

Leishmaniasis cutánea

Domingo García-Almagro

Servicio de Dermatología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

Resumen.—Las leishmaniasis son enfermedades debidas a la infección por protozoos del género *Leishmania*. La leishmaniasis cutánea por *Leishmania infantum* es frecuente en España, especialmente en determinadas áreas geográficas. El diagnóstico de la leishmaniasis cutánea es difícil por la variada sintomatología y por la complicación de realizar cultivos del parásito. También existen diversas opciones terapéuticas, médicas y quirúrgicas, ninguna de ellas plenamente satisfactorias. Revisamos los aspectos más relevantes de la leishmania cutánea en España.

Palabras clave: *Leishmania infantum*, botón de Oriente, leishmaniasis.

CUTANEOUS LEISHMANIASIS

Abstract.—Leishmaniasis are diseases caused by infection by protozoa of the genus *Leishmania*. Cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* is frequent in Spain, especially in certain geographic areas.

Diagnosis of cutaneous leishmaniasis is difficult because of the varied symptoms and because making cultures of this parasite is complicated. There are also different therapeutic, medical and surgical options, none of which is fully satisfactory. We review the most significant agents of cutaneous leishmaniasis in Spain.

Key words: *Leishmania infantum*, oriental boil, leishmaniasis.

INTRODUCCIÓN

Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades originadas por la infección producida por protozoos del género *Leishmania*, que parasitan las células del sistema reticuloendotelial.

Los parásitos son transmitidos por la picadura de las hembras de mosquitos de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomya*, de los cuales unas 30 especies son vectores demostrados. El reservorio lo constituyen generalmente mamíferos salvajes o domésticos, aunque también puede ser una infección antroponótica.

Su capacidad infectiva se manifiesta de forma variada en la sintomatología, dando lugar a formas viscerales (kala-azar), mucocutáneas y cutáneas.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *Leishmania* constituye un problema de extraordinaria envergadura desde el punto de vista de la salud pública, ya que afecta a la población de 88 países de zonas intertropicales y templadas, de los cuales sólo en 40 es de declaración obligatoria, por lo que de los aproximadamente 2 millones de casos nuevos estimados por año, sólo 600.000 se declaran

oficialmente. La prevalencia está en torno a los 12 millones de enfermos y la población en riesgo es de más de 350 millones de personas¹.

De los casos nuevos, una cuarta parte corresponden a formas viscerales. En el 90 % en la India, Nepal, Bangladesh, Brasil y Sudán. De las formas cutáneas, el 90 % ocurren en Afganistán, Arabia Saudí, Irán, Siria, Brasil y Perú, y las mucocutáneas se concentran en el 90 % en Bolivia, Brasil y Perú.

La leishmaniasis en España

En nuestro país, tanto la leishmaniasis cutánea como la visceral están producidas por *L. infantum* y han sido enfermedades de declaración obligatoria (EDO, rúbrica núm. 085) desde febrero de 1982 hasta el 1 de julio de 1996; a partir de entonces, son enfermedades de notificación regional y sólo se registran en las comunidades autónomas donde se considere oportuno. Por ello no se dispone de una información fiable, aunque la declaración obligatoria previa tampoco reflejaba la realidad por existir una subdeclaración evidente.

De acuerdo con los datos oficiales EDO, las comunidades autónomas más afectadas serían Aragón, Baleares, Cataluña y Valencia y, en un segundo grupo, Andalucía, Castilla-La Mancha y Madrid (fig. 1). Por otra parte, en esta declaración no se diferencia entre leishmaniasis cutánea y kala-azar, por lo que es muy difícil establecer una estimación. Para Alvar, una estimación realista sería de unos 200 casos nuevos viscerales y 100 cutáneos².

De las publicaciones españolas al respecto, señalaremos el trabajo de Alberó Blanes et al³ que recogen

Correspondencia:
Domingo García-Almagro. Servicio de Dermatología.
Hospital Virgen de la Salud. Avda. Barber, 30. 45004 Toledo. España.
Recibido el 11 de junio de 2004.
Aceptado el 10 de noviembre de 2004.

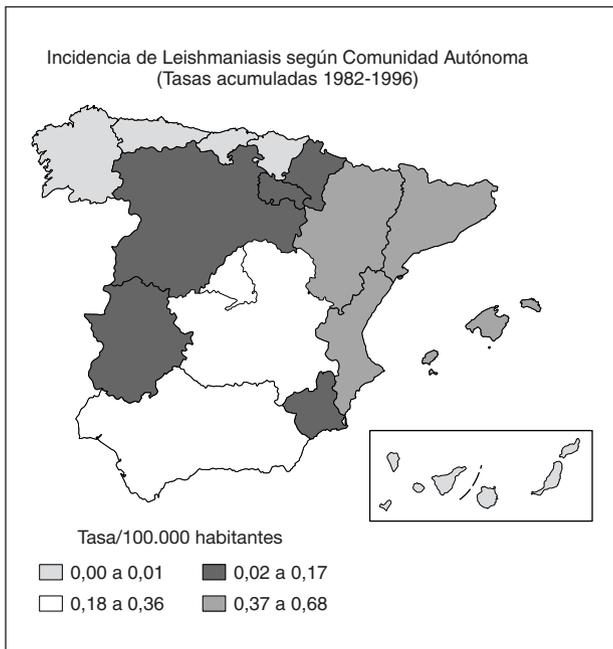


Fig. 1.—Incidenia de Leishmaniasis en España.

141 casos durante 4 años, en Alcoy; Coscojuela et al⁴ 43 casos en 10 años, en Aragón; Alcalde Alonso et al⁵ 39 pacientes en 6 años, en Granada, Daudén et al⁶, 31 pacientes en 9 años, en Madrid; y Sesma y Barriarte⁷, 15 casos cutáneos y 18 viscerales en 21 años, en Navarra.

En nuestra consulta, tras una revisión publicada en el año 2000⁸, seguimos intentando recopilar información retrospectiva y actual sobre nuestros pacientes de leishmaniasis. Sobre una población aproximada de 380.000 habitantes, se recogieron, entre 1992 y febrero de 2004, 131 pacientes con lesiones cutáneas o mucosas en los que se confirmó el parásito, de los cuales 125 eran inmunocompetentes, 3 casos de coinfección con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y otros 3 casos de leishmaniasis de inoculación laríngea, en pacientes inmunocompetentes, atendidos en los servicios de otorrinolaringología (ORL) y medicina interna de nuestro hospital. Si a ello se añaden los casos que sin demostración del parásito presentaban una historia clínica y unas lesiones cutáneas muy sospechosas de botón de Oriente, curados con antimoniales intralesionales, los casos atendidos en otras consultas del área, y un número indeterminado de pacientes que no llegan a las consultas dermatológicas por la regresión espontánea de las lesiones, es muy verosímil que la cifra de pacientes en este periodo pueda incrementarse como mínimo en un 20-25%. Ello, unido a lo comunicado en las series españolas citadas, hace pensar que la incidencia de la leishmaniasis cutánea en España exceda ampliamente las previsiones de Alvar, que pueden ser mucho más ajustadas en lo que respecta al kala-azar.

TABLA 1. HISTORIA DE LA LEISHMANIASIS

Papiro de Ebers (hacia 1600 a.C.): «grano del Nilo»
Biblia: la sexta plaga de Egipto (Éxodo 9, v.8), promulgación de la Ley de Dios por Moisés (Deuteronomio 28, v.27)
Siglos x-xi: Oriente Medio y Persia, Escuela Árabe medieval de Medicina ⁹
Nuevo Mundo: formas mucocutáneas en la época precolombina: «huacos», figuras de arcilla de los incas peruanos ⁹
África e India desde, al menos, la mitad del siglo xviii ¹⁰
1756: Alexander Russell, en Aleppo: primera descripción de la enfermedad en inglés
1854: Willemin: denominación de botón de Oriente
1885: Cunningham: identifica a los parásitos como causantes de la enfermedad
1898: Borowsky: distingue núcleo y quinetoplasto dentro de los amastigotes
1903: Leishman y Donovan, en la India, y Wright a partir de una úlcera en un niño armenio, describen el protozoo causante del kala-azar. Ross establece el género <i>Leishmania</i>
1908: Nicolle publica los procedimientos de cultivo del parásito
1911: Wenyon sugiere que el mosquito podría ser el vector
1912: Pitaluga: primer caso de kala-azar descrito en España ¹¹
1914: Camacho, Alejandro y Fernández Martínez comunican el primer caso de botón de Oriente, en la costa occidental de Andalucía ¹¹
1909: Lindenberg realiza las primeras publicaciones en el Nuevo Mundo
1911: Vianna clasifica el parásito como <i>Leishmania braziliensis</i> , y establece la utilidad de los antimoniales en el tratamiento (1913) utilizando el tártaro emético intravenoso (tartrato potásico antimónico). Bates, comunica el primer caso de leishmaniasis mucocutánea
1921: los hermanos Sergent, Parrot, Donatein y Bequet, picadura experimental en voluntarios, con desarrollo de lesión cutánea
1925: Adler y Theodor identifican el agente causal y el vector infectando artificialmente mosquitos y comprobando la transmisión a través de su picadura
1926: Montenegro desarrolla su test cutáneo
1942: Vilanova introduce el tratamiento intralesional con antimonio pentavalente ^{12,13}
1968: Gunders et al señalan el carácter zoonótico de la leishmaniasis, aislando <i>L. major</i> de <i>Psammomys obesus</i> ¹⁴
1985: De la Loma et al describen por primera vez la coinfección <i>Leishmania</i> /VIH ¹⁵
1996: Alvar et al ¹⁶ señalan el ciclo artificial antroponótico en coinfectados, a través de jeringas

HISTORIA

Se conocen referencias de la enfermedad en el papiro de Ebers (hacia 1600 a.C.). La evolución del conocimiento de la leishmaniasis desde el punto de vista histórico se resume en la tabla 1.

ETIOLOGÍA

Como se ha dicho en la introducción, el agente causal de las leishmaniasis es un protozoo del género *Leishmania* pero, como en toda zoonosis, la interacción agente-vector-reservorio es absolutamente determinante para el desencadenamiento de la enfermedad, su transmisión y su mantenimiento como tal en el medio ambiente. Por ello, parece preferible hablar de «complejo etiológico», entendiendo por tal cada uno de esos elementos con sus interrelaciones.

EL PARÁSITO

Leishmania, descrita en 1903 por Leishman y Donovan en la India y simultáneamente por Wright en un niño armenio, es un protozoo flagelado perteneciente a la clase *Zoomastigophora*, orden *Kinetoplastida* y familia *Trypanosomatidae* (tabla 2). El género *Leishmania* (Ross, 1903) incluye más de dos docenas de especies, la mayoría de las cuales parasita al ser humano. De todas ellas, *L. donovani* (*L. archibaldi* en el este de África) y *L. infantum* (*L. chagasi* en el Nuevo Mundo), tienen un tropismo preferentemente visceral y el resto cutáneo o mucocutáneo. No obstante, algunas de estas especies viscerotrópicas pueden dar lugar a afectación exclusivamente cutánea, como es el caso de *L. infantum*, agente de la leishmaniasis cutánea en España y en el resto de la cuenca mediterránea occidental y *L. chagasi*, molecularmente idéntica a *L. infantum*, también es responsable de formas cutáneas en el Nuevo Mundo. Igualmente se han descrito casos de afectación visceral por *L. tropica* en zonas endémicas y en veteranos de la guerra del Golfo.

Morfológicamente las leishmanias se presentan bajo una forma intracelular, amastigote, que se encuentra dentro del sistema reticuloendotelial del mamífero huésped, así como en frotis y biopsias (fig. 2) y una forma flagelada, promastigote, en el interior del intestino del vector y en los medios de cultivo.

Los amastigotes se presentan como cuerpos redondeados u ovalados (cuerpos de Leishman-Donovan) de 2-6 μm de diámetro, en los que se identifican un núcleo, un quineto-plasto puntiforme y un flagelo interno, este último sólo visible al microscopio electrónico^{17,18}. La tinción con Giemsa de los frotis obtenidos de las lesiones cutáneas revela un citoplasma azul claro, mientras que el núcleo y quineto-plasto se tiñen de púrpura.

Los promastigotes son alargados, de alrededor de 20 por 2-3 μm , con un núcleo central, un flagelo externo, anterior, rodeado de membrana plasmática, de longitud similar al cuerpo del parásito y un quineto-plasto, ubicado en el extremo anterior, en la proximidad del origen del flagelo¹⁷⁻¹⁹.

Desde el punto de vista de su biología molecular y genética, debe señalarse que las leishmanias tienen

TABLA 2. TAXONOMÍA DE *LEISHMANIA*

Reino	Protista
Subreino	Protozoa
Phylum	<i>Sarcomastigophora</i>
Subphylum	<i>Mastigophora</i>
Clase	<i>Zoomastigophora</i>
Orden	<i>Kinetoplastida</i>
Suborden	<i>Trypanosomatina</i>
Familia	<i>Trypanosomatidae</i>
Género	<i>Leishmania</i> (Ross, 1903)

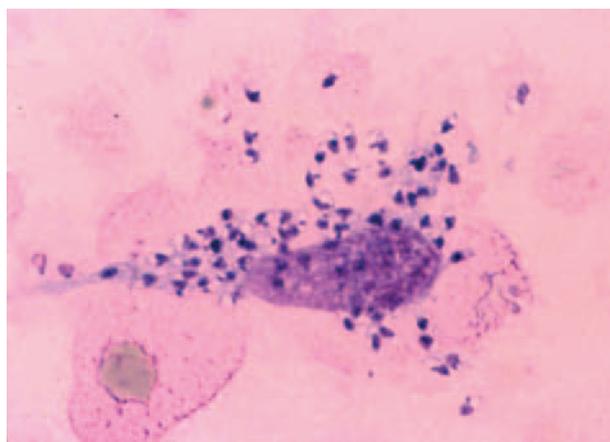


Fig. 2.—Frotis en el que pueden apreciarse claramente los amastigotes, dentro y fuera de un macrófago.

dos genomas, nuclear y quineto-plástico, este último equivalente al genoma mitocondrial de los mamíferos^{19,20}. El cariotipo de *Leishmania* es de 34-36 cromosomas, y su tamaño para *L. infantum* es de 35,5 Mb (Wincker et al, 1996, citado por Alvar) y de 33,6 Mb para *L. major* (proyecto para estudio del genoma de *Leishmania* del Centro Sanger).

Ciclo vital (fig. 3)

Para alimentarse, la hembra del insecto vector pica al mamífero reservorio. De este modo, los amastigotes de los tejidos infectados o de la sangre pasan al tracto digestivo del mosquito y en el intestino medio, fundamentalmente, se transforman en promastigotes en 24-36 h tras la picadura, e inician una rápida multiplicación.

Dentro del tubo digestivo del vector, las características del promastigote van cambiando desde la fase de nectomona, sujeto a las microvellosidades del tubo digestivo, a la de *promastigote infectivo* o *metacíclico*, libre en hipofaringe, pasando por una fase intermedia de haptomona. Este proceso se conoce como metaciclo-génesis y dura aproximadamente 10 días²¹.

