. 50. Lesiones nódulares, verrugosas y escamosas de la pierna izquierda. Asociación de leishmaniasis y cromomicosis.

tológicos, leishmanias y elementos funginos, que el cultivo permitió catalogar en el género *Acrotheca*.

Nosotros, trabajando en la colaboración con el Dr. Borelli, encontramos a principios de 1956 un caso (trabajo sin publicar) de asociación de leishmaniasis y cromomicosis. Se trataba de una joven negra de 19 años, procedente de Farriar (Estado Yaracuy), quien presentaba en la cara posterior del tercio inferior de la pierna izquierda una ulceración que databa de unos seis años aproximadamente (Fig. 50). La lesión consistía en una placa de 6 centímetros de diámetro, sembrada de nódulos en su parte central, algunos de ellos ulcerados y otros verrugosos, secos y cubiertos de gruesas escamas. El frotis por aposición fué positivo para leishmanias, por lo cual se indicó tratamiento con emético. Habiendo recibido dos series del antimonal, de 1,20 grms. cada una, con intervalo de 25 días y no habiendo obtenido una mejoría, se tuvo la sospecha de asociación, la que fué confirmada al sembrar escamas y lograr el aislamiento de *Fonsecaea pedrosoi*.

Botón de oriente en Venezuela.- En los últimos años, con el aumento progresivo de la inmigración europea, hemos tenido oportunidad de ver algunos casos de botón de oriente o leishmaniasis trópica. Los enfermos han sido en número de siete; seis de los cuales procedían de Italia y uno de la parte meridional de España. En dos, las lesiones asentaban en la oreja; en cinco de ellos, a nivel de la cara, y en dos, en las extremi-



Fig. 51.-Botón de oriente (leishmaniasis trópica). Gran nódulo inflamatorio, infiltrado y ulcerado del dorso de la mano izquierda en un emigrante español.



Fig. 52. Botón de oriente. Nudosidades ulcerosas e inflamadas, rodeadas de piel eritematosa, del ángulo interno del ojo derecho, muy ricas en parásitos, en un italiano llegado recientemente al país. La oportunidad de estudiar este paciente fué cortesía del Dr. J. Di Prisco.

dades superiores. El aspecto clínico era de nódulos, múltiples en el caso de ataque auricular y escaso o único en los restantes. (Figs. 51 y 52.)

Las lesiones eran todas muy inflamatorias, sobre todo en la cara, en la que algunos presentaban ciertos rasgos furunculoides. A diferencia de la mayoría de los casos de leishmaniasis americana, el número de parásitos encontrados en el frotis por aposición fué abundante. La intradermorreacción con leishmanina (cepas locales) resultó negativa en todos los casos. Nos fué llamativo en algunos de estos pacientes el largo

período de incubación, en ocasiones de más de seis meses; otros entraron al país con la enfermedad en etapa patente de desarrollo.

Consideramos conveniente -en lo que atañe a este asunto- una mayor vigilancia en los grupos de inmigrantes que ingresan, sobre todo en aquellos procedentes de la zona del mediterráneo, donde el botón de oriente es endémico; para evitar así que en un momento dado se siembre en nuestras zonas rurales esta nueva modalidad leishmánica.

Diagnóstico : Para el establecimiento del diagnóstico de la leishmaniasis tegumentaria se dispone, aparte del antecedente epidemiológico y la impresión clínica de las lesiones presentadas por el enfermo, de una serie de procedimientos, de los cuales unos están destinados a evidenciar el agente etiológico y los otros a indagar las alteraciones tisulares de la piel o de las mucosas, explorar las modificaciones humorales o poner de manifiesto el estado de defensa cutáneo, creado en el individuo por la colonización de los parásitos.

Vamos a pasar revista a los métodos disponibles para realizar el diagnóstico de la leishmaniasis, analizando brevemente el valor de cada uno de ellos.

1º) Estudio de los antecedentes epidemiológicos: el conocimiento de los antecedentes epidemiológicos es de extraordinaria importancia para el diagnóstico presuntivo de la enfermedad. En muchas ocasiones, el médico se inclina a pensar en leishmaniasis y, en consecuencia, proceder a la investigación de parásitos por el solo hecho de que el enfermo proviene de una región de reconocida endemidad. El diagnóstico epidemiológico debe preceder al diagnóstico clínico y es el que fundamenta en un buen número de casos, los exámenes complementarios de laboratorio. Para conferirle todo su valor, es indispensable el conocimiento a fondo de la distribución geográfica de la endemia en el país y estar al tanto de las condiciones que se precisan para contraer la infección en el medio natural.

2º) Diagnóstico clínico: El estudio del aspecto clínico de las lesiones leishmánicas reviste también una gran importancia. Aunque la enfermedad puede confundirse con un gran número de dermatosis, la experiencia adquirida de la dermatología regional, permite en muchas ocasiones sospechar con fundamento la afección, aun en ausencia de otros datos. Su importancia aumenta cuando se lo asocia al análisis epidemiológico; así, ciertas lesiones del pabellón auricular en sujetos provenientes de áreas endémicas son sinónimas - ya lo apuntamos al comienzo- de leishmaniasis y lo mismo ocurre con las complicaciones naso-bucofaríngeas.

