

Inmunoterapia de la leishmaniasis cutánea: factores que influyen en su efectividad

Immunotherapy of cutaneous leishmaniasis: factors that influence their effectiveness

José Albar Carrero Rangel*, Rafael Horacio Borges, Jacinto Convit García, José Avilan Rovira & Hector De Lima

RESUMEN

En Venezuela se utiliza la inmunoterapia por su bondad terapéutica y operacional en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea y se aprecian diferencias de su efectividad entre los servicios locales de salud que la emplean. En el estado Mérida, donde se tiene un bajo nivel de falla terapéutica, se desconocen los factores de riesgo ó de protección que la determinan. Por ello se planteó realizar un estudio epidemiológico de casos y controles para evaluar los factores individuales demográficos, clínicos, inmunológicos y adherencia terapéutica que influyen en dicha efectividad. El ajuste con regresión logística determinó según definición: a) Demográfica: como riesgo las edades extremas, tabaquismo y de oficio doméstico, con protección en el alfabeto educativamente, b) Clínica: como riesgo la forma intermedia, cinco o más lesiones, infección secundaria y ubicación en pié, con protección en la forma localizada y tamaño menor a 60 mm, c) Inmunológica: de riesgo las bajas respuestas a leishmánina y PPD, d) Adherencia terapéutica: son riesgo la aplicación tópica y aseo local inadecuados. Se concluye, hay factores de riesgo y protección que modelan la eficacia de la inmunoterapia, lo que en consecuencia demanda una dinámica vigilancia clínico-epidemiológica para potenciar dicha terapéutica.

Palabras clave: Leishmaniasis, inmunoterapia, eficacia, factores de riesgo, estudios de casos y controles, Venezuela.

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis es una enfermedad metaxénica parasitaria de distribución mundial, endémica en 100 países, existiendo 350 millones de personas en riesgo, con una prevalencia estimada de 12 a 14 millones de casos y una incidencia anual de 1.500.000 casos de las formas cutáneas y 500.000 casos de la forma visceral (WHO, 2010). En Venezuela en el periodo 1988-2007 se reportaron un total de 47.762 casos para un promedio de 2.388 casos/año y una tasa

SUMMARY

Immunotherapy is used in Venezuela as treatment of cutaneous leishmaniasis and there are differences among the health services that use it. In Merida State there are a low proportion of failures, but the factors that are related to this failure are unknown. A case-control study was planned to evaluate the demographics, clinical, immunological factors and the treatment compliance that can be related to the effectiveness. Logistic regression showed that the factors related to failure were: a) demographics: lower and older ages, smoking, domestic labor and illiteracy; b) clinical: intermediate leishmaniasis, five or more lesions, aggregated infection, lesions in feet, and lesion size above 60 mm; c) Immunology: low reactivity to Montenegro and tuberculin tests; d) treatment compliance: use of incorrect topical substances and inadequate cleaning of ulcer. As a conclusion, there are several factors that influence treatment response, that require clinical and epidemiological surveillance to increase the effect of therapy.

Key words: leishmaniasis, Immunotherapy, effectiveness, risk factors, case-control studies, Venezuela.

de 10,5 por cien mil habitantes. Se presenta en casi todo el país, siendo importante el riesgo en la región andina, el Estado Mérida para el periodo 1988-2007 reporto 5.596 casos lo que equivale al 9,63 % del total nacional, a predominio del varón en edad productiva tiene gran impacto en la familia y la comunidad (De Lima *et al.*, 2010).

En el tratamiento hay múltiples medicamentos (Koff, 1994) de variada efectividad y efectos colaterales, entre otros los antimoniales, la inmunoterapia (IMT)

(Convit *et al.*, 1996), anfotericina y pentamidina. En el país, el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) para controlar la enfermedad desde hace más de dos décadas utiliza la IMT como tratamiento de primera elección en la leishmaniasis cutánea (Convit *et al.*, 1995). La IMT es un producto combinado de promastigotes de *Leishmania* spp. pasteurizados más bacilos de Calmette-Guerin, que además de tener altos porcentajes de curación, es económico, tiene escasos efectos colaterales y es de buena aplicación operacional (Convit *et al.*, 1996; 2003).

La IMT muestra significativas diferencias de efectividad al comparar los resultados obtenidos en los servicios locales del país donde es usada. El Estado Mérida reporta alta efectividad de curación (95–97 %); no obstante se desconocen los factores individuales asociados de riesgo o protección, siendo esto una debilidad para el manejo de la IMT (Convit *et al.*, 2003). La estrategia en el control del enfermo es tratarlo con la IMT y controlar aquellas variables individuales específicas que permitan disminuir aún más la falla terapéutica o potenciar la efectividad.

Esto plantea como objetivo del presente trabajo una investigación epidemiológica que tomando en cuenta los aspectos demográfico, clínico, inmunológico y de adherencia al tratamiento, nos permita identificar aquellas condiciones que actúan como factores de riesgo o como factores de protección en la aplicación del tratamiento con la IMT, que dificultan o contribuyen a la curación, de manera que perfeccionando este conocimiento se restituirá el paciente de forma más rápida con un efecto terapéutico óptimo.