Los promastigotes metacíclicos rellenan la faringe y probóscide del mosquito y permanecen allí hasta una nueva picadura, momento en el que serán inocula-

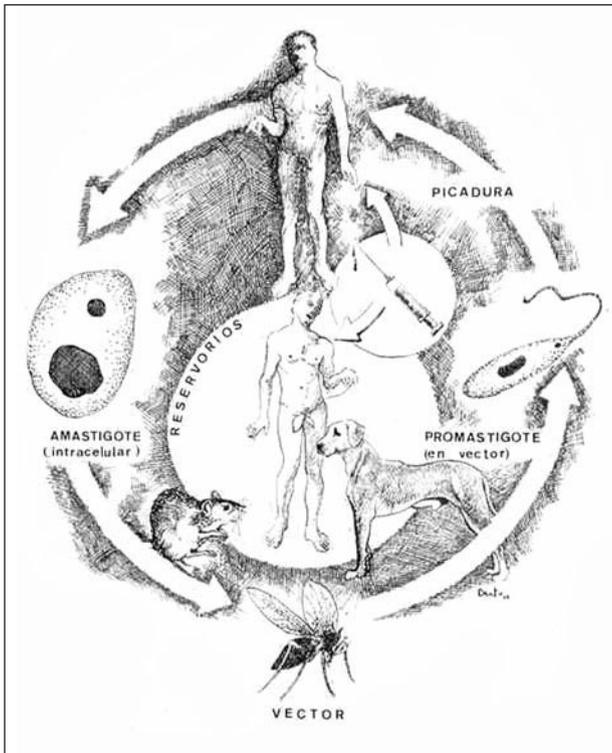


Fig. 3.—Ciclo biológico de *Leishmania* en su fase de amastigote en el ser humano y el reservorio, representado por un roedor, un perro doméstico y el propio ser humano, y de promastigote en el tubo digestivo del vector. Se introduce el nuevo ciclo antropónico descrito por Alvar, de transmisión inicial a través de agujas en adictos a drogas por vía intravenosa. Ilustración de Eduardo Sánchez-Beato¹⁸².

TABLA 3. IDENTIFICACIÓN DE *LEISHMANIA*

Criterios extrínsecos
Desarrollo en el tubo digestivo del vector:
<i>Suprappylaria</i> (<i>Leishmania</i>)
<i>Perypylaria</i> (<i>Viannia</i>)
Viscerotropismo y dermatotropismo
Criterios intrínsecos
Técnicas de caracterización fenotípica:
Caracterización de isoenzimas: zimodemos
Anticuerpos monoclonales
Técnicas de caracterización genotípica:
Aislamiento de fragmentos específicos de ADN, mediante enzimas de restricción (RFLP)
Hibridación con sondas de ADNk del kinetoplasto y ADN genómico
PCR, RAPD y PCR-RFLP

PCR: proteína C reactiva; RAPD: polimorfismo derivado de la amplificación aleatoria de ADN.

dos a un nuevo huésped. Existe un alto nivel de especificidad entre vector y especie de *Leishmania*, ligado a la estructura de membrana del parásito y características genéticas del insecto, de modo que una especie de flebotomo sólo es susceptible a una o algunas especies de *Leishmania* y viceversa²².

Con cada picadura entran en la dermis entre 10 y 200 promastigotes metacíclicos, algunos de los cuales, probablemente, son destruidos por los leucocitos polinucleares y eosinófilos, mientras que otros se adhieren a los receptores de superficie de los macrófagos y son fagocitados.

Una vez dentro del macrófago, se transforman nuevamente en amastigotes, que vivirán en los fagolisosomas, o vacuolas parasitóforas del macrófago. En estas estructuras, los amastigotes sobreviven y se multiplican por división binaria, hasta que el macrófago queda repleto de amastigotes, momento en el que se rompe y los parásitos pasan al espacio extracelular, donde serán nuevamente captados por otros macrófagos^{19,23}.

Un factor fundamental asociado a la virulencia es el tropismo de la especie, que hace que las especies viscerotropas *L. donovani* (*L. archibaldi*), *L. infantum* (*L. chagasi*) alcancen rápidamente cualquier área del sistema reticuloendotelial, mientras que las especies dermatropas como *L. tropica* o *L. major*, queden acantonadas preferentemente en piel²³.

La situación de inmunocompetencia del sujeto infectado también es determinante del alcance de la infección. A este respecto hay que señalar que especies como *L. aethiopica* o *L. major* causantes de leishmaniasis cutánea localizada, dan lugar a formas difusas en inmunodeprimidos. Así mismo, las variantes enzimáticas dermatrópicas de *L. infantum* de la cuenca mediterránea producen leishmaniasis visceral en los inmunodeprimidos, en especial en los infectados por el VIH.

Identificación de las leishmanias (tabla 3)

No existen criterios morfológicos que permitan distinguir las diferentes especies de *Leishmania*, ni a la observación microscópica convencional de los tejidos parasitados o de los cultivos, ni mediante el estudio de microscopía electrónica, si bien las diferencias que se observan con el microscopio electrónico de transmisión y barrido sugieren diferencias en lo que ocurre a nivel molecular y bioquímico en el momento de la fijación (Blum, 1996).

Por ello, se han propuesto múltiples criterios de identificación, unos extrínsecos, como la sintomatología, distribución geográfica y comportamiento en vectores o animales de laboratorio, y otros intrínsecos que analizan el fenotipo o el genoma del parásito.

Dentro de los criterios extrínsecos, Lainson y Shaw²⁴ utilizaron el desarrollo de *Leishmania* en el tubo digestivo del vector para diferenciar las secciones (subgéneros) *Suprappylaria* (*Leishmania*) y *Perypylaria* (*Viannia*). Las primeras se desarrollarían en el segmento de tubo digestivo anterior al píloro y las segundas en píloro y por detrás del mismo. Así mismo, el viscerotropismo y dermatotropismo siguen teniendo vigencia como criterios extrínsecos.

TABLA 4. CORRELACIÓN DE LAS ESPECIES DE *LEISHMANIA* MÁS FRECUENTES CON SU DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA, TROPISMO Y RESERVORIO

<i>Especie</i>	<i>Geografía</i>	<i>Tropismo</i>	<i>Reservorio</i>
<i>L. donovani</i>	Viejo Mundo	Visceral y cutáneo	Antroponótico
<i>L. infantum</i>	Viejo Mundo	Visceral y cutáneo	Zoonótico y antroponótico ^b
<i>L. chagasi</i>	Nuevo Mundo	Visceral y cutáneo	Zoonótico
<i>L. tropica</i>	Viejo Mundo	Cutáneo	Antroponótico
<i>L. major</i>	Viejo Mundo	Cutáneo	Zoonótico
<i>L. aethiopica</i>	Viejo Mundo	Cutáneo y mucoso	Zoonótico
<i>L. mexicana</i>	Nuevo Mundo	Cutáneo	Zoonótico
<i>L. amazonensis</i>	Nuevo Mundo	Cutáneo	Zoonótico
<i>L. braziliensis</i>	Nuevo Mundo	Cutáneo	Zoonótico
<i>L. panamensis</i> ^a	Nuevo Mundo	Cutáneo y mucoso	Zoonótico
<i>L. guyanensis</i> ^a	Nuevo Mundo	Cutáneo y mucoso	Zoonótico
<i>L. peruviana</i> ^a	Nuevo Mundo	Cutáneo	Zoonótico

^aSubgénero *Viannia*.

^bReservorio antroponótico en la coinfección *Leishmania*/VIH. La progresión de la coinfección en diversas áreas geográficas puede plantear en un futuro la existencia de reservorios humanos para otras especies de *Leishmania*.
VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Como criterios intrínsecos, se incluyen las dos técnicas bioquímicas de caracterización fenotípica más utilizadas: la caracterización de isoenzimas y los anticuerpos monoclonales.

La caracterización de isoenzimas se realiza mediante el estudio de la movilidad electroforética de estas enzimas en cultivos de promastigotes de diferentes estirpes de *Leishmania*. Ello permite la caracterización de éstas, según sus perfiles enzimáticos, en grupos taxonómicos electroforéticamente homogéneos llamados *zimodemos*. Es la técnica de referencia en la actualidad para la identificación de leishmanias a niveles específicos e intraespecíficos^{25,26}.

El uso de anticuerpos monoclonales contra antígenos específicos de género o de especie de *Leishmania* permite identificar amastigotes en frotis y biopsias, o promastigotes en cultivos^{27,28}.

Sin embargo, el desarrollo de la biología molecular ha permitido la puesta en marcha de numerosas técnicas de identificación molecular, que permiten la identificación del genoma, de mayor sensibilidad y especificidad que las técnicas extrínsecas. Con este propósito se utiliza el aislamiento de fragmentos específicos de ADN mediante enzimas de restricción (RFLP), hibridación con sondas de ADN genómico y el ADNk del quinoplasto y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con sus variantes RAPD (*random amplified polymorphic DNA*) y PCR-RFLP, que identifica y diferencia estirpes genéticamente próximas¹⁹. La *Leishmania Genoma Network* (Red para del estudio del genoma de la *Leishmania*) agrupa a varios centros actualmente ocupados en secuenciar el genoma del protozoo.

Clasificación

La clasificación del género *Leishmania*, establecida por Ross en 1903, comenzó en 1916 y ha seguido los

pasos basados en los diferentes criterios de identificación antes mencionados. Hasta 1961, las diferentes clasificaciones siguen el sistema de Linneo basándose en características biogeográficas y clínicas y, posteriormente, se van añadiendo aspectos de comportamiento del parásito en vectores, cultivos y animales de experimentación. Las técnicas de identificación de características bioquímicas, en particular las isoenzimas, dieron paso a clasificaciones filogenéticas en las que los caracteres biológicos se ordenan de acuerdo con la evolución, para conseguir diseñar un árbol filogenético (*cladograma*, *dendrograma*), en el que se muestra la sucesión de ancestros y descendientes.

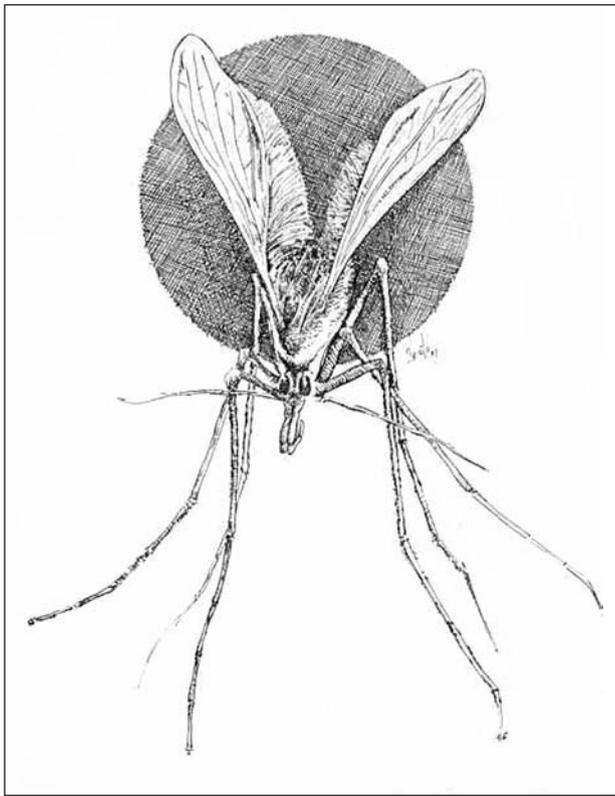
El uso actual de técnicas moleculares, en particular la secuenciación genómica de *Leishmania*, permite completar y precisar las clasificaciones actualmente vigentes.

Desde el punto de vista práctico, se adoptará la clasificación que muestra la tabla 4 en la que se correlaciona la especie con el tropismo y patología habitual que produce, referida a las especies más frecuentes de *Leishmania*.

EL VECTOR

Los vectores de las leishmaniasis son mosquitos del orden *Dipterae*, familia *Psychodidae*, subfamilia *Phlebotominae* y géneros *Phlebotomus* (12 subgéneros), en el Viejo Mundo y *Lutzomya* (25 subgéneros), en el Nuevo Mundo. La identificación de los flebotominos como vectores fue llevada a cabo, por primera vez, por Adler y Theodor en 1925.

Excepcionalmente se ha comunicado la transmisión accidental por aplastamiento de mosquitos infectados contra la piel, mecánica por la mosca *Sto-*

Fig. 4.—*Phlebotomus* spp. (Dibujo de Eduardo Sánchez-Beato¹⁸².)**TABLA 5. ESPECIES DE FLEBÓTOMOS EN ESPAÑA**

<i>Phlebotomus perniciosus</i>
<i>Phlebotomus ariasi</i>
<i>Phlebotomus papatasi</i>
<i>Phlebotomus langeroni</i>
<i>Phlebotomus sergenti</i>
<i>Phlebotomus mascitti</i>
<i>Phlebotomus longicuspis</i>
<i>Phlebotomus fortunatarum</i>
<i>Phlebotomus alexandri</i>
<i>Phlebotomus chabaudi</i>
<i>Suprapylaria minuta</i>
<i>Suprapylaria fallas</i>

*moxys calcitrans*²⁹ (contaminada al alimentarse en úlceras infectadas por *Leishmania* y posarse posteriormente en heridas no infectadas en seres humanos), sexual, por transfusión de sangre y congénita. La transmisión por agujas infectadas en drogadictos es un mecanismo relativamente reciente y de gran trascendencia en la coinfección *Leishmania*/VIH, que ha dado lugar al establecimiento de un nuevo ciclo antroponótico artificial, señalado por Alvar¹⁶.

El mosquito se distribuye preferentemente en las zonas intertropicales y templadas, aunque alcanza los 50° N de latitud en el suroeste de Canadá y los 40° S. No se ha localizado en Nueva Zelanda e islas del Pací-

fico, ni en la Antártida. En cuanto a la altura, su distribución va del nivel del mar hasta 3.300 m sobre el mismo^{30,31}.

Los flebótomos son pequeños insectos de color variable de blanquecinos a casi negros, de unos 3 mm de longitud, cuerpo y alas pilosos y, cuando se posan, éstas quedan en una posición de V sobre el cuerpo, de modo que parecen minúsculas polillas (fig. 4). Experimentan metamorfosis completa: huevo, cuatro estadios de larva, uno de pupa y forma adulta. Hacen las puestas en zonas arenosas, húmedas, oscuras o poco iluminadas, con temperatura constante y ricas en material orgánico, que permita la alimentación de las larvas al eclosionar. En la provincia de Toledo, la mayor parte de los pacientes con leishmaniasis cutánea viven en poblaciones próximas a ríos o zonas relativamente húmedas, o las frecuentan, lo que sugiere una mayor densidad de flebótomos en esas áreas, por la mayor facilidad de reproducción³².

Un dato importante de su anatomía, como la de otros insectos hematófagos, es la existencia de dos glándulas salivales saculares, localizadas en el tórax, que vierten su secreción a través de conductos salivales que forman un canal a lo largo de la hipofaringe. En el momento de la picadura, como veremos más adelante, los parásitos son inyectados en la dermis del huésped junto con la saliva del mosquito, lo cual tiene una gran trascendencia en la facilitación de la infección.

