

Leishmaniasis en México

Leishmaniasis in Mexico

F Vargas Martínez¹, E Torres Guerrero¹, R Arenas², MR Quintanilla Cedillo³

¹Departamento de Dermatología. Hospital General Dr. Manuel Gea González. Secretaría de Salud. Calz. Tlalpan, México D. F.

²Jefe de la Sección de Micología, División de Dermatología, Hospital "Manuel Gea González". Secretaría de Salud. Calz. Tlalpan, México D. F.

³Dermatólogo, Clínica Carranza, Chetumal Quintana Roo México.

Correspondencia:

Felipe Vargas Martínez
Departamento de Dermatología,
Hospital General Dr. Manuel Gea González
Calz. Tlalpan 4800
14080 México D. F.
Tel.: 01 55 4003057
e-mail: drfelac@yahoo.com

Resumen

La leishmaniasis es una enfermedad tropical y subtropical que es causada por un parásito intracelular transmitido por la picadura de un insecto volador. En México se conoce desde la época precolombina. Está presente en casi todos los continentes, en alrededor de 70 países; excepto en Oceanía. La tasa de incidencia mundial es de 1.5-2 millones de nuevos casos al año provocando 70.000 muertes anuales, es una de las 7 enfermedades tropicales más importantes para la OMS y representa un serio problema de salud pública a nivel mundial.

Los vectores putativos de las diferentes especies y subespecies de protozoarios del género *Leishmania* son dípteros del género *Lutzomyia* en el nuevo mundo y *Phlebotomus* en el viejo continente. La ocupación constituye un factor de riesgo importante y las manifestaciones clínicas dependen de la especie de *Leishmania* involucrada y de la respuesta inmunológica del huésped. Se clasifica en las siguientes formas: 1) cutánea (localizada y diseminada); 2) cutáneo-mucosa y 3) visceral o kala-azar.

En terapéutica se logran resultados clínicos y microbiológicos satisfactorios con los antimoniales pentavalentes. Otras opciones pueden ser la miltefosina y la anfotericina B entre otros fármacos.

(F Vargas Martínez, E Torres Guerrero, R Arenas, MR Quintanilla-Cedillo. Leishmaniasis en México. Med Cutan Iber Lat Am 2011;39(4):163-183)

Palabras clave: Leishmaniasis, *leishmania*, *lutzomyia*, antimoniales.

Summary

Leishmaniasis is a tropical and subtropical disease caused by an intracellular parasite transmitted by an insect bite. First reports in Mexico are since the prehispanic age, and can be found in 70 countries approximately; except in Oceania. The ratio is 1.5-2 million cases per year, causing 70.000 deaths; it is one of the most important tropical diseases for WHO, as it is a serious worldwide health problem.

The vectors, species and subspecies of genus Leishmania are biting flies of the genus Lutzomyia in America and Phlebotomus in the Old World. It depends of the species of Leishmania involved and on the immunological host response, the different clinical presentations: 1) cutaneous (localized and disseminated); 2) muco-cutaneous and 3) visceral or Kala-azar.

An effective treatment to reach clinical and microbiological cure is currently based on antimonials. Another sub-optimal options are amphotericin B and miltefosine, among other less effective drugs.

Key words: Leishmaniasis, *leishmania*, *lutzomyia*, antimonials.

La leishmaniasis es una enfermedad tropical y subtropical que es causada por un parásito intracelular transmitido al humano por la picadura de un insecto volador *Lutzomyia* (desde Estados Unidos hasta norte de Argentina) o *Phlebotomus* (Europa, Norte de África, Medio Oriente, Asia y parte de Sudamérica). También está descrita la transmisión sin

vector (accidente de laboratorio)[1]. Es una de las 7 enfermedades tropicales más importantes para la OMS y representa un serio problema de salud pública a nivel mundial[2]. La expresión clínica es variable, incluye un amplio espectro de manifestaciones con grados variables de severidad que van desde la forma cutánea localizada hasta una enferme-

dad visceral de curso potencialmente fatal[3]. Está presente en todos los continentes excepto Oceanía y la tasa de incidencia mundial es de 1.5-2 millones de nuevos casos al año provocando 70.000 muertes anuales[2, 4]. La enfermedad es endémica en áreas geográficas circunscritas del noreste de África, Sur de Europa, Medio Oriente, sureste de México, América Central y del Sur. Las manifestaciones clínicas dependen de la especie de *Leishmania* involucrada y de la respuesta inmunológica del huésped. En México la forma más característica es la cutáneo-condral localizada ulcerosa[1, 4] llamada “ulcera de los chicleros”.