Este resultado, ajustado a las normas, pautas y procedimientos en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea, orienta con más claridad el plan terapéutico o en su defecto permite diseñar otras opciones y/o esquemas alternativos más adecuados al paciente.

MATERIALES Y METODOS

Es un estudio epidemiológico analítico comparativo de casos y controles, en razón 1:3 (tres controles por cada caso), de pacientes tratados por leishmaniasis cutánea con la IMT bajo las normas, pautas y procedimientos del Servicio Autónomo Instituto de Biomedicina (SAIB) (Convit *et al.*, 1995).

Se define como: 1.- Fracaso (Casos), al paciente tratado con la IMT que no curó después de 25 semanas de aplicar la primera dosis; 2.- Éxito (Control): al paciente tratado con la IMT que curó en 25 semanas o menos después de aplicada su primera dosis; 3.- Curación: la total cicatrización de las lesiones leishmánicas, sin lesiones satélites (infiltrados) y ausencia de cadenas linfáticas. Los criterios de inclusión de los casos y controles son: ser diagnosticados en el Servicio de Dermatología Sanitaria del estado Mérida y tratado sólo con la IMT. En forma retrospectiva a partir del año 2006 y según el número de registro de nómina del servicio se recolectan datos de la historia "sustituir por": clínica de los casos. Se tomaron como controles los individuos identificados con los números inmediatos superior e inferior acorde a la fecha de su ingreso a menos que alguno de esos números tuviera el criterio para ser clasificado como caso, en cuyo evento se tomó el siguiente número más próximo. Se procesó la información en Epi-Info, SPSS versión 11 y Excel, y representado en tablas, donde el primer tamizaje es un análisis univariado y aquellas variables significantes se someten a un segundo tamizaje de análisis multivariado (regresión logística). El nivel de significancia es alfa: 0,05 bilateral, para región crítica del 95 %.

De una población de 1.200 pacientes (2001–2006) del Servicio de Dermatología Sanitaria del Estado Mérida, para una muestra calculada por el programa Epi-Info 2003 (Statcalc), se seleccionaron 240 individuos (60 casos y 180 controles), por criterio de selección en frecuencia de la variable en el grupo control de 50 %, un error alfa de 0,05, un error beta de 0,2 y la razón de discrepancia de 2,5 para esa variable.

Se plantean como variables: A) Dependiente, la respuesta clínica (curación); B) Independientes: a) Demográficas (género, edad, unión marital, nivel educativo, ocupación, tiempo en el área y hábitos); b) Aspectos comórbidos (índice de masa corporal (IMC), trastornos cardiovasculares, renales y endocrinometabólicos (CAREM); Características de la lesión (tiempo de evolución, número, ubicación, tamaño), formas clínicas (leishmaniasis cutánea localizada (LCL) y leishmaniasis cutánea intermedia (LCI), infección secundaria y adenopatía regional); c) Aspectos inmunológicos (Leishmanina, PPD); d) Aspecto adherencia al tratamiento (regularidad de aplicación y número de vacunas, efectos adversos, cura local y terapia tópica), y C) Intervinientes, escasez de recursos económicos, aspectos psicológicos.

RESULTADOS

En la Tabla I, se presentan los resultados del primer análisis univariado determinándose las siguientes variables como factores de riesgo: a) *demográficas*: género mujer, la edad menor de 5 y mayores de 65 años, ocupación servicio doméstico y tabaquismo; b) *clínicas*: infección secundaria severa, tener 5 ó más lesiones, forma clínica LCI y de ubicación en cara, cuello, oreja, pie y tamaño > 60 mm de diámetro; c) *inmunológicas*: leishmanina entre 11 y 20 mm y PPD menor de 10 mm de diámetro y d) en la adherencia a la IMT: mal aseo local y uso de tópicos inadecuados. Como factores de protección por definición *Demográficas*: edad de 5-14 años, alfabeto y obreros; *clínicas*: lesiones de tamaño menor a 60 mm y forma clínica LCL; *inmunológicas*: leishmanina entre

21 y 30 mm y PPD entre 10 y 20 mm, y la adherencia a la IMT: Aplicar 3 dosis de vacuna.

Con estas variables significantes se realizó un segundo tamiz de ajuste con regresión logística no condicional (Tablas II y III), resultando factores de riesgo según definición: a) *demográficas*: edad menor de 5 y mayores de 65 años, ocupación servicio doméstico y tabaquismo; b) *clínicas*: infección secundaria severa, 5 ó más lesiones, forma clínica LCI y de ubicación en pie; c) *inmunológicas*: leishmanina entre 11 y 20 mm y PPD menor de 10 mm de diámetro y d) en la adherencia a la IMT: mal aseo local y uso de tópicos inadecuados. Como factores de protección *demográficas*: alfabeto; *clínicas*: lesión de tamaño menor a 60 mm y forma clínica LCL; *inmunológicas*: leishmanina entre 21 y 30 mm y PPD entre 10 y 20 mm.