Son insectos de actividad crepuscular o nocturna, aunque algunas especies pueden picar durante el día, y, aparentemente, no se desplazan lejos de su entorno habitual. Son preferentemente exofágicas, es decir, pican con más frecuencia en el exterior de las edificaciones, aunque la mayor parte de las especies son endofágicas y exofágicas y alguna, como *P. papatasi*, suele picar más en interiores. Por otra parte, la mayor parte de flebótomos son fototrópicos, por lo que penetran en las viviendas iluminadas por la noche y actúan endofágicamente. El vuelo es corto y silencioso y estudios en túnel de viento sugieren que su máxima velocidad es algo menos de 1 m/s³³. Durante las horas de inactividad se refugian en casas, bodegas, establos, agujeros de las paredes, basureros, madrigueras o nidos de los mamíferos reservorio, vegetación, etc.

Ambos sexos suelen alimentarse de fuentes vegetales de azúcar, como la savia, pero mientras que los machos son exclusivamente fitófagos, las hembras necesitan alimentarse también con sangre, nutrición proteica imprescindible para la producción de huevos. Por este motivo sólo las hembras son hematófagas y los machos no pican^{30,31,34}.

Según el *índice-catálogo de Zooparásitos Ibéricos* (Cordero et al 1994), en España hay 12 especies de flebótomos, pertenecientes a los géneros *Phlebotomus* y *Sergentomyia*, de los cuales los vectores principales de *L. infantum* son *P. perniciosus* y *P. ariasi* (tabla 5).

EL RESERVORIO

Fundamentalmente, las leishmanias parasitan mamíferos salvajes o domésticos (perro); es una zoonosis. En zonas de endemia, la transmisión puede ser también antroponótica, es decir, de humano a humano (*L. tropica*), a través del vector, o a través de jeringas infectadas en la coinfección *Leishmania*/VIH (*L. infantum*)¹⁶.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Comité de Expertos, 1990)³⁵, pueden distinguirse tres clases de huéspedes animales: primarios, secundarios e incidentales. Los huéspedes primarios de *Leishmania* son el refugio habitual del parásito y mantienen la enfermedad en su entorno, como reservorio estable, por lo que tienen el papel más importante en la perpetuación de la enfermedad en los humanos u otros animales. Además, su adaptación al parásito hace que, en el animal, la infección curse con benignidad, o sin enfermedad aparente. El huésped secundario es el portador de los parásitos al entorno humano, facilitando de este modo la transmisión, y ocupa el segundo escalón en importancia en el mantenimiento de la epidemiología de la enfermedad, mientras que los huéspedes incidentales tienen escasa relevancia en el mantenimiento o transmisión de la enfermedad.

Entre parásito, vector y reservorio, se establece un conjunto de relaciones complejas que permiten que sea un sistema automantenido. Una especie determinada de *Leishmania* puede parasitar a huéspedes de diferentes grupos filogenéticos; por ejemplo, *L. major* puede infectar a primates, perros y roedores e, inversamente, un huésped concreto puede ser parasitado por distintas especies de *Leishmania*, como es el caso de la infección humana por *L. donovani*, *L. infantum*, *L. tropica* y otras, o en el caso del perro doméstico por *L. infantum* y *L. donovani*.

El aislamiento de las leishmanias en las lesiones cutáneas o en las vísceras del huésped es parte imprescindible de su imputación como posible reservorio³⁶. Por otra parte, la correcta identificación taxonómica, así como el conocimiento de la biología, comportamiento, ecología y distribución de los reservorios es fundamental para abordar el control epidemiológico y erradicación de la infección³⁷.

En la península Ibérica, el perro es el reservorio principal de *L. infantum*. La susceptibilidad de los perros a la infección es variable según las razas y, parece ser que los animales más seleccionados son más susceptibles, mientras que los mestizos de zonas endémicas y algunas razas como los podencos ibicencos han desarrollado cierto grado de resistencia. El perro infectado puede permanecer asintomático, aunque altamente infectivo, o bien desarrollar la enfermedad, aumentado su capacidad de infectar a los flebótomos que se alimentan de él³⁸. El zorro también está parasitado en una alta proporción por *L. infantum* y su mayor proximidad al entorno humano podría ser un fac-

tor de acercamiento del ciclo rural al peridoméstico. También se ha confirmado la parasitación de la rata negra, gallinas, équidos y gatos, pero sólo como huéspedes accidentales y, por lo tanto, sin valor epidemiológico.

PATOGENIA

Desde un punto de vista esquemático, se consideran tres fases en los mecanismos fisiopatológicos que configuran el desarrollo de la enfermedad: los eventos iniciales desde la picadura hasta que se produce la respuesta inmunitaria, la respuesta inmunitaria innata y adaptativa y la diseminación de la enfermedad. No obstante, estos sucesos se imbrican muy pronto y esta división es artificial y sólo pretende facilitar su comprensión (tabla 6).

La picadura y el inicio de la infección

Hay dos factores relevantes en la eficiencia de la transmisión del parásito en relación con la picadura: el número de picaduras infligidas al huésped y la composición de la saliva del vector.

La frecuencia de las picaduras varía de una especie de flebótomo a otra y mientras unas se alimentan una sola vez para cada oviposición, otras se alimentan varias veces en días diferentes. Además, la hembras infectadas tienden a «probar» varias veces cuando pican, posiblemente por las alteraciones producidas por los parásitos, que llenan la faringe y trompa del insecto, en la válvula cardial de éste, dificultando así su normal alimentación, lo que le obliga a prodirar el número de picaduras^{39,40}.

En segundo lugar, la saliva del mosquito no sólo es capaz de provocar reacciones de hipersensibilidad re-

TABLA 6. INICIO DE LA INFECCIÓN Y RESPUESTA Th1

El vector «inyecta» los parásitos en el espacio dérmico extracelular. Reacción inflamatoria local. Algunos promastigotes son destruidos por neutrófilos y eosinófilos
Presentación de antígeno por células de Langerhans y otros leucocitos dendríticos
Penetración de los parásitos en el macrófago
Producción de IL-12 inducida por <i>Leishmania</i>
Respuesta NK con producción de IFN- γ y activación del macrófago
Producción de IL-12 por el macrófago
Activación de los Th1 favorecida por la IL-12
Producción de IFN- γ por los Th1
Producción de óxido nítrico por el macrófago, inducido por el IFN- γ y lisis del parásito

IL: interleucina; NK: *natural killer*; IFN: interferón.

tardada local en algunas personas, sino que tiene una serie de componentes proteicos con un papel determinante de interferencia en los mecanismos de defensa del huésped, como antiagregantes plaquetarios, vasodilatadores, inmunosupresores, difusores y potenciadores de la infectividad del parásito⁴¹. Entre estos factores están la apirasa, el maxidilán⁴², la adenosina y su precursor 5'AMP⁴³, hialuronidasa y desintegrinas.

Una vez en la dermis, una parte de los promastigotes son eliminados en el espacio extracelular y otros son fagocitados por los macrófagos dentro de los cuales se multiplicarán. La supervivencia de las leishmanias en medios hostiles tan diferentes como el intestino del vector y los macrófagos es posible gracias al desarrollo de mecanismos capaces no sólo de neutralizar la formación de factores microbicidas, sino de progresar en medios tan extremos⁴⁴.

La fagocitosis de los promastigotes está mediada por los receptores de superficie de los macrófagos y, de todos ellos, la fracción 3 del complemento parece tener un papel predominante. Los ligandos de *Leishmania* para esta unión han sido adscritos a los glucos conjugados de su superficie como la Zn-proteína (gp63) y los lipofosoglucanos^{44,45}. Así mismo, se piensa que éstos y otras ectoenzimas y moléculas de superficie desempeñan algún papel en la supervivencia de las leishmanias dentro de los lisosomas y su replicación.

Otro mecanismo potenciador de la infectividad estudiado en *P. papatasi*, es la inhibición de la producción de óxido nítrico (NO) por el macrófago activado, factor fundamental de defensa del mismo; su inhibición por parte de las leishmanias es totalmente determinante de la supervivencia de éstas^{46,47}.

Recientemente se ha puesto de manifiesto la capacidad de los amastigotes de inducir una intensa producción de interleucina 10 (IL-10) por parte de los macrófagos, haciéndolos refractarios al influjo de interferón gamma (IFN- γ) para su activación y disminuyendo su producción de IL-12 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), e impidiendo la lisis del parásito⁴⁸.

Un factor importante que posiblemente se correlacione con la agresividad de las lesiones cutáneas es la variable actividad de las enzimas del metabolismo energético (hexoquinasa, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, lactato deshidrogenasa [LDH]) en diferentes especies de *Leishmania*. *L. tropica* tiene una actividad enzimática mucho menor que *L. major* y las lesiones producidas por esta última son de mayor intensidad y agresividad que las que ocasiona *L. tropica*.

En resumen, en el inicio de la infección se aúnan una serie de factores dependientes del vector (picaduras múltiples, sustancias de la saliva facilitadoras de la infección) y del parásito (mecanismos activos de invasión y mecanismos de elusión o neutralización de la primera línea de defensas del huésped), que van a concluir en el éxito inicial de la infección⁴⁸⁻⁵⁰.

No por ello va a progresar necesariamente la enfermedad, sino que la infección puede permanecer latente y asintomática, o involucionar posteriormente y concluir con la cicatrización de las lesiones.

Para que la enfermedad se desarrolle es necesaria una respuesta inmunitaria inadecuada a una serie de determinantes patógenos del parásito. Estas moléculas son epítomos inmunológicamente activos capaces de reorientar la respuesta inmunitaria del huésped no sólo hacia un final improductivo, sino al arranque de alteraciones inmunopatológicas que se traducen en síntomas clínicos.

Progresión de la infección y la respuesta inmunitaria

En primera instancia, el huésped despliega su capacidad defensiva mediante la respuesta inflamatoria local y sistémica (respuesta de fase aguda) y la interacción de moléculas y células en lo que llamamos respuesta inmunitaria, al tiempo que el parásito explotará al máximo sus posibilidades de infectividad, patogenicidad y virulencia para contrarrestar dichas defensas, eludiéndolas o anulándolas.

La inmunidad celular es fundamental en la defensa contra las leishmanias y está específicamente ligada a la función de los linfocitos T CD4+ colaboradores, mientras que la inmunidad humoral tiene un papel escaso⁵⁰.

La activación de los linfocitos T precisa de la función de las células presentadoras de antígeno (fundamentalmente las células de Langerhans) y de la interacción de los ligandos del linfocito con otros receptores de dichas células merced a moléculas coestimuladoras (citocinas y moléculas de adhesión) que actúan sinérgicamente. En este punto tienen un papel fundamental los componentes de la respuesta inmunitaria innata (complemento, células *natural killer* [NK] y macrófagos entre otros).

La determinación genética de la susceptibilidad o resistencia del huésped a la infección se ha demostrado en modelos experimentales murinos y existen datos a favor de que lo mismo ocurra en seres humanos, aunque aún no se han identificado determinantes genéticos en nuestra especie^{51,52}.

Pero además, la respuesta del huésped también puede verse influida por factores externos, positiva o negativamente. La adquisición de inmunidad frente a *Leishmania* en personas que no han experimentado infección clínicamente aparente y que viven en zonas endémicas ilustra el aspecto positivo, mientras que la concurrencia de enfermedades o medicaciones inmunosupresoras conlleva una precipitación o agravamiento de la enfermedad, en algunos casos de forma devastadora, como en la coinfección *Leishmania*/VIH.

El conocimiento de la respuesta inmunitaria en la infección por *Leishmania* se ha desarrollado fundamentalmente a partir de modelos experimentales, en particular ratones, que permiten conocer el desarro-

llo de dos subpoblaciones de linfocitos T colaboradores, Th1 y Th2. La identificación de estas subpoblaciones está basada en el diferente perfil de producción de citocinas que se desencadena ante la estimulación antigénica^{53,54}.

Los Th1 segregan IFN- γ , IL-2 y TNF- β y están asociados a funciones de la inmunidad celular, como la activación de macrófagos y la hipersensibilidad retardada. Los Th2 producen IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13 y se relacionan con la inmunidad humoral, en especial las respuestas mediadas por inmunoglobulina E (IgE)⁵⁵⁻⁵⁸.

De acuerdo con lo anterior, en términos generales, las estirpes de ratones capaces de generar una respuesta Th1 presentan resistencia a la infección por *Leishmania*, mientras que las que desarrollen una respuesta Th2 sucumbirán a ella. No obstante, la susceptibilidad o resistencia es un asunto de suma complejidad en el que influyen otros muchos factores y las investigaciones actuales en modelo experimental están encontrando permanentemente nuevos datos y algunas respuestas paradójicas⁵⁹⁻⁶⁴.

El conjunto esencial de acontecimientos que ocurre cuando un ratón es infectado por *Leishmania* y su respuesta inmunitaria es adecuada, se muestra en la tabla 6.

Además de las subpoblaciones Th1 y Th2 existen datos sugerentes de la existencia de otras subpoblaciones CD4+ que intervendrían en la respuesta inmunitaria⁵⁵, así como los linfocitos T supresores, CD8+^{65,66}, las células NK, una pequeña subpoblación gamma delta T⁶⁷ y los linfocitos CD18⁶⁸. En el modelo murino, todas estas células pueden tener un papel protector frente a *Leishmania*, pero de menor rango que el de los CD4+, que es determinante.

En la infección humana, se encuentran perfiles de citocinas mixtos, Th1 y Th2 y el predominio de Th1 y/o linfocitos T CD8+ se asocian con la resolución. Ello sugiere que, en los seres humanos, lo que determina la progresión o no de la enfermedad es el balance entre linfocinas que activan o suprimen la actividad macrofágica.

Diseminación de la enfermedad

El primer paso de diseminación se lleva a cabo por las células de Langerhans de la epidermis y otras subpoblaciones de leucocitos dendríticos cutáneos, que emigran a dermis, entre las 24-96 h de la inoculación en los modelos experimentales, donde fagocitan a los promastigotes y posteriormente se dirigen, por los vasos linfáticos aferentes, hacia los ganglios linfáticos. Además de su función fagocítica y al igual que otros macrófagos, los leucocitos dendríticos tienen una función fundamental de presentadoras de antígeno y consecuente activación linfocitaria. En la infección tardía los macrófagos localizados en los ganglios también expresan antígenos y contienen amastigotes^{23,71-74}.

La diseminación hematogena, más asociada a la leishmaniasis visceral, también se ha demostrado en la leishmaniasis cutánea y es vehiculada por los macrófagos y monocitos sanguíneos. La existencia de lesiones metastásicas localizadas fuera de la ruta de drenaje linfático apoyan la diseminación por vía hemática²³.

Los traumatismos preceden ocasionalmente la aparición de lesiones específicas de leishmaniasis^{74,75}. Ello sugiere la existencia de un mecanismo inflamatorio inespecífico, con el desarrollo de lesiones secundarias en el lugar de la agresión. Experimentalmente se ha comprobado que los estímulos negativos desencadenarían la producción por los queratinocitos de IL-1 y TNF- α los cuales inducirían la expresión de moléculas de adhesión intercelulares, extravasación de leucocitos y su acumulación en el lugar de la inflamación^{23,76,77}.

Probablemente en la infección humana ocurra algo parecido y el traumatismo propicie el influjo de los monocitos infectados y macrófagos mononucleares, reactivándose la infección. Alternativamente, los parásitos quiescentes, presentes en la piel normal de los sujetos infectados, serían captados por los macrófagos, en respuesta a los mediadores de la inflamación, y transportados a los ganglios linfáticos, donde se desencadenaría la respuesta inmunitaria y, finalmente, la patogenicidad^{23,77}.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de las leishmaniasis son extraordinariamente variadas y dependen de la interacción de factores del parásito como son el tropismo de la especie y su capacidad infectiva, patogenicidad y virulencia, de factores dependientes del vector, como el número de picaduras o la composición de su saliva, y de la situación inmunitaria y susceptibilidad genética del huésped.