Aspectos históricos de la leishmaniasis en México y América

Se cuenta con evidencias de que la leishmaniasis existía en México desde la época precolombina, ya que en su “Historia de Yucatán”, Diego López de Cogolludo relata que los primeros franciscanos que pretendieron convertir a los mayas-itzaes del Petén encontraron un gran número de indígenas con “orejas podridas”[5]. El primer reporte que sugiere la participación de estos insectos como vectores de los parásitos causantes de la leishmaniasis proviene de 1764, cuando el médico español Cosme Bueno describe la enfermedad de Carrión y la Leishmaniasis cutánea en las tierras altas del Perú, atribuyendo ambas enfermedades a la picadura de un pequeño insecto llamado “utá”.

En la India en 1904, Rogers observó por primera vez a los promastigotes de *Leishmania* en un cultivo preparado a partir del bazo de un paciente con kala-azar (forma visceral) y en 1908 Nicolle y Sicre cultivaron *Leishmania tropica* de un paciente con “botón de oriente” (forma cutánea). La semejanza de los promastigotes encontrados en insectos permitió sospechar desde principios del siglo XX que tanto la forma visceral como la cutánea de la Leishmaniasis se transmitían por la picadura de artrópodos[6].

En 1909, el Dr. Francisco Paz hizo sus primeros registros de casos de esta enfermedad en el estado de Quintana Roo en una memoria inédita.

En 1912 Seidelin, un médico y químico clínico comisionado por la Escuela de Medicina Tropical de Liverpool para estudiar la fiebre amarilla en Yucatán y quien vivió en dicho lugar por 10 años, rindió en su informe, publicado en el “Yellow Fever Bureau Bulletin” en octubre de 1912 (y traducido al español al siguiente año por el Dr. Eduardo Urzais) los que quizá fueron los primeros casos reportados de esta enfermedad en dicho estado; en los trabajadores que extraían chicle y en quienes observó lesiones ulcerosas predominantemente en las orejas; ya que esta era una de las principales actividades que, (análogamente a la industria del henequén

en el noreste del estado) se desarrollaban a principios del siglo XX en el sur de la península de Yucatán, donde el árbol del chicle *Manilkara zapota* (conocido en México como Chicozapote, Chapote, Zapote de abejas, Cal-que-lidzi-na [Oaxaca] o Zac-yá [Yucatán]) era muy abundante (Figura 1)[7], de lo que dependió el nombre común con el que se conoce a la enfermedad en esta zona, que es el de “úlceras de los chicleros”, nombre con el que también se le conoce en Guatemala, donde en el área conocida como El Petén también se explotaba el chicle; además identificó el parásito mediante una impronta y lo encontró morfológicamente indistinguible de *L. tropica*.

Fue después de este trabajo fundamental que el Dr. Diego Hernández Fajardo publica en abril de 1913, en el número 6, tomo VIII de la “Revista Médica de Yucatán” su propia aportación, titulada “De la Leishmaniasis en Yucatán”; y es a finales de la segunda década del siglo XX que el Dr. Incháustegui ensaya en México el tratamiento combinado con tártaro emético esterilizado y solución de Martindale por vía intravenosa con curaciones locales con pomadas fenicadas y aristol, obteniendo los primeros resultados satisfactorios para esta enfermedad[3, 5, 8, 9].

La primera descripción de *Lutzomias* en Yucatán fue realizada después de una captura hecha en la zona del sitio arqueológico de Chichén Itzá, en octubre de 1932, por el Dr. Manuel Rivero Carvallo y más tarde se identificaron como *Lutzomia yucatanensis* y *Lutzomia almazani*; antes de que esta descripción fuera hecha, éstos artrópodos eran bien conocidos en la región con el nombre de “papalotilla”, que significa “mariposa pequeña”, lo que indicaba que los nativos conocían bien a este insecto[5].

Se identificaron casos en Oaxaca desde 1933 por Villalobos y en esta misma zona se reportó el segundo caso por Millán y Villalobos[2]. No es sino hasta 1942 que se publica el primer estudio epidemiológico de esta enfermedad, realizado por Beltrán y Bustamante.