3º) Frotis por aposición : Es el procedimiento selectivo en las formas tempranas, pues al permitir poner de manifiesto el parásito, dentro o fuera de las grandes mononucleares del tejido enfermo, establece en forma directa y definitiva el diagnóstico de la dolencia. La técnica es sumamente sencilla y al alcance de cualquier médico: retirar con un bisturí de punta fina un segmento de tejido en forma de cuña, especialmente

de los bordes de la lesión, quitar con una gasa embebida en solución fisiológica los restos de sangre, frotar el material por su cara cruenta sobre varios porta-objetos, fijar con alcohol metílico por tres minutos y teñir con solución de Guiemsa por cuarenta y cinco. Las lesiones leishmánicas recientes son relativamente ricas en parásitos; pero, a medida que envejecen, el número disminuye progresivamente hasta hacerse muy escasos, lo cual obliga, en la mayoría de las veces, a revisar minuciosamente, hasta

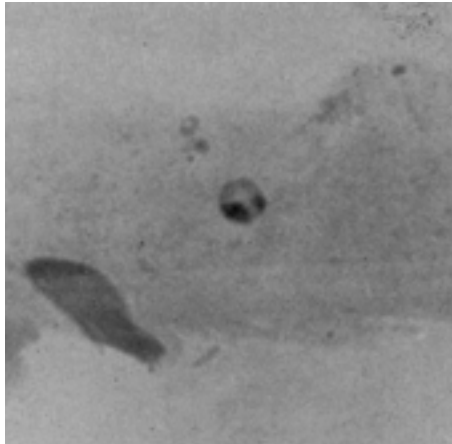


Fig 53. Frotis por aposición de L. brasiliensis americana, donde apenas se distingue un solo parásito.

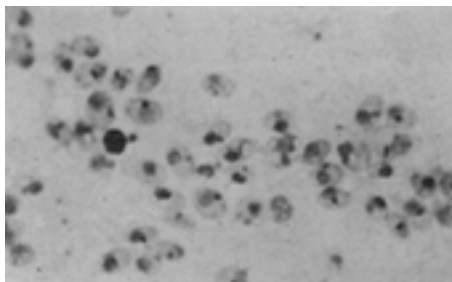


Fig. 54. Frotis por aposición de L. tegumentaria difusa. En contraste con la figura anterior, se aprecian numerosas formas.

por largas horas, las preparaciones. Ejecución correcta en la toma del material y sobre todo paciencia para la búsqueda del protozooario serán las condiciones que asegurarán el buen éxito del procedimiento.

En el material de lesiones de tipo nódular, no abiertas; en los bordes de las ulceraciones granulosas; en las lesiones satélites que algunas veces aparecen en los contornos de la ulceración madre, así como en las nudosidades que en ocasiones se forman en los trayectos linfáticos, es donde con mayor facilidad se identifica la leishmania. En las formas verrugosas, en las escamosas secas, en las gomoides, los parásitos son notoriamente escasos. (Figs. 53, 54 y 55.)

Se tiene, sin embargo, sorpresas en el sentido de que algunas lesiones de pequeña talla, de evolución tórpida y poco infiltradas, presenten una relativa riqueza de parásitos y, por el contrario, otras de aspecto muy inflamatorio, de fondo granuloso y limpio, en las que es necesario buscar por muchas horas el agente.

Otro factor que influye en la disminución de los parásitos es la infección bacteriana secundaria, escaseando su número proporcionalmente a su intensidad infectiva. Desde hace un tiempo acostumbramos usar, en los casos en que hay fuerza epidemiológica y clínica para presumir el diagnóstico de leishmaniasis y una primera búsqueda ha sido infructuosa, apósitos con antibióticos, 21 a 48 horas antes de la nueva toma de material. En las lesiones naso-buco-faríngeas del período tardío, la extraordinaria pobreza de parásitos hace fracasar su investigación en la ma-

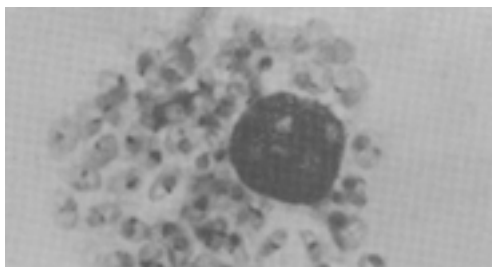


Fig. 55.-Frotis por aposición de L. tegumentaria difusa. Gran mononuclear conteniendo gran número de parásitos en su citoplasma.

yoría de los casos, de aquí que el método del frotis por aposición sea poco utilizado en estas complicaciones (1).

4º) Intradermorreacción de Montenegro: Este procedimiento, llevado a la práctica por primera vez por Montenegro en el Brasil, en 1926, tiene por objeto destacar el grado de sensibilidad cutánea creada en los individuos que han contraído la infección leishmánica. El método fué introducido en Venezuela por Mayer y Pifano en 1940.

Desde hace largo tiempo hemos tenido oportunidad de utilizarlo en un número grande y variado de enfermos, lo que nos ha permitido valorizarlo de un modo personal. El antígeno de Montenegro, conocido corrientemente entre nosotros como "leishmanina", consiste en una suspensión fisiológica fenolizada de leptomonas, obtenidas mezclando cultivos variados de leishmanias resultantes de la siembra de casos de distinta procedencia. La reacción se practica inyectando por vía intradérmica en la piel del antebrazo, 0,1 c.c. del antígeno, efectuándose la lectura 48 a 72 horas más tarde. La posibilidad está dada por una pequeña pápula o

(1) El Profesor Pessoa, en el Brasil, utilizando el procedimiento de raspado profundo del septum nasal, refiere haber encontrado una proporción muy alta de casos positivos, en sujetos con lesiones mucosas incipientes y aun aparentemente sanas.

nódulo de más de 5 milímetros de diámetro (Fig. 53), siendo más importante el grado de infiltración que el halo de eritema que frecuentemente los circunda; las pápulas y los nódulos van regresando poco a poco hasta desaparecer completamente, en la mayoría de los casos, 4 a 6 días más tarde. En algunos individuos la respuesta es tardía, entre 8 y 10 días después de efectuada la prueba.