Este polimorfismo clínico se agrupa en cuatro formas diferentes: leishmaniasis visceral o kala-azar (fiebre negra), la forma más grave, con mortalidad del 100 % si no se trata; leishmaniasis mucocutánea o espundia, que produce extensas lesiones destructivas de la mucosa nasal, oral y farínge dando lugar a terribles desfiguraciones; leishmaniasis cutánea de la que nos ocuparemos más detenidamente y coinfección *Leishmania*/VIH, a la que aludiremos posteriormente por su importancia en la actualidad y en nuestro medio.

LEISHMANIASIS CUTÁNEA

Sinonimia

Botón de Oriente, úlcera de Oriente, botón de Biskra, botón de Alepo, forúnculo de Jericó, forúnculo de Delhi, *salek* («año corto», en Irán), *al okht* («la her-



Figs. 5 y 6.—Botón de Oriente, en sus primeras fases evolutivas.



Figs. 7 y 8.—Forma hiperqueratósica. Pueden apreciarse los «espigones córneos» en la base de la costra, tras su desprendimiento¹⁸².

manita», en Arabia Saudí), úlcera de chiclero en América central y del sur, etc. Entre nosotros, el término botón de Oriente (Villemin, 1854) ha desplazado al resto.

Incubación

En el lugar de la picadura aparece una pápula eritematosa, inespecífica, similar a cualquier picadura de mosquito, que se resuelve de forma espontánea, o, tras un periodo variable, entre una semana y 3 meses de promedio, da lugar a una lesión específica de leishmaniasis cutánea. La duración de la incubación depende de diversos factores, como la especie de *Leishmania* y la cantidad de parásitos inoculados; también parece ser más corta en los visitantes a un área endémica que en los residentes en la misma^{78,79}.

Leishmaniasis cutánea aguda

Es la forma más habitual y comprende aquellos casos de menos de un año de evolución si se trata de in-

fecciones zoonóticas y de 2 años si son antroponóticas. Está causada con más frecuencia por *L. tropica*, *L. major*, *L. infantum* (en la cuenca mediterránea occidental fundamentalmente) y *L. aethiopica*, en el Viejo Mundo y *L. mexicana* y *L. braziliensis* en el Nuevo Mundo. La localización preferente es la cara y, en general, áreas descubiertas, por la natural accesibilidad a la picadura.

La lesión ya establecida de leishmaniasis, inicialmente papulosa, redondeada u ovalada, asintomática o levemente pruriginosa, puede ser única o múltiple y de localización preferente en cara o áreas de piel descubiertas (figs. 5 y 6). Paulatinamente va tomando un tono rojizo más oscuro, al tiempo que se infiltra y aumenta de tamaño. La superficie se cubre ocasionalmente de escamas furfuráceas y, en 1-3 meses se va transformando en una lesión nodular, o una placa infiltrada en profundidad, en cuyo centro comienza a brotar un exudado seropurulento cuya desecación da lugar a una costra firmemente adherida (fig. 7). En algunos casos, al desprender la costra, se aprecian en su cara profunda una serie de espigones córneos, si-



Fig. 9.—Lesiones de varios meses de evolución, en las que no se ha producido ulceración¹⁸².



Fig. 10.—Presentación como macroquelia por picadura en el labio inferior.

milares a los de las lesiones hiperqueratósicas de lupus eritematoso discoide (fig. 8), y bajo ella aparece una úlcera de bordes más o menos elevados y fondo irregular cubierto por un exudado seropurulento. En esta fase, la lesión puede tener una dimensión variable, entre 2 y 8 cm incluso más, la piel que la recubre tiene un tono rojo vinoso-violáceo, aspecto ligeramente arrugado, como tafilete, y con frecuencia está rodeada de una zona edematosa e indurada. Puede haber satelitosis por linfangitis nodular y adenopatías, en especial en la leishmaniasis cutánea del Nuevo Mundo^{23,70,79-82}.

En nuestra experiencia, algunas lesiones no llegan a ulcerarse en varios meses de evolución (fig. 9), y aunque no hemos esperado a la autoinvolución, por haberlas tratado, ello coincide con las observaciones de otros autores como Dowlati⁸³.

En esta situación de madurez, la lesión puede permanecer durante varias semanas e incluso meses; después, la secreción cesa y comienza la regresión y reparación de la lesión a partir del centro, hacia el exterior, en un tiempo variable, y concluyendo con la formación de una cicatriz lisa o rugosa, deprimida, hiper o hipocrómica y habitualmente inestética. En la infección producida por *L. ethiopica* el curso es más lento y la autorresolución puede prolongarse hasta 5 años. Por el contrario, las lesiones cutáneas producidas por *L. infantum* son más leves y habitualmente de menor duración.

Las formas clínicas son extraordinariamente variadas (hacia 1940 ya se habían descrito más de 20). La lesión puede ser única o múltiple⁸⁴⁻⁸⁶ (fig. 9) adoptar la típica forma nodular ulcerocostrosa o formas alargadas siguiendo las arrugas o los pliegues cutáneos, formas eczematiformes, en placa⁸⁷, hiperqueratósicas, verrugosas y papilomatosas (Fergusson y Richard), zosteriformes, erisipeloides, esporotricoides, o presentarse como una macroqueilia⁸⁸ (fig. 10); existen formas que simulan una conectivopatía (lupus eritemato-



Fig. 11.—Forma fagedénica con tendencia a ulceración y cicatrización progresiva por los bordes¹⁸².

so, dermatomiositis)⁸⁹⁻⁹¹ o un lupus tuberculoso (formas lupoides)⁹²⁻⁹⁴. Los autores franceses como Degos y De Graciansky, entre otros, incluyen una forma *en nappe* (mantel) que probablemente se corresponde con la forma erisipeloides. Así mismo se han descrito formas fagedénicas (fig. 11) y tumorales^{95,96}, de las cuales la forma clásica era la llamada «úlceras conglomeradas de Castaigne», o manifestarse como un cuerno cutáneo. El diagnóstico diferencial es tan variado como la sintomatología y debe plantearse individualmente de acuerdo con la localización y el aspecto de la lesión^{78,79} (fig. 12).



Fig. 12.—Placa inguinocrural de 5 años de evolución que simula una dermatofitosis.

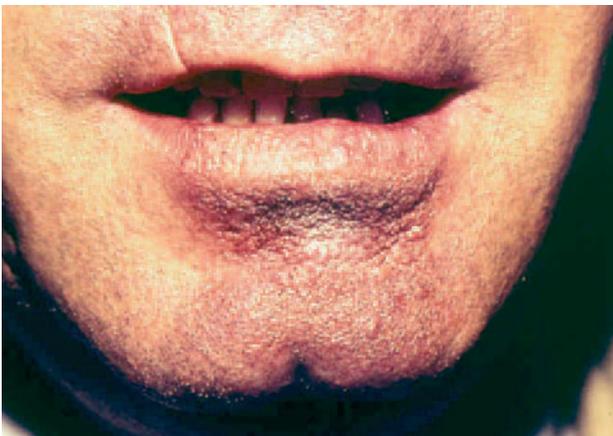


Fig. 13.—Placa de larga evolución, iniciada en picadura en labio inferior.



Fig. 14.—Paciente con sida en cuya lengua puede apreciarse la coexistencia de una lesión de leishmaniasis en dorso lingual, con una leucoplasia vellosa en margen lingual.

Leishmaniasis cutánea de inoculación mucosa

Ocasionalmente, la picadura se produce en las mucosas expuestas, nasal, labio (fig. 13), lengua (fig. 14) o laringe por inhalación del mosquito, dando lugar a

una lesión que progresa con sintomatología variable, según la localización. Puede simular un furúnculo de la ventana nasal, un angioedema de labio o una queilitis granulomatosa⁸⁸, o manifestarse como ronquera apareciendo en la laringoscopia como un pólipo de cuerda vocal, una leucoqueratosis o una masa de aspecto epiteliomatoso.

Se trata de una forma comunicada desde hace mucho tiempo en la literatura^{97,98}, pero que no se ha individualizado como tal y creemos que debe hacerse, por lo que proponemos la denominación de «botón de Oriente de inoculación mucosa», o, «leishmaniasis cutánea de inoculación mucosa», para diferenciarla de las formas cutáneas que invaden de forma secundaria la mucosa o las formas cutaneomucosas, completamente diferentes en su evolución y pronóstico y que no se ven en nuestro medio, salvo casos importados.

Leishmaniasis cutánea crónica

Incluye los casos que exceden en duración a las formas agudas. Las lesiones suelen más polimorfas (grandes placas induradas de borde papuloso, eczematiformes, verrugosas, de aspecto queiloideo, etc.) y a la dificultad clínica del diagnóstico se suma una menor sensibilidad del examen microscópico de frotis, de los cultivos y de la histopatología, debido a la escasez de amastigotes en las lesiones. La respuesta al tratamiento es habitualmente peor que en las formas agudas^{23,78,82}.

Una forma clínica peculiar es la leishmaniasis lupoi-de, *Leishmania recidiva cutis* o *Leishmania recidivans*^{78,83-85}, así llamada porque sobre una lesión ya cicatrizada aparecen nuevas lesiones papulosas simulando un lupus vulgar. Algunas de estas nuevas lesiones pueden evolucionar hacia la ulceración y otras involucionar de forma espontánea. El mecanismo de reactivación de las lesiones podría ser una reinfección o la reactivación de una infección latente, con un periodo de 1 a 15 años tras la cicatrización de la lesión aguda.

Suele estar asociada con *L. tropica* en el Viejo Mundo y con *L. braziliensis* en el Nuevo Mundo, donde es mucho más infrecuente^{23,70,99,100}, aunque también puede producirse en la infección por *L. infantum*¹⁰¹. Debe diferenciarse de las formas agudas de tipo lupoi-de.

Leishmaniasis cutánea difusa o diseminada

Producida por *L. aethiopica* en el Viejo Mundo y *L. mexicana complex* en el Nuevo Mundo^{23,70,78}, se inicia con una pápula o nódulo que se disemina inicialmente en la vecindad y luego a distancia con la aparición de numerosos nódulos, en cara y resto del tegumento, de modo similar a la lepra. En cara da lugar a facies leonina, como la lepra lepromatosa^{102,103}. Las lesiones suelen ser asintomáticas y sin tendencia a la ulceración. Esta forma tiene mala respuesta al tratamiento y tiende a recidivar, aunque no hay afectación visceral.

La disminución de la reacción inflamatoria se debe a la falta de una respuesta de la inmunidad celular específica para *Leishmania*, lo que parece más determinante en el desarrollo y progresión del cuadro que la participación de zimodermos peculiares de las especies implicadas^{70,102,103}.

Leishmaniasis dérmica tras kala-azar

Está producida por *L. donovani* y aparece como secura en los pacientes de leishmaniasis visceral aparentemente curados, alrededor de un año después del tratamiento. Es más frecuente en la India, donde se presenta en el 20 % de estos pacientes, mientras que en África la proporción es de un 5 %^{102,104}.

El cuadro consiste en la aparición de una erupción constituida por máculas, pápulas o nódulos, con escasa tendencia a la ulceración, en cara, tronco y extremidades. En la India es frecuente la presentación como máculas y placas hipopigmentadas asintomáticas.

COINFECCIÓN *LEISHMANIA*/VIH

La asociación de la infección del VIH con la infección por *Leishmania* constituye una nueva enfermedad, extraordinariamente grave y de frecuencia creciente. Descrita por primera vez en España en 1985¹⁵, se ha constituido como una amenaza real, en particular en el sudoeste de Europa.

De los 1.700 casos de coinfección comunicados a la Organización Mundial de la Salud (OMS), procedentes de 33 países, hasta 1998, 1.440 fueron de la zona: España (835), Italia (229), Francia (259) y Portugal (117). La mayoría eran varones, jóvenes (20-40 años) y adictos a drogas por vía parenteral. En América la mayor parte de los casos procedían de Brasil^{105,106}.

En relación con las infecciones por *Leishmania* en inmunocompetentes, la coinfección presenta una serie de características diferenciales^{15,105,107}:

1. La picadura por el vector infectado en inmunocompetentes no supone necesariamente el desarrollo de la enfermedad, mientras que en inmunodeprimidos (por infección VIH u otras causas), existe un alto riesgo de desarrollo de leishmaniasis visceral, de forma rápida y grave.

2. El sida y la leishmaniasis visceral se insertan en un círculo vicioso de refuerzo mutuo. El sida incrementa el riesgo de leishmaniasis visceral entre 100 y 1.000 veces en áreas endémicas. Las dos enfermedades producen una disminución sinérgica de la respuesta inmunitaria, al destruir las mismas células.

3. El uso de agujas intravenosas en adictos a drogas permite la transmisión directa de persona a persona, lo que constituye un nuevo patrón de transmisión de la enfermedad en el que un nuevo ciclo

antroponótico artificial se añade al ciclo zoonótico convencional. Además, el colectivo de pacientes coinfectados se constituye en un nuevo reservorio no existente previamente^{15,16}.

4. El diagnóstico de la coinfección presenta dificultades específicas, debidas fundamentalmente a la destrucción de las mismas células y consiguientemente de la respuesta inmunitaria por ambos agentes infecciosos: sintomatología inusual, en la que no siempre están presentes los signos y síntomas habituales¹⁰⁷⁻¹¹¹ (fig. 14), falsas negatividades serológicas en el 42,6 % de los pacientes coinfectados, enfermedades asociadas como toxoplasmosis y tuberculosis y dificultad de diagnóstico parasitológico. La punción medular es la técnica más sensible y segura para la búsqueda de amastigotes y, si no es posible realizarla, se deben buscar parásitos en sangre periférica. También se han utilizado punciones hepáticas y esplénicas.

5. El tratamiento presenta así mismo serias dificultades, por disminución de la eficacia de los medicamentos, recidivas por resistencias al tratamiento (más del 50 % comparado con el 10 % en inmunocompetentes) y acumulación de efectos secundarios.

La educación sanitaria, en particular a los colectivos de riesgo, adictos a drogas fundamentalmente y declaración de los nuevos casos son factores importantes en la prevención, que deben estar imbricados en los esfuerzos de colectividades y organizaciones implicados en el tema.

Desde 1994, una red de vigilancia epidemiológica auspiciada y supervisada por la OMS¹⁰⁵ viene reuniendo datos inicialmente en 13 países. Esta red se ha hecho extensiva a 28 instituciones y continúa creciendo y estableciendo laboratorios de referencia y hospitales, con una infraestructura capaz de diagnosticar y tratar a los pacientes coinfectados.

Los centros de seguimiento siguen protocolos proporcionados por la OMS y el UNAIDS (programa de las Naciones Unidas sobre el sida) para llegar a conclusiones homogéneas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico habitual de la leishmaniasis cutánea se fundamenta en tres pilares:

1. La sintomatología.
2. Los exámenes microscópicos: investigación de los parásitos en frotis de exudados, punción-aspiración con aguja fina^{112,113} y estudio de biopsias cutáneas.
3. Comportamiento de la respuesta inmunitario celular: test de Montenegro.