Tabla I. Inmunoterapia de la leishmaniasis cutánea: factores que influyen su efectividad. Variables según frecuencia, porcentaje y significancia (análisis univariado).

Variables	Casos		Control		valor	OR	LC (95%)	PRA (%)	FE (%)	
	N°	%	N°	%	P	(a)	(b)	(c)	(d)	
Genero Mujer	35	58,3	76	42,2	0,0301863	1,9	1,02 - 3,62	47,9	28,0	
Edad	< 5 años	7	11,7	6	3,3	0,0086464	3,8	1,04 - 14,35	73,9	9,0
	5 - 14 años	8	13,3	55	30,6	0,0086464	0,4	0,14 - 0,83		
	> 65 años	7	11,7	6	3,3	0,0135221	3,8	1,04 - 14,35	73,9	9,0
Nivel Educativo	Alfabeto	19	31,7	107	59,4	0,0000190	0,3	0,16 - 0,61		
Ocupación	Servicio doméstico	24	53,3	31	26,1	0,0009594	3,2	1,50 - 7,06	69,1	37,0
	Obrero	2	4,4	22	18,5	0,0430965	0,2	0,02 - 0,90		
Habito	Tabáquico	8	13,3	8	4,4	0,0168274	3,3	1,06 - 10,29	69,7	8,0
Infección (severa)	Si	15	25,0	6	3,3	0,0000003	9,7	3,28 - 31,80	89,6	22,0
Tipo de lesión	LCI	16	26,7	11	6,1	0,0000013	5,6	2,25 - 14,00	82,1	21,0
	LCL	44	73,3	169	93,9	0,0000013	0,2	0,07 - 0,44		
N° de lesiones	5 y +	14	23,3	9	5,0	0,0000294	5,8	2,18 - 15,16	82,7	19,0
Ubicación	Cara, Cuello, Oreja	9	15,0	9	5,0	0,0108698	3,4	1,15 - 9,82	70,1	11,0
	Pie	12	20,0	11	6,1	0,0015501	3,0	1,47 - 10,07	67,4	11,0
Tamaño	> 60 y + mm / ø	10	16,7	4	2,2	0,0002159	8,8	2,38 - 39,63	14,8	15,0
	< 60 y + mm / ø	50	83,3	176	97,8	0,0002159	0,1	0,02 - 0,42		
Leishmanina	11-20 mm / ø	30	50,0	59	32,7	0,0167664	2,1	1,09 - 3,58	51,2	26,0
	21-30 mm / ø	22	36,7	101	56,1	0,0090658	0,5	0,24 - 0,86		
PPD	< 10 mm / ø	42	70,0	64	35,6	0,0000033	4,2	2,16 - 8,36	76,4	53,0
	10-20 mm / ø	13	21,7	105	58,3	0,0000009	0,2	0,09 - 0,41		
Aseo adecuado	No	37	61,7	41	22,8	0,0000000	5,5	2,79 - 10,73	81,7	50,0
Tópico adecuado	No	41	68,3	68	37,8	0,0000384	3,6	1,83 - 6,95	71,0	49,0
Dosis (vacuna)	3 dosis	56	93,3	179	99,4	0,0146527	0,1	0,00 - 0,82		

(a): Razón de discrepancia, (b): Limite de confianza, (c): Proporción de riesgo atribuible, (d): Fracción etiológica.

DISCUSIÓN

La leishmaniasis cutánea, es una infección parasitaria crónica y de predominio en el área rural con debilidad social, la cual tiene como medida de control y tratamiento la IMT, que por ser de primera elección en la curación “obligan” a potenciarla. Por lo tanto, dada la variada respuesta clínica existente se hace necesario el análisis de las variables individuales de riesgo ó protección (Soto & Soto, 2006; Santos *et al.*, 2005; Mayrink *et al.*, 2006; Izasa *et al.*, 1999).

Con relación a la edad, la IMT tiene una probabilidad de fracaso 6,51 veces mayor en los menores de 5 años ($P < 0,05$) con respecto a las otras edades, por carecer de maduración completa del sistema inmune, en estos la inmunidad innata es débil y la protección específica dependiente de respuesta inmunitaria adaptativa no está desarrollada completamente, siendo precisamente la base de la

curación con la IMT, así las leishmanias causan infecciones crónicas persistentes retardando la curación (Ampuero *et al.*, 2005; Rodríguez *et al.*, 2006; Abbas *et al.*, 2000; Cabrera, 1994). Además, en la cotidianidad infantil el jugar o deambular junto a circunstancias clínicas (ubicación y número de lesiones) son causa de traumatismos sucesivos con procesos inflamatorios crónicos e infección secundaria retardando la cicatrización (Rodríguez *et al.*, 2006; Ampuero *et al.*, 2005). También por la condición psicoafectiva (dolor) del infante los padres realizan curas locales de baja calidad ó por su representación social aplican sustancias tóxicas no adecuadas que retardan la curación (Yalk *et al.*, 2004; Ellison & Harney, 2000; Soto *et al.*, 2005).