El tiempo en que aparece la positividad en los pacientes es variable. En la enfermedad contraída en el medio natural hemos encontrado un promedio de 20 a 30 días; mientras que trabajando experimentalmente, este lapso es algunas veces muy corto, hasta de 12 días. El establecimiento del mecanismo de defensa cutáneo se efectúa, en ciertos casos, a pesar del tratamiento precoz de la dolencia; así, hemos visto sujetos portadores de lesiones leishmánicas recientes e intradermorreacción negativa, que días después de haber cicatrizado completamente, por la medicación antimonial, comenzaron a dar respuestas positivas al antígeno.

En las complicaciones naso-buco-faríngeas es de frecuente observación la fuerte respuesta a la intradermorreacción, llegando a producirse necrosis en el sitio de la inyección del antígeno. (Fig. 54.)

La intradermorreacción con leishmanina es altamente específica, no existiendo prácticamente las llamadas falsas biológicas positivas. En la leishmaniasis visceral, como en el botón de oriente, resulta negativa.

Muy interesante es el comportamiento de la intradermorreacción a nivel de las cicatrices cutáneas dejadas por la enfermedad; en un estudio que hemos venido realizando en este sentido, observamos que la respuesta a nivel de la cicatriz se va haciendo progresivamente menos positiva a medida que pasa el tiempo, para finalizar siendo absolutamente negativa. El asunto adquiere su importancia para determinar de una manera retrospectiva cuál de las cicatrices que frecuentemente presentan los campesinos ha podido corresponder al chancro leishmánico.

5°) Cultivos: Como procedimiento diagnóstico, su valor es limitado, debido a lo delicado de su técnica, la cual no está al alcance de todos los médicos. Los resultados de la siembra del material tomado a nivel de las lesiones jamás puede ser comparado con los del frotis por aposición. El medio selectivo para la siembra de la leishmania es el de Novy, Mac Neal y Nicolle, conocido universalmente como medio N.N.N. Los mejores resultados se obtienen en las lesiones recientes y está indudablemente en relación con la riqueza parasitaria, como en el caso de nódulos y formas cerradas. La antigüedad de las alteraciones cutáneas, así como su grado de infección bacteriana secundaria, disminuyen las posibilidades de aislamiento del protozoo. En los últimos años hemos reducido notablemente los riesgos de contaminación de los medios, añadiéndole pequeñas cantidades de antibióticos, especialmente penicilina, estreptomycinina o terramicina.

Cuando se obtienen resultados positivos es posible ver las formas flageladas o leptomonas al quinto día, siendo el tiempo óptimo para re-

visar las siembras entre el octavo y doceavo día. Después de haber prendido la siembra en el medio N.N.N., se acostumbra hacer pases en medios más ricos en nutrientes, como es el medio glucosado de Davis, en el cual se ve el parásito desarrollarse de una manera exuberante y permite la correcta elaboración del antígeno. Los pases sucesivos disminuyen gene-



Fig. 56. Intradermoreacción de Montenegro positiva leída a las 48 horas. Es una pápula infiltrada de ocho mm. de diámetro, rodeada de un halo eritematoso.



Fig. 57. - Intradermoreacción de Montenegro fuertemente positiva, en la que se aprecia la necrosis de la piel.

ralmente el poder antigénico de las leptomonas, por lo cual se recomienda renovar periódicamente las cepas por siembras de nuevas lesiones.

En la actualidad se dispone de un gran número de medios de cultivo para la leishmania, inclusive se ha logrado su germinación en el embrión de pollo. Muy interesantes son las experiencias realizadas por el Profesor Martín Mayer, quien encuentra aspectos macroscópicos distintos en las colonias de *L. brasiliensis* y *L. trópica*, sembradas en el medio sólido en placa de Noeller, permitiendo, según él, su diferenciación.

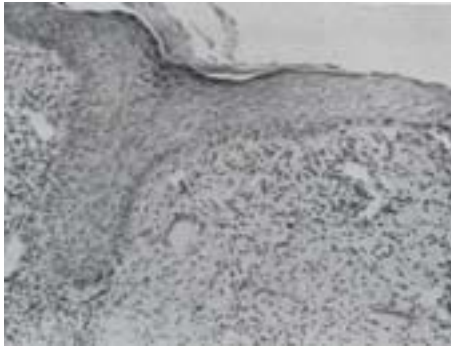


Fig. 58.-Corte histológico de L. tegumentaria americana vista con pequeño aumento. Se observa la acantosis del epitelio y el gran infiltrado del dermo, en el que se destacan algunas células gigantes.

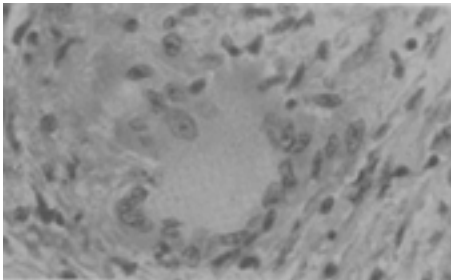


Fig. 59. El mismo corte anterior visto a mayor aumento, mostrando una franca estructura tuberculoide.

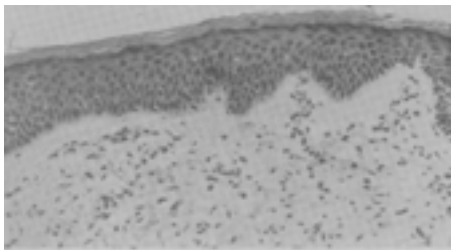


Fig. 60.-Corte de L. tegumentaria difusa vista con pequeño aumento. El epitelio está atrofiado y la dermis infiltrada discretamente por células plasmohistiocitarias.