En 1953 Biagi, al estar trabajando y estudiando casos en el suroeste de la península de Yucatán (Escárcega, Campeche) aisló y cultivó el parásito dándole el nombre de *L. tropica mexicana* y luego Garnhman lo caracterizó serológicamente como *L. mexicana*[3]. Asimismo, fue Biagi quien en 1965, junto con su equipo capturaron cerca de 5.000 insectos hembras, predominaron 4 especies: *Phlebotomus flaviscutellatus*, *P. cruciatus*, *P. shannoni* y *P. panamensis*; identificándose los parásitos flagelados sólo en la primera de estas especies.

Se reclasificó como *L. mexicana mexicana* por Lainson y Shaw, estudios que después fueron confirmados por Grimaldi mediante anticuerpos monoclonales. En cuanto al vector, el único que se ha comprobado para México es *Lutzomya*

olmea olmea y como reservorio en esta zona se señalan principalmente a los roedores silvestres (identificados por Lainson y Stranways Dixon en Belice).

En 1968 en Belice, Disney fue capaz de infectar cricetos con 3 aislados de *Leishmania mexicana* obtenidos de *L. olmea*, indicando que este mosquito es el principal vector en nuestro país[5].

En el estado de Tabasco se reportan casos desde la primera mitad del siglo XX aunque es a partir de 1987 cuando se lleva registro epidemiológico formal de los casos y en ese año Walton basado en estudios de casos, establece la afección del cartílago auricular como característica diagnóstica de la "úlcer de los chicleros" en la península de Yucatán[3, 8].

La leishmaniasis ha sido repetidamente observada y reportada en el Nuevo Mundo, desde las descripciones iniciales del padecimiento hechas en 1890 en Perú por Tamayo, secundado en 1892 por Avendaño y Flores y más tarde por Pedro C. Barros en 1895. Ejemplos del trabajo continuo al respecto han sido los estudios realizados en 1896 por Aedato y Moreira en Brasil y la presentación de la recopilación de los trabajos de Tamayo para el IV Congreso Médico Latinoamericano, llevado a cabo en 1908. Un año más tarde, Lindenberg identifica la "úlcer de Baurú" con el *botón de oriente*, en ese mismo año Carini y Parahnos citan por primera vez en las Américas los corpúsculos de *Leishman*, mientras que Rao Bueno de Miranda señala las complicaciones ulcerosas de las mucosas nasal y lingual descritas por Splendore y Werner en 1911[9, 10].

En Guatemala, Herwaldt y colaboradores en 1992 evidenciaron la importancia de la identificación de las especies de *Leishmania*, ya que en su estudio de la historia natural de la leishmaniasis cutánea localizada (LCL), las lesiones causadas por *L. mexicana* tenían mejor pronóstico y más rápida reepitelización que aquellas causadas por *L. braziliensis*[3].

Epidemiología

La leishmaniasis es una enfermedad de distribución mundial presente en alrededor de 70 países (4). Endémica en Asia, África y la región del Mediterráneo. Específicamente en América es una zoonosis selvática transmitida por flebotomíneos y se encuentra desde los estados del sur de la Unión Americana hasta las provincias norteañas de Argentina[4, 5, 11]. La prevalencia aproximada es de 12 a 15 millones de personas con leishmaniasis en todo el mundo con 350 millones de personas en riesgo de adquirir la enfermedad y un estimado hasta 2003 de 1,5 a 2 millones de nuevos casos al año[4, 12]. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se tiene registrado que el 90% de los casos con