Otras técnicas de diagnóstico a las que se aludirá posteriormente, o tienen escaso interés como la sero-

logía o, por su complicación y coste económico hacen que sean reservadas para casos especiales o para su aplicación en investigación.

Clínica

Como ya se ha comentado más extensamente, el polimorfismo clínico es extraordinario, lo que obliga a plantear diagnósticos diferenciales a veces complejos. No obstante, en las zonas endémicas, particularmente, puede existir, en las formas típicas, una certeza diagnóstica muy razonable, a pesar de lo cual suele ser recomendable hacer una confirmación con uno o más de los otros métodos^{78,79}.

Diagnóstico parasitológico

Es el procedimiento más sencillo y útil, cuando es positivo. Consiste en el examen microscópico de frotis de exudado de la lesión o de la extensión tras pun-

ción-aspiración con aguja fina de la misma, para comprobar la existencia de amastigotes (fig. 2). La tinción con Giemsa del frotis permite observar los amastigotes dentro o fuera de los macrófagos como cuerpos redondeados u ovals, de color azul claro, con un núcleo y un quinetoplasto puntiforme, ambos de color púrpura, en el interior de su citoplasma^{78,112}.

Histopatología

Existe una correlación entre la presentación clínica, a su vez mediatizada por la inmunidad celular del paciente y los hallazgos histológicos: la existencia de gran número de amastigotes y muchos histiocitos sin otras células inflamatorias indica una mala respuesta inmunitaria, un número moderado o escaso de amastigotes suele asociarse a necrosis o formación de granulomas y es sintomático de una inmunidad celular adecuada.

Leishmaniasis cutánea aguda

Inicialmente hay un infiltrado dérmico denso y difuso compuesto fundamentalmente por histiocitos, linfocitos y células plasmáticas con «cuerpos de Russel» eosinofílicos, que indican producción de inmunoglobulinas. También se encuentran neutrófilos y eosinófilos, generalmente escasos. Los amastigotes pueden verse en el interior de los macrófagos y también en el espacio extracelular (fig. 15). La ulceración es frecuente y en ocasiones pueden verse focos de necrosis dérmica. Conforme avanza la lesión, se van formando granulomas epitelioides inicialmente en la dermis superior, que pueden ocupar toda la dermis. Pueden verse células gigantes de tipo Langhans y el número de células plasmáticas aumenta, mientras que el número de amastigotes disminuye y su presencia sólo se puede apreciar en la mitad de los casos de evolución tardía de la leishmaniasis cutánea aguda (figs. 16 y 17).

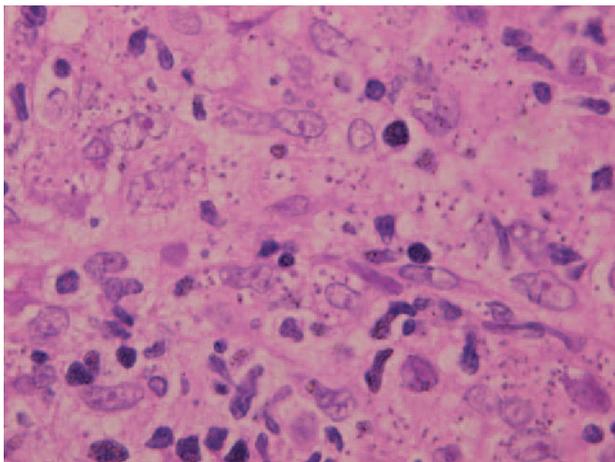
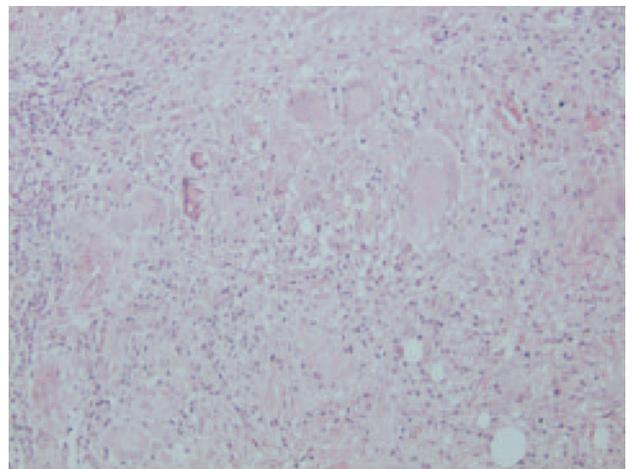
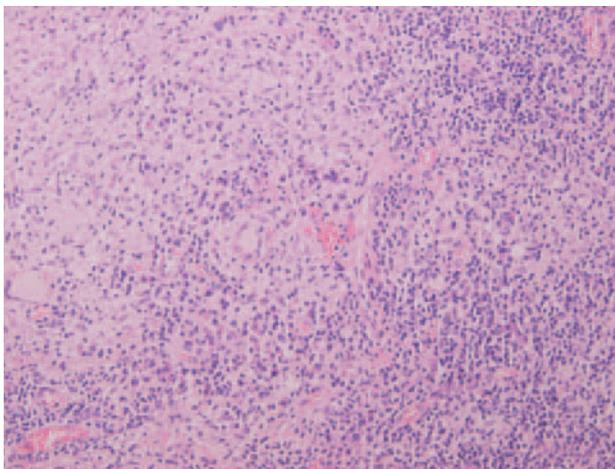


Fig. 15.—Aspecto del infiltrado, con numerosas leishmanias en el citoplasma de los histiocitos.



Figs. 16 y 17.—Formación de granulomas epitelioides con presencia de células gigantes.

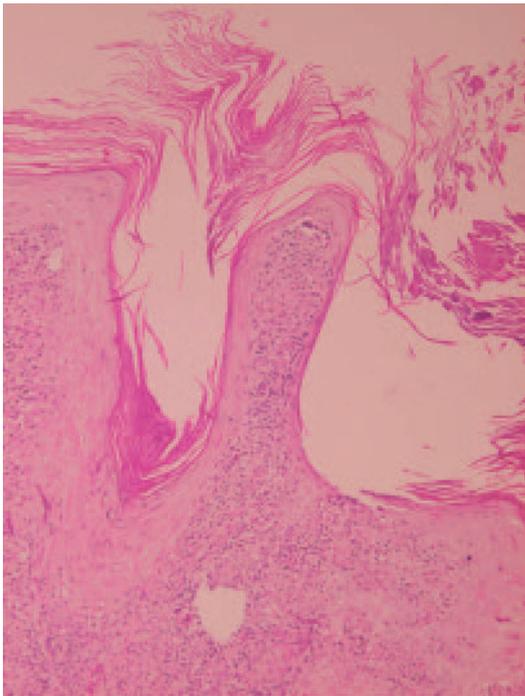


Fig. 18.—Hiperqueratosis con formación de tapones córneos.

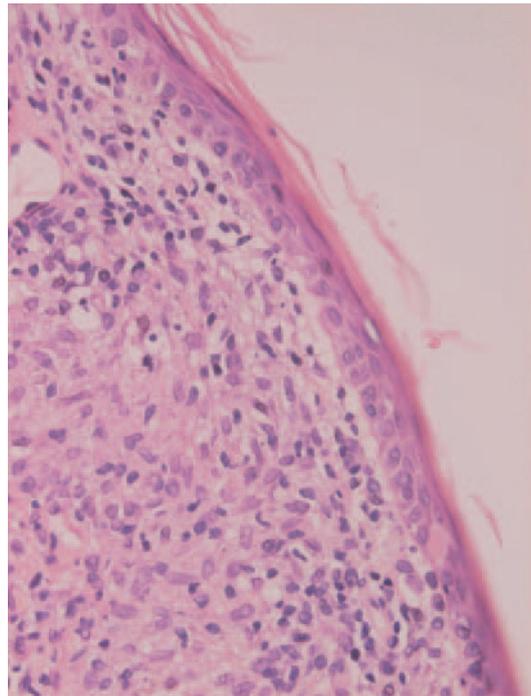


Fig. 19.—Atrofia epidérmica y licuefacción de la capa basal.

La epidermis suele presentar hiperqueratosis y acantosis (fig. 18), a veces con hiperplasia pseudoepiteliomatosa, aunque ocasionalmente aparezca paraqueratosis y atrofia. La hiperqueratosis folicular con formación de espigones córneos no es infrecuente y también puede producirse degeneración hidrópica de la capa basal (fig. 19). Infrecuentemente pueden verse microabscesos intraepidérmicos de neutrófilos, o amastigotes en el interior de los queratinocitos^{102,114-117} (fig. 20).

Leishmaniasis cutánea crónica

Las formas comunes no presentan grandes diferencias con los estadios tardíos de la leishmaniasis cutánea aguda. El componente granulomatoso se hace más predominante y hay más células plasmáticas, mientras que los amastigotes son más difíciles de encontrar. En cambio, el diagnóstico histológico de la *leishmaniasis recidivans* presenta serias dificultades, porque el cuadro histológico que ofrece es el de una granulomatosis epitelioide, no necrosante. La dermis está ocupada en todo su grosor por un denso infiltrado difuso o nodular compuesto por granulomas epitelioides bien organizados, rodeados por linfocitos y con la presencia ocasional de eosinófilos y células plasmáticas. El infiltrado puede estar junto a la epidermis, en cuyo caso puede aparecer hiperplasia pseudoepiteliomatosa, o dejar una banda de dermis respetada, zona Grenz, con una epidermis normal. En algún caso puede tener lugar una reacción liquenoide con atro-

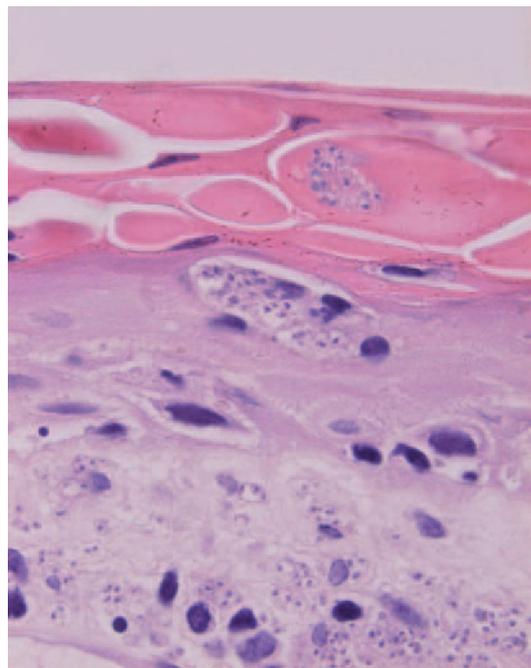


Fig. 20.—Acumulaciones de amastigotes intraepidérmicos.

fia epidérmica, hiperqueratosis folicular y degeneración hidrópica focal de la capa basal, acompañada de pérdida de pigmento de los melanóforos dérmicos. La atrofia y pérdida de folículos pilosebáceos es frecuente y hay una pérdida de fibras elásticas que se corresponde con el aspecto cicatricial de las lesiones en

la sintomatología. Habitualmente no hay presencia de amastigotes en las lesiones^{102,115-120}.

La histopatología de la *leishmaniasis cutánea difusa* es similar a la de la lepra lepromatosa, como lo es la sintomatología. La dermis está ocupada por un infiltrado de macrófagos vacuolados, dispuestos en un patrón difuso y sin formación de granulomas. Los amastigotes están presentes en gran número dentro y fuera de las células. Los linfocitos, células plasmáticas y células gigantes son escasos. La epidermis puede estar atrófica, ulcerada o hiperplásica^{115,121}.

En la *leishmaniasis dérmica tras kala-azar*, suele haber atrofia epidérmica con hiperqueratosis folicular y, en dermis, el cuadro es similar al de la leishmaniasis lupoides. Cuando se observan parásitos, éstos son escasos^{104,115}.

Coinfección *Leishmania*/VIH

En las lesiones cutáneas y mucosas puede verse un intenso infiltrado histiocitario que ocupa toda la dermis superior, con escasa presencia linfocitaria. Los amastigotes están presentes en gran número en el interior de los macrófagos y en el espacio extracelular, así en las células secretoras de las glándulas sudoríparas eccrinas y en el acrosiringio^{115,122-124}.

La inmunohistoquímica es una técnica complementaria a la histopatología cuyo interés radica en la correlación de las situaciones clínica e inmunológica del paciente en estudio, por lo que no tiene utilidad práctica en la leishmaniasis cutánea no complicada. La inmunopatología muestra básicamente los rasgos de una respuesta inmunitaria celular con abundancia de linfocitos T con fenotipo activado que expresan receptores de IL-2 (CD25+), transferrina (CD71+) o moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad en su superficie. En las lesiones localizadas el número de linfocitos T facilitadores (CD4+) y supresores (CD8+) es similar. La mayor parte de los linfocitos T tienen el receptor α/β , aunque un 20-30 % llevan el receptor γ/δ ; estas últimas disminuyen en número conforme se cronifica la enfermedad^{54,70,102,115,125-127}.

Prueba de Montenegro o de la leishmanina

Descrita por este autor en 1926¹²⁸ consiste en la inyección intradérmica de una suspensión preparada con amastigotes muertos con fenol y se utiliza para valorar la respuesta inmunitaria celular. A las 48 y 72 h se hace la lectura de la reacción inflamatoria.

La positividad indica una infección activa o pasada. Es positivo en leishmaniasis cutánea localizada y en leishmaniasis mucocutánea, y negativa en la leishmaniasis cutánea localizada muy reciente, leishmaniasis diseminada y leishmaniasis tras kala-azar. En zonas endémicas la mitad de los sujetos a los que se practicó la prueba, sin signos de enfermedad presente ni pasa-

da eran positivos, lo que sugiere una infección subclínica^{78,114,129,130}.

No es una prueba específica de especie, por lo que la suspensión preparada con amastigotes de una especie de *Leishmania* es útil para valorar la reactividad de pacientes infectados con otra especie.

Otros procedimientos diagnósticos

Otros procedimientos diagnósticos se utilizan de modo más restringido con fines de investigación o para casos más concretos en la práctica clínica:

1. La *inoculación* intradérmica o subcutánea de aspirados de tejido sospechoso en hámsters y otros animales de laboratorio puede ser también un procedimiento útil, capaz de detectar la infección incluso pocos días después de producirse (Rab, 1994).

2. Una prueba útil, aunque es compleja y económicamente costosa, cuando los métodos rutinarios fallan o en niños pequeños con lesiones faciales, es el estudio *in vitro* de la *proliferación de linfocitos T en presencia de antígenos de Leishmania*, que consiste en poner en contacto una muestra de sangre periférica (una punción en un dedo es suficiente) y se cultiva en presencia de un extracto de amastigotes. Tras 6 días de incubación se evalúa la proliferación linfocitaria T y el perfil de citocinas^{78,114,130}.

3. El *cultivo* en medio Novy-McNeal-Nicolle (NNN) o en el medio de Schneider para insectos, en presencia de suero de ternera, puede tener interés en situaciones clínicas determinadas o para investigación, pero no es útil para el diagnóstico habitual por el retraso que conlleva.

4. La *serología* (inmunofluorescencia, aglutinación directa y enzimoimmunoabsorción ligada a enzimas [ELISA]) no tiene interés en las formas cutáneas por falta de sensibilidad y especificidad.