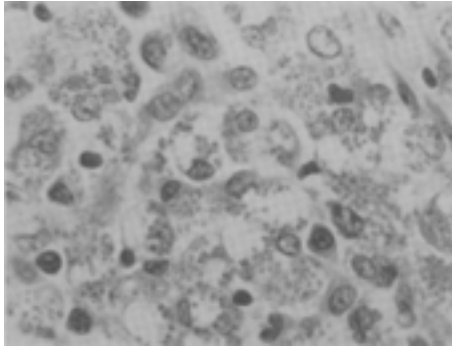


Fig. 61.-El mismo corte anterior visto con mayor aumento. Gran número de células histioides cargadas de parásitos.

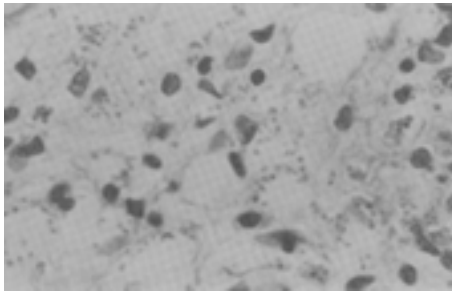


Fig. 62.-Otro aspecto del dermo mostrando el infiltrado plasmohistiocitario y la gran cantidad de parásitos.

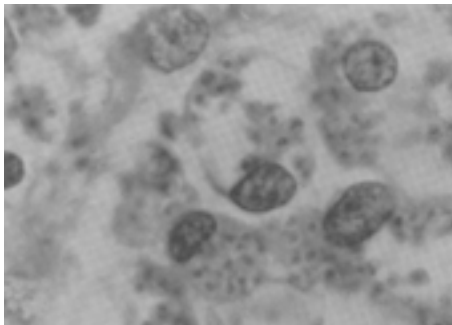


Fig. 63. El mismo corte anterior visto con inmersión para señalar la disposición de los parásitos dentro de las células histioides.

6º) Anatomía patológica: constituye un método de ayuda en el reconocimiento de la infección leishmánica, en el sentido de que permite descartar cierto número de dermatosis y circunscribir mejor el proceso.

Dada la gran variedad de aspectos de las alteraciones tisulares, tanto a nivel de la piel como de las mucosas, derivadas de múltiples factores, entre los que se destacan la edad de la infección, la forma clínica de las lesiones y las condiciones inmunológicas del sujeto, no se encuentra en el estudio histopatológico de la enfermedad ningún rasgo específico que permita asentar con firmeza el diagnóstico.

Desde el punto de vista histopatológico, el cuadro de la leishmaniasis cutánea es el de un granuloma inflamatorio crónico linfo-plasmo-histiocitario. Los elementos integrantes del infiltrado se agrupan al comienzo en pequeñas masas o nódulos ubicados de preferencia a nivel de la porción superficial del dermo; a medida que la infección se hace más antigua, el infiltrado se vuelve más intenso, dando lugar a modificaciones substanciales que recaen tanto en el epitelio como en la dermis, los cuales conducen con gran frecuencia a la desorganización y la necrosis. Llega un momento en el que se distingue alrededor de la pérdida de sustancia un intenso infiltrado de linfocitos, plasmocitos y células histioides que puede ocupar todo el dermo y el tejido subyacente.

En la epidermis se aprecia frecuentemente acantosis de grado variable; algunas veces se observa el engrosamiento de los cordones epiteliales malpighianos, los cuales se alargan y penetran profundamente en la dermis y pueden sufrir procesos de queratinización, dando origen a islotes epidérmicos, verdaderos globos córneos, que confieren al cuadro ciertos rasgos pseudoepiteliomatosos.

En la dermis puede ocurrir papilomatosis y neoformación vascular; la proliferación puede hacerse más intensa en algunos tipos celulares y distribuirse o agruparse de una manera peculiar, originando múltiples estructura, siendo la tuberculoide la más frecuente y mejor conocida.

En algunos casos es posible distinguir los parásitos en el interior de los grandes histiocitos, especialmente cuando se ha utilizado la coloración de Guemsa para teñir los cortes. (Figs. 58-63.)

En lo que se refiere a las complicaciones mucosas, no existe, por así decirlo, diferencias fundamentales con los aspectos histopatológicos de la forma cutánea.

Han sido exhaustivamente estudiados por Klotz y Lindenberg en el Brasil desde 1923, siendo muy poco o nada lo que podría agregarse. Estos autores analizan las alteraciones que ocurren en las diferentes etapas del ataque mucoso, no encontrando caracteres que permitan en un momento dado su identificación precisa.

7º) Prueba de Sabin y Feldman: En 1948, Albert Sabin y Harry Feldman, de la Universidad de Cincinnati en Norte América, describieron un nuevo fenómeno de inmunidad, en el cual las tinciones con ciertas sustancias químicas se encontraron capaces de indicar la presencia o au-

sencia de anticuerpos activos. La reacción fué aplicada, y así se la conoce mundialmente, al diagnóstico de la toxoplasmosis.

La prueba se fundamenta en la existencia en el suero de los individuos enfermos o que han padecido la enfermedad, de un anticuerpo, que ellos consideran como una especie de complemento, el cual, al ponerse en contacto por cierto tiempo y en determinadas condiciones con los parásitos causales, en presencia de un colorante dado, impide la tinción de su citoplasma.