Al otro extremo de la vida, tener 65 y mas años de edad hace 3,83 veces más probable a fracasar que los de otra edad, si bien tienen “defensas desarrolladas”, la tendencia es al desgaste biológico propio del sistema

Tabla II. Immunoterapia de la leishmaniasis cutánea: factores que influyen su efectividad. Estudio de casos y controles, variables de riesgo según su dimensión por análisis de regresión logística condicional, Mérida, Estado Mérida.

Dimensión	Variable	(OR) (a)	IC95% (b)	P (c)
Demográfica	- Edad (< 5 a)	6,51	1,95 - 21,66	0,0022
	- Ocupación (Oficio doméstico)	3,98	1,60 - 9,86	0,0028
	- Edad (65 a y +)	3,83	1,15 - 12,71	0,0282
	- Hábitos (Tabáquico)	3,80	1,31 - 10,98	0,0136
Clínica	- Infección secundaria (severa)	5,13	1,61 - 16,36	0,0057
	- Forma clínica de la lesión (LCl)	3,61	1,36 - 9,57	0,0098
	- Número de lesiones (5 y +)	3,09	1,09 - 8,77	0,0337
	- Ubicación (Pie)	2,82	1,01 - 7,91	0,0481
Inmunológica	- PPD (< 10 mm)	4,29	2,26 - 8,13	0,0000
	- Leishmanina (11 - 20 mm)	2,10	1,12 - 3,94	0,0195
Adherencia a tratamiento	- Aseo local (no adecuado)	4,79	2,51 - 9,13	0,0000
	- Aplicación tóxica (no adecuada)	2,98	1,54 - 5,74	0,0011

Fuente: encuesta epidemiológica. (a) Razón de posibilidades (Odds ratio). b) IC95%: intervalo de confianza de 95 %. c) Nivel de significación: P valor: 0,05.

Tabla III. Immunoterapia de la leishmaniasis cutánea: factores que influyen su efectividad. Estudio de casos y controles, variables de protección según su dimensión en análisis por regresión logística condicional, Mérida, Estado Mérida.

Dimensión	Variable	(OR) (a)	IC95% (b)	P (c)
Demográfica	- Nivel educativo (Alfabeto)	0,28	0,14 - 0,56	0,0003
Clínica	- Forma clínica de la lesión (LCL)	0,20	0,08 - 0,48	0,0003
	- Tamaño de lesión (< 60 mm)	0,13	0,03 - 0,48	0,0021
Inmunológica	- PPD (11 - 20 mm)	0,16	0,07 - 0,33	0,0000
	- Leishmanina (21 - 30 mm)	0,39	0,20 - 0,75	0,0051
Adherencia a tratamiento	- Aseo local (adecuado)	0,18	0,09 - 0,36	0,0000
	- Aplicación tóxica (adecuada)	0,31	0,16 - 0,61	0,0007

Fuente: encuesta epidemiológica. (a) Razón de posibilidades (Odds ratio). b) IC95%: intervalo de confianza de 95 %. c) Nivel de significación.

inmunológico, aunado a otras condiciones propias de la edad (disminución del riego sanguíneo y capacidad fibroblástica). Las comórbidas, propias de esta edad como la hipertensión arterial, diabetes, arteriosclerosis, obesidad, ayudan a disminuir el riego sanguíneo, conllevando al déficit de O₂ y nutrientes tisulares, entre otros, que facilitan la infección secundaria afectando la curación (Rodríguez *et al.*, 2006; Lázaro & Longo, 2001; Abbas *et al.*, 2000). Además, por la actividad agrícola y el medio que habitan se exponen a materias infecciosas (tierra, heces de animales, etc.), así como traumas de la lesión por plantas y maquinarias entre otros, unos elementos adversos a la curación clínica. Estos hallazgos evidencian que las edades extremas influyen en el desenlace clínico, en concordancia al reportado por otros autores (Soto & Soto, 2006; Mayrink *et al.*, 2006; Rodríguez *et al.*, 2006; Palacios *et al.*, 2001; Lázaro & Longo, 2001).

Con ocupación doméstica donde el género femenino es un atributo ligado, y en la áreas endémicas lo doméstico es básicamente realizado por mujeres, un hecho no casual, pues obedece a un enfoque social donde a la mujer se le asigna un carácter "subalterno", que le condiciona estilos de vida con problemas de salud y entre ellos la curación de úlceras leishmánicas (Castellanos, 2001; Carrero & Contreras, 2008). Una situación biológica con nexo social en mujeres en edad fértil y/o productiva con ocupación doméstica y leishmaniasis son la gestación, parto, puerperio, lactancia, cuidado de hijos y la actividad hogareña implícita (con largas jornadas de trabajo) como fuente de problemas por la doble o triple jornada que se traduce en fatiga e incremento de la falla terapéutica (Izasa *et al.*, 1999; Rodríguez *et al.*, 2006; Castellanos, 2001). De esta manera, una condición patológica frecuente en la mujer del medio rural con leishmaniasis en miembros inferiores es la insuficiencia vascular periférica (varices), que aunado a la bipedestación prolongada, retardan el riego sanguíneo e incrementan la propensión a las infecciones secundarias haciendo crítico curar úlceras en miembros inferiores (Moreira *et al.*, 2002; Ampuero *et al.*, 2005). De igual forma, las domésticas tienden a posponer sus necesidades de salud, educación y recreación ante los otros miembros familiares descuidando entre otros el aseo local diario o simplemente no asumen la úlcera como situación que demande atención adecuada (Castellanos, 2001; Carrero & Contreras, 2008). La ocupación doméstica fuera del hogar es un hecho patente de economía, la que se basa en "jornada de trabajo" con remuneración