5. La *identificación de especies* de *Leishmania* puede tener utilidad clínica en casos especiales, por ejemplo, en viajeros infectados en zonas endémicas. De las técnicas de identificación, el *análisis isoenzimático* es poco útil clínicamente por su complejidad. El uso de *anticuerpos monoclonales* dirigidos contra antígenos de género o especie específicos de *Leishmania*, permite la identificación en frotis, cultivos, o biopsias, pero debido a su coste se restringe, en principio, a la investigación⁷⁸, aunque se están investigando nuevos anticuerpos que permitan obviar dicho inconveniente¹²⁷. Más útil para la clínica es la *PCR*, de mayor sensibilidad que la microscopía convencional en la detección de parásitos, en particular cuando éstos son escasos, como ocurre en las lesiones antiguas. Esta técnica permite además la identificación de especie utilizando cebadores o *primers* basados en el ADN del quineto-plasto. A pesar de su indudable utilidad, todavía es una técnica costosa, por lo que su aplicación sigue estando restringida^{78,131-133}.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Ya se ha comentado anteriormente que la prevalencia de la infección por *Leishmania* está claramente subestimada. Además, existen factores en el mundo actual que, sin duda, están contribuyendo a su progresión. El incremento de los viajes a zonas de endemia por motivos turísticos o laborales, el transporte de mercancías propio del comercio internacional, la emigración de zonas en donde el reservorio es humano a otras de mayor desarrollo en donde no existe la enfermedad o la transmisión es zoonótica, o de zonas no afectadas a zonas endémicas, los grandes movimientos de masas por guerras, la deforestación y el desarrollo agrícola, la reducción o eliminación de las campañas de fumigación de insecticidas contra el paludismo, urbanización incontrolada, precariedad de medios y condiciones sanitarias en áreas intensamente subdesarrolladas, la irrupción del sida y otros factores están provocando un incremento de la transmisión y diseminación de la enfermedad^{106,132-138}.

En líneas generales, las actuaciones preventivas deben ir dirigidas en cuatro direcciones:

1. *Información.* Conocimiento adecuado de la distribución geográfica y características de la infección en cada zona, recogida de datos, refuerzo de las medidas destinadas a consolidar la declaración de los casos y educación sanitaria de la población general y formación específica del personal sanitario y auxiliar implicados en los programas de control.

2. *Control de los vectores.* El uso de insecticidas con acción residual en las casas, árboles y refugios de los mosquitos, mosquiteras, visillos y cortinas impregnadas con piretroides y collares insecticidas para perros, han sido algunas de las medidas utilizadas con distinto éxito según las zonas. Un mejor conocimiento de la biología del vector y la ubicación de sus puestas y sus larvas contribuirá a una mayor eficacia en este terreno^{30,136,138}.

Las actuales técnicas de transferencia genética prometen una línea de actuación extraordinariamente interesante y ecológicamente «limpia»: la creación de mosquitos transgénicos en los que se introdujeran genes capaces de hacer resistente a la infección al propio vector e indujeran la destrucción del parásito en su tubo digestivo. El desplazamiento de la naturaleza de artrópodos transmisores por otros inocuos, probablemente supondrá una revolución en el control, no sólo de la leishmaniasis, sino de la malaria, dengue, fiebre amarilla y otras numerosas enfermedades parasitarias y virales transmitidas por este mecanismo.

3. *Control de los reservorios.* En nuestro medio debe llevarse a cabo el sacrificio de perros domésticos infectados, o su tratamiento cuando las fuertes implicaciones afectivas con los propietarios dificulten lo primero. En cualquier caso, los perros vagabundos infectados deben ser capturados y sacrificados^{36-38,136}.

4. *Medidas preventivas en humanos.* Vacunas y diagnóstico precoz. Aún no existe una vacuna definitiva para las leishmaniasis. Se siguen realizando estudios en tres líneas diferentes, utilizando promastigotes muertos con diferentes adyuvantes, manipulando genéticamente al parásito e inoculando de forma directa ADN en células musculares de ratón^{69,70,136,139-150}. No obstante, las características de prevalencia y benignidad de la leishmaniasis cutánea entre nosotros no indican el empleo de vacunas, aunque sí debe enfatizarse el diagnóstico y tratamiento precoces, para limitar la morbilidad de la enfermedad.

TRATAMIENTO (tabla 7)

Tratamiento tópico

La *paromomicina* es un aminoglucósido obtenido de *Streptomyces rimosus*, y se ha utilizado diversas formulaciones tópicas, particularmente la propuesta por El-On^{151,152}: sulfato de paromomicina, 15 %; metilcloruro de benzetonio, 12 %; vaselina filante, c.s.H.p.s.a.

La pauta general de aplicación es de 2 veces al día entre 10 y 15 días. Aparte de la paromomicina, el metilcloruro de benzetonio tiene actividad contra la *Leishmania*, por sí mismo.

Existe un preparado comercial con esta formulación en Israel y otro en Irán, con excipiente diferente.

Otros *aminoglucósidos* con cierta actividad antileishmaniana son la gentamicina y kanamicina, pero de escasa utilidad clínica, al igual que la rifampicina.

El *imiquimod* es una imidazoquinolina, comercialmente disponible en crema al 5 % (Aldara, 3M Pharmaceuticals), cuya acción inmunomoduladora dio pie

TABLA 7. TRATAMIENTO

<i>Tratamiento farmacológico</i>	
Tópico	
Paromomicina	
Imiquimod	
Intralesional	
Antimoniales pentavalentes: antimonio de meglumina, estibogluconato de sodio	
Sistémico	
1.ª línea: antimoniales pentavalentes	
2.ª línea: pentamidina anfotericina B	
3.ª línea: imidazólicos: alopurinol, ketoconazol, itraconazol	
<i>Cirugía</i>	
Biopsia-extirpación de lesiones pequeñas	
<i>Terapéutica física</i>	
Termoterapia	
Crioterapia: nieve carbónica, óxido nitroso, nitrógeno líquido	
Electroterapia	

a su empleo en el tratamiento de los condilomas genitales causados por papilomavirus humano. Induce la expresión de INF- α , TNF- α y diversas interleucinas. Su principal diana son los monocitos/macrófagos. El imiquimod activa los macrófagos induciendo la producción de NO, lo que conlleva la destrucción intracelular de los amastigotes de *Leishmania in vitro*. Su aplicación tanto en ratones como en humanos está ofreciendo resultados prometedores¹⁵³⁻¹⁵⁶.

La *anfotericina B* liposomal en formulaciones tópicas con etanol se ha mostrado eficaz en ratones.

La *miltefosina*, una alquilfosfolina utilizada como antineoplásico oral, ha demostrado eficacia tópicamente en ratones, pero, de momento, no parece tener éxito en humanos.

Se han ensayado otros tratamientos tópicos con *imidazólicos*, que han revelado mayor acción del clotrimazol que del miconazol, pero no parecen tener un papel de interés en el tratamiento tópico de la leishmaniasis cutánea.

Tratamiento intralesional

El empleo de antimoniales intralesionales con buenos resultados se remonta a la década de 1940^{12,13,156-162}.

En nuestra experiencia es el tratamiento de elección para las formas típicas de botón de Oriente uni o paucilesional, salvo que su localización¹⁶⁷ o extensión¹⁶⁸ no posibiliten la terapia intralesional. Se ha utilizado el antimoniato de meglumina (Glucantime®) y nos ha dado excelentes resultados con pautas variables de infiltración, de dos veces en semana a quincenal e incluso mensual y en dosis variables dependientes del tamaño de la lesión, entre 0,2 y 1 ml por lesión, reparándose sin cicatriz visible, o con cicatrices poco aparentes en general^{8,163}. También se ha utilizado el estibogluconato de sodio (Pentostán®) con resultados similares¹⁶⁴. Ambos son antimoniales pentavalentes que se transforman en trivalentes en el interior del macrófago para poder ejercer su acción, mediante el bloqueo del metabolismo energético del parásito.

Lo reducido de la dosis, con minimización de la toxicidad sistémica y disminución del coste, comodidad de aplicación, rapidez de respuesta y buen resultado estético avalan esta forma de tratamiento para las formas cutáneas del Viejo Mundo, aunque son necesarios más estudios controlados con placebo para validar en grandes series su eficacia. No existen datos disponibles sobre su eficacia en el Nuevo Mundo¹⁶⁵.

Cirugía y terapéutica física

La cirugía no tiene lugar en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea, con la excepción de la biopsia-extirpación en lesiones pequeñas que no hayan podido diagnosticarse por frotis. El legrado por sí solo no es curativo.

La termoterapia mediante agua a 39-41 °C en bañera circulante, la radiación infrarroja y el uso de ultrasonidos para producir hipotermia local, se han utilizado con éxito aparente, pero hasta el momento no existen datos de estudios controlados y de evolución a largo plazo¹⁶⁹⁻¹⁷¹.

La *crioterapia* con nieve carbónica¹⁶⁶ ha dejado paso a la aplicación de óxido nítrico (NO₂) y posteriormente de nitrógeno líquido con buenos resultados, en algunos estudios no controlados. En una serie de 600 pacientes de Arabia Saudí, tratados con NO₂, la tasa de curación fue sólo del 30 %. Por otra parte, la crioterapia produce con frecuencia hipopigmentación persistente en estos casos.

Sharquie et al¹⁷² han utilizado recientemente *electroterapia* mediante electroestimulación directa de las lesiones, con buenos resultados.

Tratamiento sistémico

Antimoniales pentavalentes

Es la medicación de primera elección cuando está indicado el tratamiento sistémico^{165,174}. Se utilizan el antimoniato de meglumina y estibogluconato de sodio, ya citados a propósito de la terapia intralesional. Las pautas de empleo están entre los 10-20 mg/kg/día, por vía intramuscular o intravenosa (en este caso diluido en 50 ml de suero glucosado, a perfundir durante 10 min), durante 10-20 días, dependiendo de la gravedad y extensión de las lesiones. Entre los efectos secundarios son frecuentes las reacciones de hipersensibilidad con erupciones cutáneas, náuseas y vómitos, cefaleas, dolor abdominal, fiebre, mialgias y artralgias. Otros más graves son las alteraciones electrocardiográficas, elevación de las transaminasas, pancreatitis y neuropatía periférica.

En las formas cutáneas habituales en España no suele ser preciso el empleo de terapia sistémica, aunque algunas formas clínicas pueden requerirlo^{167,168}.

Pentamidina

Además de la actividad antileishmania, es eficaz frente a los tripanosomas africanos (*Trypanosoma gambiense* y *T. rhodesiense*) y *Pneumocystis jiroveci* (antes *carinii*). Es un fármaco de segunda línea que se ha utilizado sobre todo en el Nuevo Mundo, en dosis de 2-3 mg/kg en días alternos, de 4 a 7 inyecciones de tratamiento total. Entre los efectos secundarios comunes están el dolor en el lugar de la inyección, cefaleas, mialgias y náuseas. La falta de estudios controlados y comparativos mantienen a este medicamento como una opción secundaria.

Anfotericina B

Es un antibiótico poliénico macrocíclico derivado de *Streptomyces nodosus*, y se encuentra así mismo en

segunda línea de la terapéutica sistémica antileishmania. Su alta toxicidad se ha venido a paliar por el desarrollo de formas liposomiales. En las formas cutáneas, no complicadas de botón de Oriente, creemos que no tiene lugar por la sencillez y coste de las otras alternativas, en especial el antimoniato de meglumina intralesional.

Aminosidina y paromomicina

Además de lo comentado referente al tratamiento tópico, su empleo como agente terapéutico único no es útil en la leishmaniasis cutánea.

Otros medicamentos

Entre las diversas opciones alternativas a los anti-moniales y la pentamidina, se han ensayado medicamentos de uso oral como el *alopurinol*^{125,131}, pirazolopirimidina que inhibe la xantina oxidasa, interfiriendo así con el metabolismo de los ácidos nucleicos del huésped e impidiendo la liberación de purinas. Las leishmanias son incapaces de sintetizar las purinas por sí mismas y necesitan las del huésped, por lo que la acción del alopurinol impide la síntesis de ácidos nucleicos del parásito. Sin embargo, en los ensayos clínicos, hasta el momento, se ha revelado de escasa utilidad como medicamento único en la leishmaniasis cutánea; los azoles, ketoconazol e itraconazol actuarían inhibiendo la síntesis de ergosterol en la membrana del parásito, pero tampoco han mostrado eficacia relevante frente a *Leishmania*.

Así mismo se han utilizado la rifampicina y el metronidazol¹⁶⁶ sin resultados de interés. Se ha ensayado también la dapsona con resultados contradictorios en dos estudios, realizados en India y Colombia^{175,176}.

La inmunoterapia con IFN- γ combinado con anti-moniales por vía parenteral o solo, en infiltración intralesional, también se ha utilizado, pero su elevado coste y efectos secundarios en el primer caso y su eficacia, muy inferior a la de los anti-moniales intralesionales, en el segundo, no parecen confirmar su utilidad, aunque son precisas futuras investigaciones en el terreno de las citocinas para valorar con mayor precisión su posible papel terapéutico.

El Comité de Quimioterapia Integrada del Programa para la investigación de enfermedades tropicales (TDR), de la OMS ha establecido entre sus prioridades la investigación y desarrollo de tratamientos orales para la leishmaniasis cutánea. Entre los medicamentos, actualmente en fase de estudio, que se han mostrado eficaces, están las quinoleínas, chimanina B y 2-n-propilquinoleína, derivadas de una planta medicinal boliviana, *Galipea longiflora*, de la familia de las Rutáceas, y la 8-aminoquinoleína, lepidina (WR6026)^{165,177}. Así mismo, las chalconas, flavonoides oxigenados de la raíz de la regaliz china se han mostrado leishmanicidas *in vitro* e *in vivo*¹⁷³.