Scorza, Torrealba y colaboradores obtienen magníficos resultados aplicándola al diagnóstico de la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas, comparables, según ellos, a las reacciones de desviación del complemento.

A principios del corriente año resolvimos ensayar la reacción en casos de leishmaniasis tegumentaria, encontrando que el procedimiento es de indiscutible valor para el diagnóstico.

La técnica empleada por nosotros fué la siguiente: incubar por 45 minutos en baño de María y a 37° C una suspensión de leptomonas de cultivo con suero del individuo sospechoso; una gota de esta mezcla es colocada posteriormente en un porta-objeto y se le añade una gota de solución alcohólica saturada de azul de metileno, previamente diluida en una solución Buffer de P.H. 11. La preparación es examinada inmediatamente al microscopio para determinar el número e intensidad de coloración de los parásitos.

En el estudio de pacientes leishmánicos en diferentes períodos evolutivos, hemos podido comprobar que la reacción conserva su positividad de una manera más o menos constante.

El interés de la prueba estaría en establecer las posibles modificaciones del principio inhibitorio, en los sujetos sometidos a tratamiento y determinar si guarda alguna relación con la curación definitiva de la dolencia. Los ensayos efectuados por nosotros en un número limitado de casos y esto será objeto de investigaciones futuras nos han permitido sospechar que tal relación se produce, y en consecuencia sería de un alto interés para juzgar con mayor propiedad acerca del pronóstico de la afección.

8°) Inoculación en animales: La infección de animales de laboratorio con leishmania brasiliensis, como procedimiento de diagnóstico, es de un valor muy secundario, pues hasta el presente no se ha encontrado un animal que sea realmente sensible a la enfermedad. Experimentalmente se ha logrado la infección de *Macacus rhesus* por Splendore en 1912, la de perros por Wenyon en 1923, la de cobayos por Águila en el Perú, la de murciélago por Adler y Theodor en 1930, las del ratón blanco por Mayer y Nauck en 1932, las del esquilo de Texas por Fuller y Geiman en 1942 y las de hámster sirio por Guimaraes y Fuller y Geiman (1942-1955).

Los resultados son muy irregulares e inconstantes, observándose la

regresión espontánea en la mayoría de ellos. La excepcional infección del hámster por la leishmania brasiliensis, en contraste con la receptividad mostrada por el animal para la sub-especie pifanoi, constituye, según informamos en páginas anteriores, la principal base diferencial entre los dos tipos de parásitos.

Profilaxia: Hasta el presente no se dispone de ninguna clase de medidas que puedan suministrar una protección eficaz contra la infección leishmánica en las regiones endémicas. Resultados favorables se han obtenido empleando los nuevos insecticidas de acción residual para la fumigación periódica de las viviendas. Es prácticamente imposible, por el contrario, el exterminio de los insectos transmisores en los sitios donde se encuentran sus criaderos, que son justamente donde mayormente se contrae la enfermedad.

Muy interesante y halagadores han sido los resultados obtenidos por Pessoa, Pestana y colaboradores en un ensayo de vacunación preventiva intentada en algunas zonas del Brasil. Estos autores inyectan tres dosis de suspensión fenolizada de leptomonas, con intervalo de una semana y conteniendo cada una 100 a 120 millones de flagelados. La revisión años después, de las áreas vacunadas, mostraron una significativa acción protectora en los pobladores.

El tratamiento en la fase temprana de la enfermedad constituye una medida de gran valor en la profilaxia del ataque tardío de las mucosas. Por nuestra parte, nunca hemos observado el ataque mucoso en pacientes que recibieron medicación adecuada en la fase reciente.

Tratamiento: Hemos utilizado diversas drogas en el tratamiento de la enfermedad: emético, fuadina, repodral, glucantime, anthiomalina, soluestibosan, espiotripan, cloroquina y antibióticos. De todos ellos, los antimoniales constituyen los medicamentos de elección, habiendo obtenido los mejores resultados con el empleo del tártaro emético y el glucantime.

La dosificación y los riesgos del emético son ampliamente conocidos por todos, por lo cual nos dispensamos de dar detalles de su dosificación.

De gran eficacia ha resultado el empleo del glucantime (antimoniato de N. metil glucamina) a razón de 0,10 grms. por kilogramo de peso y por dosis. Administramos una dosis diaria por 12 a 15 días. Repetimos el tratamiento después de 20 días de descanso. Tiene la gran ventaja de su administración por vía intramuscular y la buena tolerancia de los pacientes.

Las lesiones leishmánicas recientes ceden, por lo regular, con rapidez a la medicación antimonial. Las formas verrugosas son las más reasistentes, teniendo que recurrirse muchas veces a la ayuda que suministra la extirpación quirúrgica de las vegetaciones.

Las complicaciones mucosas naso-buco-faríngeas son muy rebeldes al tratamiento. En algunos pacientes se obtiene mejoría de las ulceraciones dando la impresión en algunos casos de haberse logrado la curación definitiva; pero cuando se tiene oportunidad de seguirlo por varios años, la mayoría de ellos recaen.

RESUMEN

Los autores presentan un trabajo en que revisan los aspectos epidemiológicos, clínicos, de diagnóstico, profilácticos y terapéuticos de la leishmaniasis tegumentaria en Venezuela. Llamam la atención sobre el aumento de la incidencia de la enfermedad en el país, analizando sus posibles causas, y expresan que en la actualidad constituye un verdadero problema en las zonas rurales y semiselváticas del país que requiere detenida atención sanitaria.