menor al laboral correspondiente, prohibiendo satisfacer sus necesidades de salud (compra de antibióticos, analgésicos u otros), cuyo desequilibrio deteriora aún más su salud comprometiendo la propia capacidad de producción. Lo doméstico implica exposición a las condiciones del trabajo en relación con materias infecciosas (bacterias, hongos, etc.), y en ritmos no favorables (Soto & Soto, 2006; Castellanos, 2001). Tener la ocupación doméstica hace 3,98 veces más probable al fracaso a la IMT, una situación contraria a lo planteado por otros autores (Soto *et al.*, 2005; Castellanos, 2001).

El hábito tabáquico hace 3,8 veces más probable el fracaso de la IMT, pues entre otros efectos, la nicotina (vasoconstrictor) disminuye el O₂ tisular, el monóxido inhibe el transporte O₂, el cianuro de hidrogeno es inhibidor enzimático y de transporte, aumenta la viscosidad conllevando a hipoxemia al tegumento, en consecuencia la cicatrización es deficiente por déficit de O₂ tisular, proliferación de macrófagos, fibroblastos y déficit de colágeno, con disminución de IgA, IgG y aumento de IgE y células NK inhibidas, hechos concordantes a lo reportado en la literatura (Santos *et al.*, 2005; Lázaro & Longo, 2001; Sarobe & Rivera, 2000; Frick & Seals, 1992; Bowler *et al.*, 2001).

Demográficamente, alrededor del 70 % es clase social pobre (Graffar), con bajos niveles educativos, económicos, laborales, y escaso desarrollo tecnológico, con malas condiciones higiénico-ambientales particularmente en la vivienda (Landaeta, 1998). Estas características adversas, sean individuales o entremezcladas como aspectos biológicos, ambientales, estilos de vida y del propio sistema de salud propician la infección secundaria severa, un problema frecuente y negativo a la curación, siendo 5,13 veces más probable el fracasar ante quienes no los tienen (Bowler *et al.*, 2001; Lázaro & Longo, 2001).

Biológicamente, la úlcera leishmanica altera la barrera fisiológica de protección cutánea, con la ineludible contaminación bacteriana (sea por continuidad de la flora normal, ambiental o por autoinoculación), sin olvidar el importante número de vectores aéreos que al asentar en la lesión arrastran bacterias (*Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus*), con producción de toxinas que producen inflamación exudativa o purulenta retrasando la curación (Convit *et al.*, 1996; Lázaro & Longo, 2001; Bowler *et al.*, 2001). Como ambiente social, estas poblaciones se

caracterizan por reproducción social bajo pobreza, malas condiciones en cuanto a vivienda e higiénico - ambientales (agua no potable y deficiencia de otros servicios básicos), de manera que no es extraño hallar agentes de la flora digestiva, nasal y genitourinaria (Castellanos, 2001, Bowler *et al.*, 2001). Como estilo de vida o propiamente por su representación social optan mantener las úlceras al descubierto y el uso de sustancias tóxicas erráticas alejando la curación. En relación al sistema de salud aún con la adecuada accesibilidad es débil la disponibilidad a antibióticos, antiinflamatorios o gases; aunado al débil conocimiento del trabajador de salud en el manejo integral de úlceras cutáneas (Carrero & Contreras, 2008; Castellanos 2001). Estas características generan la frecuente infección polimicrobiana, con colecciones purulentas, exudado, linfa, sangre, sustancias tóxicas y los detritus celulares propios de la reparación ulcerativa, los que retardan la curación aumentando el diámetro y la profundidad en la úlcera, de manera que cuando éstas tienen tamaños menor a 60 mm de diámetro se favorece la curación, un hallazgo similar al reportado en la literatura (Bowler *et al.*, 2001; Arévalo *et al.*, 1998; Lázaro & Longo, 2001; Convit *et al.*, 1996, Rodríguez *et al.*, 2006). Ahora, si bien la mayoría no alcanza el nivel educativo básico, al menos aprende a leer y escribir (alfabeto) permitiendo adecuada comprensión y cumplimiento terapéutico de predominio domiciliario (toma de analgésico, antibiótico, cura local, aplicación tóxica, reposo, entre otros), en consecuencia el ser alfabeto es un factor de protección (Ortega-Canto *et al.*, 1994; Santos *et al.*, 2005).