Otros numerosos compuestos, como la argenti-lactona¹⁷⁸ o los inhibidores de la tripanotión reductasa¹⁷⁹, se están estudiando como potenciales antiprotozoarios y, desde hace algunos años, se ha intensificado la investigación etnomédica en busca de remedios de la medicina tradicional^{180,181}.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Report on Global Surveillance of Epidemic-prone Infectious Diseases. WHO/CDS/CSR/ISR/2000.1.
2. Alvar J. Las leishmaniasis en España. En: Alvar J, editor. Las leishmaniasis: de la biología al control. 2.^a ed. Salamanca: Laboratorios Intervet, 2001; p. 95.
3. Albero Blanes F, Martínez Sánchez C, Román Maciá P. Leishmaniasis cutánea. Alcoy: zona endémica. Actas Dermo-Sif 1979;70:475-84.
4. Coscojuela C, Martín J, Grasa P, et al. Leishmaniasis cutánea en Aragón (España). Actas Dermo-Sif 1987;78(Supl I): 93-122.
5. Alcalde Alonso M, Morillas Márquez F, Delgado Florencio V, et al. Epidemiología de las leishmaniasis cutáneas en la provincia de Granada. Actas Dermo-Sif 1989;80: 251-4.
6. Daudén E, García C, Zarco C, et al. Leishmaniasis cutánea en el foco endémico de Madrid. Estudio de 31 casos. Actas Dermo-Sif 1990;81:395-404.
7. Sesma B, Barricarte A. Leishmaniasis en Navarra: Revisión de actuaciones. Anales del Sistema Sanitario de Navarra 1997. URL disponible en: www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol20/n2/salud3a.html.
8. Urrutia S, García C, Schoendorff C, et al. Leishmaniasis cutánea en la provincia de Toledo. Estudio de 43 pacientes. Actas Dermosifiliogr 2000;91:1-8.
9. Oumeish YO. Cutaneous Leishmaniasis: A historical perspective. Clin Dermatol 1999;17:257-60.
10. Allison MJ. Leishmaniasis. En: Kiple KF, editor. The Cambridge History of Human Disease. Cambridge: Cambridge University Press, 1993.
11. Botet J, Portus M. La leishmaniasis en la España peninsular. Revisión histórico bibliográfica (1912-1985). Rev San Hig Publ 1993;67:255-66.
12. Vilanova X. Utilidad de los tratamientos de orden general en determinadas formas de leishmaniasis cutánea mediterránea. Actas Dermo-Sif 1942;33:526-7.
13. Vilanova J. Fundamentos, técnica y resultados obtenidos en el tratamiento intralesional del botón de Oriente con un nuevo preparado de antimoniato a alta concentración. Rev Clin Esp 1943;8:21-8.
14. Gunders AE, Lidror R, Montillo B, et al. Isolation of *Leishmania* sp. from *Psammomys obesus* in Judea. Trans R Soc Trop Med Hyg 1968;62:465.
15. De la Loma A, Alvar J, Martínez E, et al. Leishmaniasis or AIDS? Trans R Soc Trop Med Hyg 1985;79:421-2.
16. Alvar J, Gutiérrez-Solar B, Pachón I, et al. AIDS and *Leishmania infantum*. New approaches for a new epidemiological problem. Clin Dermatol 1996;14:541-6.
17. Chang PCH. The ultrastructure of *Leishmania donovani*. J Parasitol 1956;42:126-36.

18. González González G, Rodríguez González C, Simón Merchán A. Morfología de la *Leishmania tropica* en su estado intracelular en la dermis humana. *Actas Dermo-Sif* 1976;67:527-34.
19. Dedet JP, Pratlon F, Lanotte G, et al. The parasite. *Clin Dermatol* 1999;17:261-8.
20. Kaysel Cruz A, Orsini Tosi LR. Molecular biology. *Clin Dermatol* 1996;14:533-40.
21. Sacks DL, Perkins PV. Development of infective stage *Leishmania* promastigotes within *Phlebotomine sandflies*. *Am J Trop Med Hyg* 1985;34:456-9.
22. Kamhawi S, Modi GB, Pimenta PF, et al. The vectorial competence of *Phlebotomus sergenti* is specific for *Leishmania tropica* and is controlled by species-specific, lipophosphoglycan-mediated midgut attachment. *Parasitology* 2000;121:23-53.
23. Weigle K, Saravia NG. Natural history, clinical evolution, and the host-parasite interaction in New World cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol* 1996;14:433-50.
24. Lainson R, Shaw JJ. The Role of animals in the epidemiology of South American leishmaniasis. En: Lumsden WHR, Evans DA, editors. *Biology of the Kinetoplastida*. London: Academic Press, 1979; p. 1-116.
25. Gardener PJ, Chance ML, Peters W. Biochemical taxonomy of *Leishmania*. II. Electrophoretic variation of malate dehydrogenase. *Ann Trop Med Parasit* 1974;68:317-25.
26. Godfrey DG. The zymodemes of trypanosomes. En: *Problems in the identification of the parasites and their vectors*. Proceedings of the Symposium of the British Society of Parasitology 1979;17:31-53.
27. McMahon Pratt D, David JR. Monoclonal antibodies that distinguish between New World species of *Leishmania*. *Nature* 1981;291:581-3.
28. McMahon Pratt D, Jaffé CL, Bennett E, et al. Studies employing monoclonal antibodies for the analysis of the genus *Leishmania* Ross, 1903. En: Rioux JA, editor. *Leishmania*. Taxonomie et phylogénèse. Montpellier: IMEEE/CNRS/INSERM, 1986; p. 173-8.
29. Berberian DA. Successful transmission of cutaneous leishmaniasis by the bite of *Stomoxys calcitrans*. *Proc Soc Exp Biol Med* 1938;38:254-6.
30. Killick-Kendrick R. The Biology and control of Phlebotomine Sand Flies. *Clin Dermatol* 1999;17:279-89.
31. Lane RP. Sandflies (Phlebotominae). En: Lane RP, Crosskey RW, editors. *Medical insects and arachnids*. London: Chapman and Hall, 1993; p. 78-119.
32. Urrutia S, García Almagro D, González Herrada C, et al. Leishmaniasis cutánea en la provincia de Toledo. XVIII Congr Nac Acad Esp Dermatol. Sevilla, 1989; p. 95.
33. Killick-Kendrick R, Wilkes TJ, Bailly M, et al. Preliminary field observations on the flight speed of a phlebotomine sandfly. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986;80:138-42.
34. Schlein Y, Warburg A. Phytophagy and the feeding cycle of *Phlebotomus papatasi* (Diptera: *Psychodidae*) under experimental conditions. *J Med Ent* 1986;23:11-5.
35. World Health Organization. Control of the Leishmaniasis, technical report series 397. Genève: World Health Organization, 1990.
36. Saliba EK. Reservoir hosts of cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol* 1999;17:275-7.
37. Ashford RW. Leishmaniasis reservoirs and their significance in control. *Clin Dermatol* 1996;14:523-32.
38. Alvar J, Nieto J. Leishmaniasis canina. En: Alvar J, editor. *Las leishmaniasis: de la biología al control*. 2ª ed. Salamanca: Laboratorios Intervet, 2001; p. 95.
39. Beach R, Kiilu G, Leeuwenburg J. Modification of sand fly biting behaviour by *Leishmania* leads to increase parasite transmission. *Am J Trop Med Hyg* 1985;34:278-82.
40. Schlein Y, Jacobsen RL, Messer G. *Leishmania* infections damage the feeding mechanism of the sandfly vector and implement parasite transmission by bite. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:9944-8.
41. Kamhawi S. The biological and immunomodulatory properties of sand fly saliva and its role in the establishment of *Leishmania* infections. *Microbes Infect* 2000;2:1765-73.
42. Ribeiro JMC, Vachereau A, Modi GB, et al. A novel vasodilatory peptide from the salivary glands of the sand fly *Lutzomyia longipalpis*. *Science* 1989;243:212-4.
43. Ribeiro JMC, Katz O, Pannell LK, et al. Salivary glands of the sand fly *Phlebotomus papatasi* contain pharmacologically active amounts of adenosine and 5' AMP. *J Exp Biol* 1999;202:1551-9.
44. Chang K-P, Akman L, Nielsen JS. *Leishmania* virulence and genetic heterogeneity. *Clin Dermatol* 1999;17:269-73.
45. Turco SJ, Descoteaux A. The lipophosphoglycan of *Leishmania* parasites. *Ann Rev Microbiol* 1992;46:65-94.
46. Liew FY. The role of nitric oxide in parasitic disease. *Am Trop Med Parasitol* 1993;87:637-42.
47. Marletta MA. Nitric oxide synthetase: Aspects concerning structure and catalysis. *Cell* 1994;78:927-30.
48. Kane MM, Mosser DM. The role of IL-10 in promoting disease progression in leishmaniasis. *J Immunol* 2001;166:1141-7.
49. Burns JM, Shreffler WG, Benson DR, et al. Molecular characterization of a kinesin-related antigen of *Leishmania chagasi* that detects specific antibody in African and American visceral leishmaniasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:775-9.
50. Liew FY, O'Donnell CA. Immunology of Leishmaniasis. *Adv Parasitol* 1993;32:161-81.
51. Lara ML, Larysse A, Scorza JV, et al. Immunogenetics of human American cutaneous leishmaniasis. Study of HLA haplotypes in 24 families from Venezuela. *Hum Immunol* 1991;30:129-35.
52. Petzl-Erler ML, Belich MP, Queiroz-Téllez F. Association of mucosal leishmaniasis with HLA. *Hum Immunol* 1991;32:254-60.
53. Mosmann TR, Cherwinsky H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986;136:2348-57.
54. Scott P. The role of Th1 and Th2 cells in experimental cutaneous leishmaniasis. *Exp Parasitol* 1989;68:369-72.
55. McSorley S, Proudfoot L, O'Donnell CA, et al. Immunology of murine leishmaniasis. *Clin Dermatol* 1996;14:451-64.
56. Ghersetich I, Menchini G, Teofoli P, et al. Immune response to *Leishmania* infection in human skin. *Clin Dermatol* 1999;17:333-8.
57. Babaloo Z, Kaye PM, Eslami MB. Interleukin-13 in Iranian patients with visceral leishmaniasis: relationship to other

- Th2 and Th1 cytoquines. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95:85-8.
58. Bourreau E, Prevot G, Pradinaud R, et al. Interleukin (IL)-13 is the predominant Th2 cytokine in localized cutaneous leishmaniasis lesions and renders specific CD4+ T cells unresponsive to IL-12. *J Infect Dis* 2001;183:953-9.
 59. Scott CL, Roe L, Curtis J, et al. Mice unresponsive to GM-CSF are unexpectedly resistant to cutaneous *Leishmania major* infection. *Microbes Infect* 2000;2:1131-8.
 60. Bisti S, Konidou G, Papageorgiou F, et al. The outcome of *Leishmania major* experimental infection in BALB/c mice can be modulated by exogenously delivered iron. *Eur J Immunol* 2000;30:3732-40.
 61. Satoskar AR, Bozza M, Rodríguez Sosa M, et al. Migration-inhibitory factor gene-deficient mice are susceptible to cutaneous *Leishmania major* infection. *Infect Immun* 2001;69:906-11.
 62. Schilling S, Glaichenhaus N. T cells that react to the immunodominant *Leishmania major* LACK antigen prevent early dissemination of the parasite in susceptible BALB/c mice. *Infect Immun* 2001;69:1212-4.
 63. Nashed BF, Maekawa Y, Takashima M, et al. Different cytokines are required for induction and maintenance of the Th2 type response in DBA/2 mice resistant to infection with *Leishmania major*. *Microbes Infect* 2000;2:1435-43.
 64. Vivira LQ, Hondowicz B, Alfonso LC, et al. Infection with *Leishmania major* induces interleukin 12 production in vivo. *Immunol Lett* 1994;40:157-61.
 65. Smith LE, Rodrigues M, Russell DG. The interaction between CD8+ cytotoxic T cells and *Leishmania*-infected macrophages. *J Exp Med* 1991;174:499-505.
 66. Stefani MMA, Muller I, Louis JA. *Leishmania major* specific CD8+ T cells are inducers and targets of nitric oxide produced by parasitized macrophages. *Eur J Immunol* 1994;24:746-52.
 67. Ferrick DA, Schrenzel MD, Mulvania T, et al. Differential production of interferon-gamma and interleukin-4 in response to %Th-1 and Th-2 stimulating pathogens by gamma-delta T cells *in vivo*. *Nature* 1995;373:255-7.
 68. Schonlau F, Schaffetter-Kochanek K, Grabbe S, et al. In experimental leishmaniasis deficiency of CD18 results in parasite dissemination associated with altered macrophage functions and incomplete Th1 cell response. *Eur J Immunol* 2000;30:2729-40.
 69. Jaffé CL. Recent trends in vaccine development and immunization. *Clin Dermatol* 1999;17:339-44.
 70. Convit J. Leishmaniasis: Immunological and clinical aspects and vaccines in Venezuela. *Clin Dermatol* 1996;14:479-87.
 71. Milon G, Belkaid Y, Moufquia J, et al. Mononuclear phagocytes and dendritic leukocytes in the skin. *Clin Dermatol* 1996;14:465-70.
 72. Blank C, Fuchs H, Raspersberg K, et al. Parasitism of epidermal Langerhans cells in experimental cutaneous leishmaniasis with *Leishmania major*. *J Infect Dis* 1993;167:418-25.
 73. Moll H, Fuchs H, Blank C, et al. Langerhans cells transport *Leishmania major* from the uninfected skin to the draining lymph node for presentation to antigen-specific T cells. *Eur J Immunol* 1993;23:1595-601.
 74. Berger T, Meltzer M, Oster CN. Lymph node involvement in leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:993-6.
 75. Travi BL, Rey-Ladino J, Saravia NG. Behaviour of *Leishmania braziliensis* in golden hamsters: Evolution of the infection under different experimental conditions. *J Parasit* 1988;74:1059-62.
 76. Barker JWN, Mitra RS, Griffiths CEM, et al. Keratinocytes as initiators of the inflammation. *Lancet* 1991;337:211-4.
 77. Mirckovich GF, Galelli A, Allison AC, et al. Increased myelopoiesis during *L. major* infection on mice: Generation of «safe target», a possible way to evade the effector immune mechanism. *Clin Exp Immunol* 1986;64:1-6.
 78. Salman SM, Rubeiz NG, Kibbi A-G. Cutaneous leishmaniasis: Clinical features and diagnosis. *Clin Dermatol* 1999;17:291-6.
 79. Kubba R, Al-Gindan Y, El-Hassan AM, et al. Clinical diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:1183-9.
 80. Kubba R, El Hassan AM, Al Gindan Y, et al. Dissemination in cutaneous leishmaniasis. I Subcutaneous nodules. *Int J Dermatol* 1987;26:300-4.
 81. Kubba R, Al-Gindan Y, El-Hassan AM, et al. Dissemination in cutaneous leishmaniasis. II Satellite papules and subcutaneous induration. *Int J Dermatol* 1988;27:702-6.
 82. Al Qurashi AR, Ghandour AM, Osman M, et al. Dissemination in cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania major* in different ethnic groups in Saudi Arabia. *Int J Dermatol* 2000;39:832-6.
 83. Dowlati Y. Cutaneous leishmaniasis: Clinical aspect. *Clin Dermatol* 1996;14:425-31.
 84. Marsal Feliudábalo J, Roca de Viñals R. Un caso de leishmaniasis cutánea múltiple con localización en una extremidad. *Actas Dermo-Sif* 1943;34:471-3.
 85. Gómez Orbaneja J, Ledo A. Un caso de leishmaniasis, botón de Oriente, de tipo nodular. *Actas Dermo-Sif* 1955;46:815-6.
 86. Gómez Orbaneja J, Sancho. Evolución de un caso de leishmaniasis, botón de Oriente, de tipo nodular múltiple, bajo la acción de varias terapéuticas. *Actas Dermo-Sif* 1957;48:433.
 87. Grasa Jordán MP, Marrón Gasca J, Lázaro Pérez J, et al. Leishmaniasis en placas. *Actas Dermo-Sif* 1978;69:107-14.
 88. Haim S. tropica presenting as macrocheilia. *Dermatologica* 1975;150:292-4.
 89. Torres V, Castells A, Martínez Signes V, et al. Leishmaniasis simulando un L.E. *Actas Dermo-Sif* 1983;74:464.
 90. Daudén E, Peñas PE, Ríos L, et al. Leishmaniasis presenting as a dermatomyositis-like eruption in AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:316-9.
 91. Noguer-Moré S. Leishmaniasis cutáneomucosa de la nariz simulando el lupus eritematoide. *Actas Dermo-Sif* 1944; 35:374-80.
 92. Vilanova X. Leishmaniasis de ambos lóbulos de las orejas, a tipo lupoide clínico e histológico con numerosas formaciones pseudocomedonianas en superficie *Actas Dermo-Sif* 1942;33:621-5.
 93. Noguer-Moré S, Noguer Debray S, Roca de Vinyals R. Leishmaniasis cutánea tuberculoide. Leishmaniasis a tipo sarcoide. *Actas Dermo-Sif* 1960;51:271-8.
 94. Miró Carbonell. Leishmaniasis cutánea. *Actas Dermo-Sif* 1941;32:661-3.