1. Desde el punto de vista epidemiológico hacen revisión de:

a) Los insectos vectores; exponiendo datos ecológicos y enumerando las 26 especies descritas y aceptadas hasta la fecha en el país. Puntualizan la necesidad de abordar estudios detallados sobre los phlebotomus a fin de determinar cuales juegan el principal papel en el mantenimiento de la endemia.

b) La amplia distribución de la enfermedad en el país, el cual es dividido en zonas de alta endemicidad que incluye numerosas poblaciones de los Estados Miranda, Yaracuy, Zulia, Trujillo y Bolívar; de mediana endemicidad, en pueblos de los Estados Falcón, Lara, Mérida, Táchira y Barinas, y zonas con casos esporádicos entre los que citan a los Estados Portuguesa, Cojedes, Carabobo, Aragua, Guárico, Apure, Anzoátegui, Monagas y el Territorio Federal Amazonas.

Incluyen un mapa en el que se señalan las áreas endémicas.

c) El estado clínico e inmunológico de los pobladores de las áreas endémicas. Las dividen en áreas de antigua endemicidad, con bajo porcentaje de pacientes portadores de lesiones cutáneas y alta proporción de reacciones de Montenegro positivas y áreas de reciente endemicidad, en las cuales son numerosos los sujetos con lesiones cutáneas, bajo el número de los que presentan ataque nasobucal y relativamente bajo el porcentaje de intradermorreacciones positivas. Encuentran la más baja incidencia en niños por debajo de 10 años de edad y en mujeres.

d) La infección natural en animales, insistiendo en una investigación más detallada a fin de encontrar los posibles reservorios de la endemia.

2) Aspectos clínicos: Hacen referencia a las modalidades del período de incubación y de la lesión cutánea inicial. Hacen hincapié en lo difícil de establecer una clasificación que realmente sea satisfactoria, debido al ex-

traordinario polimorfismo de las lesiones cutáneas. Analizan las sistematizaciones publicadas hasta el presente, expresando la necesidad de establecer una con carácter internacional. Respecto a la llamada forma "leproide" los autores expresan la creencia de que es una nueva entidad anatomoclínica y parasitológica, basados en las características clínicas evolutivas de la mayoría de los pacientes estudiados, así como su inmunología, profundas alteraciones histopatológicas, resistencia terapéutica y especialmente la acción patógena del agente causal sobre el hámster sirio, al cual infecta en un 100%. El parásito de la forma tegumentaria difusa fue considerado por los autores como una subespecie de la *Leishmania brasiliensis* clásica y la denominan *Leishmania brasiliensis pifanoi*.

Señalan las modalidades del ataque nasobucofaringeo y puntualizan lo serio de su pronóstico. Encuentran porcentajes que van del 12 al 34% en tres áreas estudiadas.

Citan un caso raro de asociación de leishmaniasis tegumentaria y cromomycosis. Finalmente, refieren siete casos de botón de oriente vistos en inmigrantes procedentes del sur del mediterráneo europeo (6 italianos y un español). Llamam la atención sobre la necesidad de una mejor inspección, desde el punto de vista dermatológico de los grupos procedentes de esa zona endémica.

3. Hacen una revisión de los métodos de diagnóstico disponibles hasta el momento actual y analizan:

a) El frotis por aposición, b) la intradermorreacción de Montenegro, c) el cultivo del parásito en medios adecuados, d) la histopatología, e) la inoculación en animales y f) la prueba de Sabin y Feldman. Respecto a este último procedimiento (establecido por sus autores en 1948 para el diagnóstico de la toxoplasmosis humana) encuentran que es de verdadero valor para el diagnóstico de la leishmaniasis tegumentaria, sospechando el valor pronóstico de la prueba.

4. Profilaxia. No se dispone hasta el presente de ninguna medida que sea realmente efectiva, dadas las dificultades de exterminar los vectores. Recomiendan ensayar la vacunación preventiva de los pobladores de las zonas de endemicidad, siguiendo las experiencias obtenidas por el Pessoa en el Brasil.

5. Tratamiento. Han ensayado diferentes drogas: emético, fuadina, repodral, glucantime, anthiomalina, soluestibosán, espirotripan, cloroquina y antibióticos. Estiman que la medicación antimonial continúa siendo la terapia de elección en la enfermedad. Consideran casi incurable el ataque de la mucosa naso-bucal.

SUMMARY

The authors review the epidemiological, clinical, diagnostic, prophylactic, and therapeutical aspects of tegumentary leishmaniasis in Venezuela. They remark on the increasing incidence of the disease in the coun-

try, analyzing its possible causes, and expressing the belief that it constitutes a real problem in rural and semi-sylvatic zones, deserving careful sanitary attention.

1. From the epidemiological viewpoint the authors report on.

a) The vector insects; fixing ecologic data and making enumeration of 26 species described and accepted up to date in the country. The writers point out the necessity of a detailed study of phlebotomus in order to establish the prominent role of this insect in the endemic maintenance.

b) Wide geographic distribution of the disease, divided in high endemicity areas: Villages of Miranda, Yaracuy, Trujillo, Zulia and Bolívar States; medium endemicity zones: Villages of Falcón, Lara, Mérida, Táchira and Barinas States; and sporadic cases from settlements of Portuguesa, Cojedes, Carabobo, Aragua, Guárico, Apure, Anzoátegui, and Monagas States and Amazonas Territory.