Según la forma clínica LCI, es 3,61 veces más probable a fracasar a la IMT, por ser perfil inmunológico de citoquinas Th1/Th2, a predominio de CD4 Th2 productores de IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 entre otras citocinas asociadas a resistencia frente a la IMT, debido a algún defecto genético del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) que altera la capacidad efectora del macrófago determinando susceptibilidad a enfermar y falla terapéutica. De otra manera la forma clínica LCL, con el desarrollo de una respuesta de células T CD4+ Th1, con citocinas IL-12 e Interferón - γ , TNF, son activadores de la respuesta inmune y promueven la eliminación del parásito, con buena respuesta a la IMT, hallazgos en concordancia con lo reportado por otros autores (Convit *et al.*, 1995, 2003; Mayrink *et al.*, 2006; Mimori *et al.*, 1987; Cabrera, 1994; Sadeghian *et al.*, 2006).

En relación al número de lesiones, 5 o más lesiones hacen 3,09 veces más probable el fracaso, bien sea por múltiples picadas, diseminación de la infección o la especie de *Leishmania* implicada, todas estas condiciones expresan de alguna manera disminución de la inmunidad frente al parásito. Estos resultados son similares al reporte de otros autores (Rodríguez *et al.*, 2006; Bowler *et al.*, 2001).

La ubicación anatómica de las lesiones en pie, le hacen 2,82 veces más probable al fracaso, por implicaciones de la parte más distal de la extremidad inferior con exposición a múltiples factores: estasis venoso y linfático, bipedestación, traumatismos (uso de calzado o botas) e infección bacteriana por la continua exposición al piso, tierra, entre otros. Igualmente posee áreas de piel con importante movilidad o tensión (dedos). Resultados similares al reportado por otros autores (Rodríguez *et al.*, 2006; Lázaro & Longo, 2001; Bowler *et al.*, 2001).

Desde el punto de vista inmunológico, pacientes cuyo PPD tenga un diámetro < 10 mm, son 4,29 veces más probable al fracaso. Esto refleja bajos niveles de citocinas pro - inflamatorias, infiriendo una posible falla al uso del BCG como adyuvante, quien es un natural estimulador de respuesta inmune Th1. Los valores de PPD entre 11 a 20 mm de diámetro son un factor protector, por el desarrollo de una respuesta celular adecuada, hallazgos similares al descrito en otras investigaciones (Convit *et al.*, 2003). Por otra parte, pacientes con leishmanina entre 11 y 20 mm, son 2,10 veces más propensos al fracaso, bien sea por la ausencia o presencia de citocinas asociadas a la progresión de la enfermedad, dado que al no tener “el gatillo” de respuesta inmune por algún defecto genético en la activación de células T CD4+ se altera la capacidad efectora del macrófago, aunque también se ha planteado estar asociada a infección reciente (Passos *et al.*, 2000; Cabrera, 1994; Sadeghian *et al.*, 2006; Mimori *et al.*, 1987). Al contrario, el valor de leishmanina de 21 a 30 mm es factor protector, por desarrollo de respuesta linfocitaria adecuada (Passos *et al.*, 2000). En fin, es posible el uso de leishmanina o PPD como predictores de falla, de importancia en salud pública por ser productos seguros, económicos y de amplio uso, unos hallazgos similares al de otros autores (Passos *et al.* 2002; Sadeghian *et al.*, 2006; Mimori *et al.*, 1987; De Luca *et al.*, 2003; Manzur & Bari, 2006; Convit *et al.*, 1996; 1995; Mayrink *et al.*, 2006).

La adherencia al tratamiento por parte del paciente, referida como el grado de éxito en llevar a cabo las recomendaciones terapéuticas, es un acto frecuentemente incumplido (D'Anello, 2006). Se inicia con la aceptación y cumplimiento del tratamiento (vacunas, aseo local), donde es importante reconocer lo variado en cada paciente: su clínica, inmunología, educativo, económico, hábitos, cultural, equilibrio emocional, interacción médico-paciente, influencia del contexto familiar y social, elementos que apoyan o socavan la adherencia y reconocerlos para manejarlos correctamente son imperativos a la buena asistencia clínica, de manera que en la adherencia al tratamiento están el aseo local y el uso de sustancias tópicas (D'Anello, 2006; Ellison & Harney, 2000; Dobles-Ulloa & Perriard, 1994; Izasa *et al.*, 1999).

El aseo local de las úlceras para lograr una buena granulación, epitelización y cicatrización se condicionan por su calidad, frecuencia y sustancias utilizadas en el proceso. Se exige retirar todo material sobre la úlcera a un ritmo de cura variable (una, dos o tres veces / día), según lo necrótico, secreciones y presencia de sustancias extrañas (Bowler *et al.*, 2001). Además de las sustancias utilizadas povidine o clorhexidina, también hay otras citotóxicas como el agua oxigenada, alcohol y el frecuente uso de jabón azul comercial con capacidad limpiadora y potencial irritante por su alta alcalinidad. Con el aseo local inadecuado es 4,79 veces más probable el fracaso al tratamiento con la inmunoterapia (Carrero & Contreras, 2008; Bowler *et al.*, 2001; Arévalo *et al.*, 1998; D'Santiago, 1996).