95. Mercadal Peyrí J, Dulanto F. Las formas epiteliomatoides de la leishmaniosis cutánea. *Actas Dermo-Sif* 1942;33:616-20.
96. Mercadal Peyrí J. Las formaciones gigantes de la leishmaniosis cutánea. *Actas Dermo-Sif* 1944;36:56-60.
97. Álvarez Lovell, Puchol, Morán. Contribución al estudio de las leishmaniosis. *Actas Dermo-Sif* 1945;37:178-90.
98. Sainz de Aja E. Leishmaniasis cutaneomucosa. *Actas Dermo-Sif* 1929;22:57-9.
99. Srebrink A, Brenner S. Leishmaniasis recidivans mimicking lupus vulgaris. *Int J Dermatol* 1996;35:572-3.
100. Saravia NG, Weigle K, Segura I, et al. Recurrent lesions in human *Leishmania braziliensis* infection: Reactivation or reinfection? *Lancet* 1990;336:398-402.
101. Soler Burgos J. Leishmaniosis «sine leishmania». *Actas Dermo-Sif* 1946;37:579-82.
102. Grevelink SA, Lerner EA. Leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:257-72.
103. Convit J, Ulrich M, Fernández CT, et al. The clinical and immunological spectrum of American cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993;87:444-8.
104. Zijlstra EE, Khalil EAG, Kager PA, et al. Post-kala-azar dermal leishmaniasis in the sudan: clinical presentation and differential diagnosis. *Br J Dermatol* 2000;143:136-43.
105. WHO. The leishmaniasis and *Leishmania*/HIV co-infections. WHO/OMS fact sheet N°1, Revisada 20-may-2000. URL disponible en: <http://www.who.int>
106. Desjeux P. Global control and *Leishmania* HIV co-infección. *Clin Dermatol* 1999;17:317-25.
107. Alvar J. Leishmaniasis and AIDS co-infection: the Spanish example. *Parasitol Today* 1994;87:160-3.
108. Molina I, Ramón D, Jordá E, et al. Leishmaniasis con diseminación cutánea en el curso de un Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. *Actas Dermo-Sif* 1990;81:669-71.
109. De Pablo P, Ivars J, Ortiz FJ, et al. Leishmaniasis cutánea atípica y porfiria hepatocutánea tarda en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Actas Dermo-Sif* 1991;82:643-7.
110. Rubio FA, Robayna G, Herranz P, et al. Leishmaniasis presenting as a psoriasiform eruption in AIDS. *Br J Dermatol* 1997;136:792-806.
111. González-Beato MJ, Moyano B, González-Beato MT, et al. Kaposi's sarcoma-like lesions and other nodules as cutaneous involvement in AIDS-related visceral leishmaniasis. *Br J Dermatol* 2000;143:1316-8.
112. Al-Jitawi SA, Farraj SE, Ramahi SA. Conventional scraping versus fine needle aspiration cytology in the diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *Acta Cytol* 1995;39:82-4.
113. Kassi M, Tarren I, Qazi A, et al. Fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *Ann Saudi Med* 2004;24:93-7.
114. Reed SG. Diagnosis of Leishmaniasis. *Clin Dermatol* 1996;14:471-8.
115. Mehregan DR, Mehregan AH, Mehregan DA. Histologic diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol* 1999;17:297-304.
116. Kurban AK, Malak JA, Farah FS, et al. Histopathology of cutaneous leishmaniasis. *Arch Dermatol* 1966;93:396-401.
117. Kerdel-Vegas F. American leishmaniasis. *Int Soc Trop Dermatol* 1982;21:291-303.
118. El-Shoura SM, Tallab T, Bahamdan K. Human cutaneous leishmaniasis. Ultrastructural interactions between the inflammatory cells and Leishman bodies in the skin lesions. *Parasite* 1996;3:229-36.
119. Momeni AZ, Yotsumoto S, Mehregan DR, et al. Chronic lupoid leishmaniasis. *Arch Dermatol* 1996;132:198-202.
120. Farah FS, Malak JA. Cutaneous leishmaniasis. *Arch Dermatol* 1971;103:467-74.
121. Samady JA, Janniger CK, Schwartz RA. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Pediatric Dermatol* 1996;57:13-20.
122. Perrin C, Taillan B, Hofman P, et al. Atypical cutaneous histological features of visceral leishmaniasis in Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am J Dermatopathol* 1995;17:145-50.
123. Gallego MA, Aguilar A, Plaza S, et al. Kaposi's Sarcoma with an intense parasitization by *Leishmania*. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:103-5.
124. Barrio J, Lecona M, Cosín J, et al. *Leishmania* infection occurring in herpes zoster lesions in an HIV-positive patient. *Br J Dermatol* 1996;134:164-6.
125. Pirmez C, Yamamura M, Uyemura K, et al. Cytokine patterns in the pathogenesis of human leishmaniasis. *J Clin Invest* 1993;91:1390-5.
126. Modlin RL, Pirmez C, Hofman FM, et al. Lymphocytes bearing antigen-specific T-cell receptors accumulate in human infectious disease lesions. *Nature* 1989;339:544-8.
127. Kenner JR, Aronson NE, Bratthauer GL, et al. Immunohistochemistry to identify *Leishmania* parasites in fixed tissues. *J Cutan Pathol* 1999;26:130-6.
128. Montenegro J. Cutaneous reaction in leishmaniasis. *Arch Dermatol Syphillo* 1926;13:187.
129. Marrano NM, Mata LJ, Durack DT. Cutaneous leishmaniasis in rural Costa Rica. *Trnas R Soc Trop Med Hyg* 1989;83:340.
130. Reed SG, Carvalho EM, Sherbert CH, et al. *In vitro* responses to *Leishmania antigens* by lymphocytes from patients with leishmaniasis and Chagas' disease. *J Clin Invest* 1990;85:690-6.
131. Kalter DC. Laboratory tests for the diagnosis and evaluation of leishmaniasis. *Dermatol Clin* 1994;12:37-50.
132. Faber WR, Oskam L, Van Gool T, et al. Value of diagnostic techniques for cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:70-4.
133. Ashford DA, Bozza M, Freire M, et al. Comparison of the polymerase chain reaction and serology for the detection of canine visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 1995;53:251-5.
134. Desjeux P. Public health aspects and control. *Clin Dermatol* 1996;14:417-23.
135. Ashford RW. Cutaneous leishmaniasis: Strategies for prevention. *Clin Dermatol* 1999;17:327-32.
136. Alvar J. Control. En: Alvar J, editor. *Las leishmaniasis: de la biología al control*. 2ª ed. Salamanca: Laboratorios Intervet, 1997; p. 139-51.
137. Klaus NS, Frankenburg S, Ingber A. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol* 1999;17:257-60.
138. Gratz NG, Steffen R, Cocksedge W. ¿Por qué desinsectar las aeronaves? *Bull WHO* 2000;78:995-1004.
139. Velez ID, Del Pilar Agudelo S, Arbelaez MP, et al. Safety and immunogenicity of a killed *Leishmania (L.) amazonen-*

- sis vaccine against cutaneous leishmaniasis in Colombia: a randomized controlled trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:698-703.
140. Bahar K, Dowlati Y, Shidani B, et al. Comparative safety and immunogenicity trial of two killed *Leishmania major* vaccines with or without BCG in human volunteers. *Clin Dermatol* 1996;14:489-95.
 141. Dowlati Y, Ehsasi S, Shidani B, et al. Stepwise safety trial of a killed *Leishmania* vaccine in Iran. *Clin Dermatol* 1996;14:497-502.
 142. Genaro O, Toledo VPCP, Costa CA, et al. Vaccine for prophylaxis and immunotherapy, Brazil. *Clin Dermatol* 1966;14:503-12.
 143. Armijos RX, Weigel MM, Aviles H, et al. Field trial of a vaccine against New World cutaneous leishmaniasis in a at-risk child population: safety, immunogenicity, and efficacy during the first 12 months of follow up. *J Inf Dis* 1998;177:1352-7.
 144. Khalil EA, El Hassan AM, Zijlstra EE, et al. Autoclaved *Leishmania major* vaccine for prevention of visceral leishmaniasis: a randomised, double blind, BCG-controlled trial in Sudan. *Lancet* 2000;356:1565-9.
 145. Fonseca AL, De Vallochi AL, Furtado GC, et al. Immune response and protection in mice inoculated with *Leishmania amazonensis* clones expressing different degrees of virulence. *Parasitol Res* 1997;83:690-7.
 146. Eisenberger CL, Jaffe CL. Vaccines against leishmaniasis. En: Levine MM, Woodrow GC, Kaper JB, editors. *Cobon GS, editors. New Generation Vaccines*. 2ª ed. New York: Marcel Dekker, 1997; p. 1065-80.
 147. Schilling S, Glaichenhaus N. T cells that react to the immunodominant *Leishmania major* LACK antigen prevent early dissemination of the parasite in susceptible BALB/c mice. *Infect Immun* 2001;69:1212-4.
 148. Stager S, Smith DF, Kaye PM. Immunization with a recombinant stage-regulated protein from *Leishmania donovani* induces protection against visceral leishmaniasis. *J Immunol* 2000;165:7064-71.
 149. Kamhwi S, Belkaid Y, Modi G, et al. Protection against cutaneous leishmaniasis resulting from bites of uninfected sand flies. *Science* 2000;290:1351-4.
 150. Ramsay AJ, Ramshaw IA, Ada GL. DNA immunization. *Immunol Cell Biol* 1997;75:360-3.
 151. El On J, Livshin R, Even-Paz Z. Topical Treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Invest Dermatol* 1986;87:284-8.
 152. El On J, Halevy S, Grunwald M, Weinrauch L. Topical treatment of Old World cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*: a double blind control study. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:27-31.
 153. Garnier T, Croft SL. Topical treatment for cutaneous leishmaniasis. *Curr Opin Invest Drugs* 2000;3:538-44.
 154. Buates S, Matlashewski G. Treatment of experimental leishmaniasis with the immunomodulators imiquimod and S-28463: efficacy and mode of action. *J Infect Dis* 1999;179:1485-94.
 155. Arévalo I, Ward B, Miller R, et al. Successful treatment of drug-resistant cutaneous leishmaniasis in humans by use of imiquimod, an immunomodulator. *Clin Infect Dis* 2001;33:1847-51.
 156. Vilanova X. Las formas degenerativas de la *Leishmania* trópica en el curso de los tratamientos antimoniales. *Actas Dermo-Sif* 1942;33:521-3.
 157. Sáenz S, et al. Leishmaniasis tratada con Imiquimod. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94(Supl 1):61-2.
 158. Romaguera Llach C. Resultado terapéutico de un caso de leishmaniosis cutánea tratada intralesionalmente con una solución concentrada de hexonato de antimonio. *Actas Dermo-Sif* 1943;35:50-1.
 159. Grau Barberá L. Tratamiento de la leishmaniosis cutánea con el soluestibosán a alta concentración. *Actas Dermo-Sif* 1943;34:287-91.
 160. Mercadal Peyrí J. Sobre una nueva técnica en el tratamiento de la leishmaniosis cutánea. *Actas Dermo-Sif* 1944;35:381-8.
 161. Grau Barberá L. Nota terapéutica sobre el tratamiento de la leishmaniosis cutánea con el hexonato de antimonio en solución concentrada y en aplicación intralesional. *Actas Dermo-Sif* 1943;34:302-8.
 162. Cantó Ibáñez F. Leishmaniosis cutánea y soluestibosán. *Actas Dermo-Sif* 1945;36:774-7.
 163. Ruiz-Villaverde R, Blasco Melguizo J, Linares Solano J, et al. Leishmaniasis cutánea crónica: respuesta a n-metil glucamina intralesional, tras fracaso con paromomicina tópica. *Actas Dermosifiliogr* 2002;93:263-6.
 164. Kellum R. Treatment of cutaneous leishmaniasis with an intralesional antimonial drug (pentostam). *J Am Acad Dermatol* 1986;15:620-2.
 165. Moskowitz P, Kurban AK. Treatment of cutaneous leishmaniasis: Retrospectives and advances for the 21st century. *Clin Dermatol* 1999;17:305-15.
 166. Alcalde M, Delgado V, Gutiérrez MT, et al. Leishmaniosis cutáneas: alternativas terapéuticas al glucantime. *Actas Dermo-Sif* 1989;80:259-66.
 167. Quiles J, Sánchez Pedreño J, Ortuño G, et al. Leishmaniasis cutánea palmar. *Actas Dermo-Sif* 1984;75:63-5.
 168. Aparicio Fernández S, Moreno Presmanes M, Feliciano Divasson L, et al. Leishmaniasis cutánea extensa. *Actas Dermosifiliogr* 2000;91:29-38.
 169. Neva F, Petersen E, Corsey R, et al. Observations on local heat treatment for cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 1984;33:800-4.
 170. Junaid A. Treatment of cutaneous leishmaniasis with infrared heat. *Int J Dermatol* 1986;25:470-2.
 171. Aram H, Leibovici V. Ultrasound-induced hyperthermia in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Cutis* 1987;40:350-3.
 172. Sharkie K, Al-Hamamy H, El-Yassin D. Treatment of cutaneous leishmaniasis by direct current electrotherapy: The Baghdadin device. *J Dermatol* 1998;25:234-7.
 173. Chen M, Christensen SB, Theander TG, Kharazuri A. Antileishmanial activity of licochalcone A in mice infected with *Leishmania major* and in hamsters infected with *Leishmania donovani*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1339-44.
 174. Koff AB, Rosen T. Treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:693-708.
 175. Dogra J. A double-blind study on the efficacy of oral dapsone in cutaneous leishmaniasis. *Trans Soc R Trop Med Hyg* 1991;85:212-3.
 176. Osorio L, Palacios R, Chica M, et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia with dapsone. *Lancet* 1998;351:498-9.

177. Singh S, Sudndar S, Singh V. Leishmaniasis: Recent advances in treatment. *J Am Acad Dermatol* 1997;37: 512-3.
178. Waechter A, Ferreira M, Fournet A, et al. Experimental treatment of cutaneous leishmaniasis with argenticlactone isolated from *Annone haematantha*. *Planta Med* 1997;63: 433-5.
179. Chan C, Yin H, Garforth J, et al. Phenothiazine inhibitors of trypanothione reductase as potencial antitrypanosomal and antileishmanial drugs. *J Med Chem* 1998;41:148-56.
180. Zerehsaz F, Salmanpour R, Hanjani F, et al. A double-blind randomized clinical trial of a topical herbal extract (Z-HE) vs. Systemic meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Iran. *Int J Dermatol* 1999;38:610-2.
181. Ghazanfari T, Hassan ZM, Ebtakar M, et al. Garlic induces a shift in cytokine pattern in *Leishmania major*-infected BALB/c mice. *Scand J Immunol* 2000;52:491-5.
182. García Almagro D. Leishmaniasis cutánea. En: España Alonso A, editor. *Fisiopatología de las enfermedades cutáneas IV*. Madrid: Aula Médica, 2004.