A map is included pointing the endemic areas.

e) Clinical and immunological studies of the inhabitants of endemic zones. Differentiation is made in areas of old endemicity with low index of patients with cutaneous lesions and with appreciable number of positive Montenegro reactions; areas of recent endemicity, with high incidence of patients with cutaneous lesions, scarce number with naso-bucal involvements and relatively low percentage of positive intradermo-reactions. Lowest incidence was found in children under 10 years of age and in women.

d) Natural infection in animals was studied, and the authors insist on more detailed investigations in order to find reservoirs of the disease.

Clinical aspects: references are made concerning incubation period and modalities of initial cutaneous lesions. The authors point out the difficulty of a satisfactory sistematization due to the fact of the extraordinary polymorphism of cutaneous lesions. Analysis is made on the present classifications and they emphasize the necessity of a new one with international characteristics. In regard to the leproid form, the writers express their belief in a new anatomico-clinical and parasitological entity. It is based upon the clinical and evolutive characteristics of the majority of the studied patients, as well as on the immunological, histopathological lesions, therapeutical resistance and parasitical behavior in the syrian hamster, which became one hundred percent infected. The parasite producer of this diffuse tegumentary form was considered as a sub-species of the classic *Leishmania brasiliensis*, named by the authors *Leishmania brasiliensis pifanoi*.

In relation with the naso-buco-pharyngeal attack, emphasis is made on the modalities and the serious prognosis of this complication. Percentages of this late involvement go from 12 to 34% in the studied areas.

One rare case of tegumentary leishmaniasis associated with chromomycosis is reported as well as seven cases of bouton d'Orient in immigrants coming from Mediterranean Europe (6 italians and one spaniard).

3. Revision of the available diagnostic methods is made and the authors analyze the value of

a) Apposition smears, b) Montenegro reaction, c) Cultures media, d) histopathology, e) animal inoculations and, f) Sabin-Feldman test. In regard to this last method (established in 1948 for human toxoplasmosis by Sabin and Feldman) which they applied to leishmaniasis the authors recognize its true value, specially in relation with the prognosis of the disease.

4. Prophylaxis. No effective measure is available up to date primarily due to difficulties arisen in the destruction of phlebotomus reservoirs. Recommendation of preventive vaccination in endemic areas is made as carried out by Prof. Pessoa (Brazil).

5. Treatment. Many different drugs have been tried : emetic, fuadin, repodral, glucantyme, anthiomaline, solustibosan, spyrotripan, chloroquin, and antibiotics. The authors estimate that antimonial therapy is still the best. The naso-bucopharyngeal forms are almost incurable with the methods available at the present time.

BIBLIOGRAFIA

1. Adler S.-Proceedings of the Four International Congresses on Tropical Medicine and Malaria. Washington, 1948.
2. Adler S.-Trans. R. Soc. Trop. Med. and Hig. - Vol. 40-701, 1947.
3. Aguiar Pupo J.-Estudio Clínico da leishmaniase tegumentar americana. Rev. Osp. C1.
4. Anauze P., Pifano F. y Vogelsand E.-Nómina de los artrópodos vulnerantes conocidos actualmente en Venezuela. Bol. de Ent. Venezolana, 1947.
5. Brumpt E.-Precis de Parasitologie. 1 Tome, 1949.
6. Berberian D. A.-Cutaneous leishmaniasis. Experimental canine cutaneous leishmania - sis. Arch. Derm. Syph. Vol. 51-193, 1945.
7. Biagi F. Francisco.-Algunos comentarios sobre las leishmaniasis y sus agentes etiológicos. Leishmania trópica mexicana, nueva sub-especie. Medicina. Tomo XXXIII, 1953.
8. Briceño Rossi A.-Distribución Geográfica de la Leishmaniosis tegumentaria y algunos datos para el glan de estudios del Kala-azar en Venezuela, 1942.
9. Briceño Iragorry y d la Plaza, G.-Una nueva especie de Phlebotomus de Venezuela. Rev. Clinic. Luis Razetti, 1943.
10. Convit J. y Lapenta P.-Sobre un caso de leishmaniasis de forma diseminada Rev. de la Pol. Caracas XVIII, 1948.
11. Costa Oswaldo G.-American (mucocutaneous) Leishmaniasis. Observations. Vol. 49. N9 3 - Arch. Derm. Syph, 1944.