El "anhelo" por curar en un periodo corto (dos a tres semanas) promueve la automedicación con el uso de sustancias variadas irritantes, haciendo 3,55 veces más probable el fracaso por la falta de adherencia al tratamiento (Carrero & Contreras, 2008; Bowler *et al.*, 2001; Ortega-Canto, 1994; Dobles-Ulloa & Perriard, 1994; Izasa *et al.*, 1999; Moreira *et al.*, 2002; Arevalo *et al.*, 1998; García *et al.*, 2004; Rodríguez *et al.*, 2006). Se han descrito la aplicación caliente ó en infusión de llantén (*Plantago major*), manzanilla (*Matricaria chamomilla*), hierba mora (*Solanum nigrum*), sábila (*Aloe vera*) para "baños", compresas o por goteo directo en la úlcera, adicionando luego creosota, "chimo caliente", "sábila", mupirocin, centella asiática, penicilina y cremas no especificadas; también la aplicación directa en la úlcera de vegetales como: jugo de limón (*Citrus aurantifolia*),

ajo (*Allium sativum*), cebolla (*Allium cepa*). Otros aplican sustancias químicas solas o combinadas (alcohol, yodo, merthiolate, pasta dental, productos de uso veterinario). El 83 % de estas sustancias son irritantes y generan dermatitis físico-químicas que para una úlcera de etiología múltiple que desarrolla una reacción inflamatoria granulomatosa crónica, dificultan la infiltración fibroblástica y propician la infección (Arevalo *et al.*, 1998; Moreira *et al.*, 2002; Cabrera, 1994; Ortega-Canto, 1994; Carrero & Contreras, 2008).

Finalmente, ante la necesidad planteada de desarrollar estrategias efectivas de control se constata que el proceso de curación de la leishmaniasis cutánea con IMT es modelado por factores demográficos, clínicos, inmunológicos y de adherencia al tratamiento, con una trama relacional entre ellos. Cada paciente tiene su propia condición de repercusión directa en la curación, siendo necesario un enfoque biopsicosocial, que demanda una dinámica vigilancia clínica-epidemiológica para una buena intervención o plantear alternativas terapéuticas en su defecto, donde incorporado este conocimiento a las Normas, pautas y procedimientos para aplicación de la IMT en LCL la potenciará basado en las características individuales de cada paciente. Se sugiere la realización de estudios similares en los diferentes centros de atención de leishmaniasis a manera de conocer su propia realidad local y exhortar una IMT con enfoque biopsicosocial.

REFERENCIAS

- Abbas A. K., Lichtman A. H. & Pober J. S. (2000). Inmunología celular y molecular. 4a ed. McGraw-Hill, Madrid, España.
- Ampuero J., Urdaneta M. & De Olivera M. (2005). Risk factor for cutaneous leishmaniasis transmission in children aged 0 to 5 years in an endemic area of Leishmania (Viannia) braziliensis. *Cad. Saúde Pública*. **21**: 52-59.
- Arévalo J., Arriba M. & Hernández M. (1998). Guía de utilización de los antisépticos. *Medicina Preventiva*. **4**: 38-43.
- Bowler P., Duerden L. B. & Armstrong D. (2001). Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clinical Microbiology Reviews*. **14**: 244-269.

- Cabrera M. (1994). *T cell responses associated with immunotherapy of American cutaneous Leishmaniasis*. Thesis Doctor of Philosophy. University of London. U.K.
- Carrero J. & Contreras R. (2008). *Leishmaniasis cutánea: aspectos psicosociales*. Tesis para especialización. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.
- Castellanos P. (2001). *Los modelos explicativos del proceso salud - enfermedad: los determinantes sociales*. México: Interamericana McGRAW-HILL, OPS. p. 82-102.
- Convit J., De Lima H., Díaz D., Quiroga R. & García B. (1995). *Normas, pautas y procedimientos para la aplicación del tratamiento inmunoterapéutico de la leishmaniasis cutánea localizada*. MSAS - SAIB. Caracas, Venezuela.
- Convit J., Ulrich M., Castellanos P., Castes M., Pinaridi M., De Lima H., et al. (1996). Desarrollo de la inmunoterapia de la leishmaniasis cutánea americana en el Instituto de Biomedicina. *Gac. Med. Caracas*. **104**: 232-246.
- Convit J., Ulrich M., Zerpa O., Aránzazu N., Valera M., Villarroel H., et al. (2003). Immunotherapy of American Cutaneous Leishmaniasis in Venezuela, 1990 to 1999. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **97**: 469-472.
- D'Anello K. S. (2006). El cumplimiento del tratamiento médico. *MedULA*. **15**: 102-109.
- D'Anello Santiago I. (1996). El pH de los jabones. *Dermatología Venezolana*. **34**: 16-19.
- De Lima H., Borges R., Escobar J. & Convit J. (2010). Leishmaniasis cutánea americana en Venezuela: un análisis clínico epidemiológico a nivel nacional y por entidad federal, 1988-2007. *Bol. Mal. Salud Amb.* **50**: 283-299.
- De Luca P., Mayrink W., Santiago M., Nogueira R., Conceicao-Silva F., Magli G. et al. (2003). Randomized, double-blind, placebo-controlled study on the immunogenicity of the leishmánina skin test. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **97**: 709-712.
- Dobles-Ulloa A. & Perriard C. (1994). Representation, attitudes, and practices related to cutaneous leishmaniasis in people from Acosta Country, San Jose province, Costa Rica. An exploratory anthropological study. *Cad. Saúde Pública*. **10**: 181-189.
- Ellison J. & Harney P. (2000). Treatment-Resistant depression and the collaborative treatment relationship. *J. Psychother. Pract. Resp.* **9**: 1-3.
- Frick W. & Seals R. (1992). Smoking and wound healing. *Piel*. **93**: 22-28.
- García B., Borges R. & Salgado A. (2004). *La Etnografía, manual teórico - práctico para el diseño de iniciativas de educación y participación comunitaria en leishmaniasis*. M.S.D.S. - U.C.V. - S.A.I.B. Caracas, Venezuela.
- Izasa D., Restrepo N., Arboleda M., Casas E., Ineztroza H. & Yugarqui T. (1999). La leishmaniasis: conocimientos y prácticas en poblaciones de la Costa del Pacífico de Colombia. *Boletín Epidemiológico OPS*. **6**: 177-184.
- Koff A. (1994). Treatment of cutaneous Leishmaniasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **31**: 693-698.
- Landaeta J. (1998). FUNDACREDESA. Proyecto Venezuela. Archivos venezolanos de puericultura y pediatría. **61(Supl. 2)**: 6-13.
- Lázaro O. & Longo I. (2001). Tratamiento de úlceras crónicas. *Piel*. **16**: 213-219.
- Manzur A. & Bari A. (2006). Sensitivity of leishmanin skin test in patients of acute cutaneous leishmaniasis. *Dermatol. Online J.* **30**: 2-4.
- Mayrink W., Carvalho A., Araújo P., Batista S., Oliveira A., Genaro O. et al. (2006). Inmunoterapia, inmunoquimioterapia e quimioterapia no tratamento da leishmaniose tegumentar americana. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **39**: 14-21.
- Mimori T., Hashiguchi Y., Kawabata M., Gamez E. & De Coronel V. (1987). The relationship between severity of ulcerated lesions and immune responses in the early stage of cutaneous leishmaniasis in Ecuador. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **81**: 681-685.

- Moreira R., Rebelo J., Gama M., Alve E. & Costa J. (2002). Awareness of American tegumentary leishmaniasis (ATL) and use of alternative therapies in an endemic area in the Amazon Region in the State of Maranhao, Brazil. *Cad. Saúde Pública*. **18**: 187- 195.
- Ortega-Canto J., Hoil-Santos J. & Puga L. (1994). México: Creencias y prácticas sobre la leishmaniasis cutánea en una población de migrantes en el Estado de Campeche. *Rev. Venez. Sociol. Antropol.* **4**: 126-141.
- Palacios R., Osorio L., Fernando L. & Ochoa M. (2001). Treatment failure in children in a randomized clinical trial with 10 and 20 days of Meglumine Antimonate for cutaneous Leishmaniasis due to *Leishmania Viannia* species. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **64**: 187-193.
- Passos V., Barreto S., Romanha A., Krettli A., Volpini A. & Lima e Costa M. (2000). American cutaneous leishmaniasis. Use of a skin test a predictor of relapse after treatment. *Bull. World Health Org.* **78**: 968-974.
- Rodríguez A., Hueb M., Santos T. & Rodríguez S. (2006). Factors associated with treatment failure of cutaneous leishmaniasis with meglumine antimoniate. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **39**: 139-145.
- Sadeghian G., Momeni A., Siadat A. & Usefi P. (2006). Evaluation of leishmanin skin test and its relationship with the clinical form and duration of cutaneous leishmaniasis. *Dermatol. Online J.* **10**: 3-7.
- Santos J., Lauand L., Souza G., Macedo V., De Oliveira V. & Costa C. (2005). Socioeconomic factor and attitudes towards household prevention of American cutaneous leishmaniasis in an area in southern Bahia, Brazil. *Cad. Saude Pública*. **16 (Supl. 3)**: 701-708.
- Sarobe M. & Rivera M. (2000). Efectos del consumo de tabaco sobre la Piel. *Piel*. **15**: 176-181.
- Soto J. & Soto P. (2006). Estado actual y futuro de la terapia anti-leishmaniásica en Colombia. *Biomédica*. **26 (Supl. 1)**: 194-196.
- Soto J., Toledo J., Vega J. & Berman J. (2005). Short report: Efficacy of pentavalent antimony for treatment of Colombian cutaneous leishmaniasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **72**: 421-422.
- WHO (2010). Control of the leishmaniasis, report of a World Health Organization Expert Committee. Technical Report Series N° 949, p. 91-104.
- Yalk M., Gurel M., Simsek Z. & Kati M. (2004). The psychological impact of cutaneous Leishmaniasis. *Clin. Exp. Dermatol.* **29**: 464-467.

Recibido el 28/08/2010
Aceptado el 14/03/2011