12. Convit J., Reyes O. y Kerdel F.-Mem. 69 Congreso de Medicina. Caracas. Nbre. 1955. Leishmaniasis tegumentaria difusa amérgica.
13. Campins, Humberto-Comunicación personal.
14. Convit J., Alarcón C. J., Medina Rafael, Reyes O. y Kerdel F.-Leishmaniasis tegumentaria difusa. Nueva entidad anatómica clínica. Trabajo leído en el Congreso Ibero-latino-americano efectuado en México. Octubre 1956.
15. Craig and Faust. E. C.-Clinical, Parasitology.
16. Dostrowsky A. and Sagher F.-Diagnostic Significance of the Culture Method in Cutaneous Leishmaniasis (oriental sore). Arch. Derm. Syph. 54-5-1946.
17. Escome I, Edmundo.-La Leishmaniosis Americaine et les Leishmaniosis en Amerique. Bull. pat. Ex. París, 1929.
18. Fox Howard.-Cutaneous Manifestations of Some Tropical Diseases. Vol. 59. Nº 2, 1949.
19. Forbes M. Allen.-Exogenous Cutaneous Leishmaniasis Proved by Culture. Arch. Derm. Syph. Vol. 58. NO 3, 1948.
20. Fasal Paul.-Handbook of Tropical Dermatology and Medical Micology. Simons. R.D.G. Amsterdam, 1952.
21. Fuller M. S. and Geiman Q. M.-South American Cutaneous Leishmaniasis in Experimental Animals Journ of Paras. Vol. 28. NO 5, 1942.
22. Foratin O.-Infección Experimental del perro con *L. brasiliensis*. Sao Paulo, Brasil, 1955.
23. Goldman, León.-Types of American Cutaneous Leishmaniasis. Dermatological Aspects. Am. Journ of Trop. Med. Vol. 27. NO 5, 1947.
24. Hoare C. A.-Cutaneous Leishmaniasis. (Critical Review of Recent Russian Work) Trop. Dis. Bull. B. D. 41, 1944.
25. Iturbe, Juan-Primer caso de Leishmaniasis en Venezuela. Gaceta Médica de Caracas. 15 de febrero de 1917.
26. Iriarte, David.-Estudios entomológicos y parasitológicos. Caracas, 1948.
27. Iriarte, David.-Leishmaniosis. Bol. de la Cl. Luis Razetti, 1942.
28. Kirk, R.-The Differentiation and Nomenclature of Leishmania. Parasitology. 39 - 3 - 4, 1949.
29. Kirk, R.-Experimental of Leishmania. Parasitology. 40 (1-2), 1950.
30. Mayer M. und Nauck E. G.-Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten. Berlín, 1932.
31. Mayer M. y Pifano F.-Sobre el cultivo de Leishmania trópica en Venezuela e intra-dermo-reacción con leishmania. Rev. San. y As. Soc. VI-3, 1941.
32. Mayer M., Convit J. y Pifano F.-Estudios experimentales con una cepa de Leishmania brasiliensis proveniente de un caso de leishmaniasis tegumentaria diseminada de aspecto lepromatoso. Arch. Ven. de Pat. Trop. y Paras. Médica. Vol. 1, NO 2, 1949.
33. Manson Bahr F. H.-Enfermedades Tropicales. XII Edición.
34. Mirza A.-El desarrollo de *Ph. panamensis* Shanon, 1926, y *Ph. gomezi*, Nitzulescu, 1931 (Diptera Psychodidae), en condiciones de laboratorio. Rev. de Sanid. y Asist. Social, Nos. 5 y 6. Die. 1951.
35. Medina, Rafael, y Romero, Jesús-Estudio clínico y parasitológico de una nueva cepa de leishmania. Caracas, 1957.
36. Napier Everard, L.-The Principles and Practice of Tropical Medicine. New York, 1946.
37. Ortiz, Ignacio, y Pardo, L. E.-Presentación de un caso de leishmaniasis tegumentaria múltiple con lesiones lepromatoides. Bol. del Lab. de la Cl. Luis Razetti. Año IX - Vol. XV, 1949.
38. Ortiz, Ignacio-Descripción de dos nuevas especies del Género Phlebotomus Rondani, 1840 (Diptera Psychodidae) de Venezuela. Acta Biológica Venezolana, Junio de 1954.
39. Ortiz, Ignacio.-Nota sobre Phlebotomus gomezi Nitzulescu, 1921, y Phlebotomus cruciatus. Bol. del Lab. de la Clínica Luis Razetti. Junio de 1947.
40. Ortiz, Ignacio-Revisión histórica de nuestros phlebotomus con citación de una especie (*Ph. cruciatus*) nueva para Venezuela. Bolet. del Lab. de la Clín. Luis Razetti. Diciembre de 1942.

41. Ortiz, Ignacio-Contribución a la Entomología Médica del Estado Falcón. Bol. del Lab. de la Clín. Luis Razetti. Junio de 1944.
42. Ortiz, Ignacio-Sobre dos nuevos machos del Género Phlebotomus (Diptera Psychodidae). Rev. de Sanid. y Asist. Social. Enero-abril, 1952.
43. Pessoa, S.-Parasitología Médica. 1956.
44. Prado Barrientos, Luis.-Mem. Inst. Osw. Cruz. Tomo 46. Fase-2, 1946.
45. Pifano, F.-La Leishmaniasis Tegumentaria en Venezuela. Arch. Ven. Med. Trop. y Par. Médica. Vol. I, NO 2, 1949.
46. Pifano F., Medina Rafael, Medina Mariano y Roemer M.-La Leishmaniasis Tegumentaria en Venezuela. Mem. Zas. Jorn. Derm. y Vener. Caracas, 1951.
47. Pifano F. y Ortiz, Ignacio-Representantes venezolanos del Género Phlebotomus Rondani, 1840. Rev. de Sanidad y As. Social. Enero-abril, 1952.
48. DR. Pifano, F.-Phlebotomus transmisores de Leishmaniasis Tegumentaria en el Valle del Yaracuy. Bol. Ent. Venezolano. 2-99-102, 1943.
49. Pifano, F.-La leishmaniasis tegumentaria en el Edo. Yaracuy. Rev. de la Pol. Caracas, 1940.
50. Sánchez Covisa J. y Guerra, Pablo.-Las leishmaniasis tegumentaria en Venezuela. Rev. Pol. Caracas, N° 54, 1940.
51. Sagher F.-Leishmania Vaccine Test in Leishmaniasis of the Skin (Oriental Sore). Arch. Derm and Syph. Vol. 55, N° 5, 1947.
52. Stitt's-Strong.-Diagnosis. Prevention and Treatment of Tropical Diseases. Vol. 1. Six Edit., 1942.
53. Tejera, Enrique.-La leishmaniasis americana en Venezuela. Academia Nacional de Medicina, 1919.
54. Wenyon, C. M.-Protozoology. London, 1926.
55. Sabin Albert and Feldman Harry.-Dyes as Microchemical Indicators of a New Immunity Phenomenon Affecting a Protozoon Parasite (Toxoplasma). Science, Dec. 10, 1948.