leishmaniasis se encuentran en Afganistán, Argelia, Pakistán, Perú, Arabia Saudita y Siria[4, 11]. En América Latina se calculan alrededor de 60.000 casos por año. La enfermedad es propia de ambientes con altitudes de 0 a 1.500 m sobre el nivel del mar y temperatura mayor a 20°C, con precipitación pluvial anual de 1.500 a 3.000 mm. Predomina en hombres y aunque no es determinante, la ocupación en México es un factor de riesgo importante: agricultores, taladores, cazadores, arqueólogos, explotadores de maderas preciosas, militares, biólogos, ornitólogos y quienes practican el turismo ecológico; afecta a los trabajadores de la yerba mate en Paraguay y del hule, café, plátano y coca en Perú y Brasil[1, 9]. Mujeres, ancianos y niños también están expuestos a riesgo en zonas de endemia[8]. La leishmaniasis cutánea se encuentra en el sur de Europa, Asia (Oriente Medio, Afganistán, Pakistán), África y América Latina. La leishmaniasis cutáneo-mucosa se encuentra en Latinoamérica y con menor frecuencia en África (Etiopía, Sudán). La leishmaniasis visceral o Kala-azar se encuentra en África del Este y del Norte, en Asia (India, Pakistán, Bangladesh, Nepal, China), en el sur de Europa y en Latinoamérica[11]. Respecto de la enfermedad en México, ésta se conoce desde la época prehispánica[8] y se han reportado todas las formas clínicas de la leishmaniasis que se describen a nivel mundial[13]; predominando la forma cutánea pura y la cutáneocondral que al afectar la oreja origina la clásica "úlcer de los chicleros". Las zonas endémicas en México corresponden al sur del estado de Veracruz, Tabasco, Oaxaca, Chiapas, Campeche, Quintana Roo, Yucatán, Coahuila, Nuevo León, Morelos y Jalisco[1, 2, 8]. Los estados que han reportado otras formas de leishmaniasis diferentes de LCL son: Tabasco, Michoacán, Coahuila y Tamaulipas para leishmaniasis cutánea difusa (LCD); Tabasco y Chiapas con leishmaniasis mucocutánea (LMC) y Guerrero y Morelos para leishmaniasis visceral (LV) o Kala-azar[8]. El principal foco endémico en México se halla en los estados del sureste, todos correspondiendo a la zona neotropical.

Por otro lado, los casos de leishmaniasis cutánea diseminada se han descrito al noreste del país, en los estados colindantes con el sur de Estados Unidos y de éstos, en Texas[5, 14].

La península de Yucatán, geográficamente se localiza en el extremo sureste de la República Mexicana entre los paralelos 17° 49' y 21° 37' de latitud norte y los meridianos 86° 40' y 92° 28' de longitud oeste. Incluye los estados de Yucatán, Campeche, Quintana Roo y la porción sureste del estado de Tabasco. Se delimita al este por el río Usumacinta y parte de la Sierra Norte de Chiapas, y al sur por las regiones norte de la zona del Petén en Guatemala y la región norte de Belice; el resto se encuentra rodeado por agua. Su altura máxima es de 400 m, su clima es cálido y sub-húmedo con

una temperatura promedio de 26,15° C, se observan dos zonas: 1) la selvática, que comprende el 90% e incluye la zona sur-oriental de los estados de Quintana Roo, Campeche y Yucatán respectivamente y 2) la parte norte, donde la vegetación se limita a un matorral con terreno calcáreo, donde no se dan las condiciones óptimas para el ciclo básico de transmisión[13, 14]. Es además en la primera zona que existe una fauna propia y endemia de mamíferos que difieren marcadamente del resto de los observados en otras regiones de México[14].

Aunque el frío de las regiones altas no parece compatible con la leishmaniasis, se han documentado en Perú lugares fríos y húmedos en donde existe la uta como endemia[9].

Basados en estudios epidemiológicos, se ha observado una incidencia anual de 508 casos, equivalente a 5,08% casos por 100 000 habitantes para esta área[15, 16]. Y se ha documentado, por medio de estudios poblacionales realizados en Becanchén (al sur de Yucatán), un índice alérgico de 17% en la población general tras la prueba de intradermorreacción de Montenegro, del cual un 47% corresponde a la población campesina, seguido de 23% correspondiente a las amas de casa[5], mientras que en Comacalco, Tabasco se encontró una tasa de incidencia y de prevalencia de 2,35 y 9,41 por 100, 000 habitantes respectivamente, con un índice alérgico de 56% para la población general, con lo cual se considera a esta zona como un foco de alta endemia[17].

Esta predominancia se explica porque los agricultores de la región maya llevan a cabo sus labores en un área que se localiza a sólo 10 km de distancia del radio principal en el que se encuentran la principal cantidad de reservorios roedores y vectores transmisores con los que el humano llega a tener contacto[18].

Asimismo, se ha visto un índice alérgico del 20,42% entre los militares que trabajan en esta zona[19].

Los dos principales vectores de esta enfermedad en la península de Yucatán identificados son *Lutzomya olmeca* y muy probablemente *L. cruciata*, corroborado así por estudios realizados entre 1993 y 1994[18, 20].

Se ha demostrado por medio de aislamiento y electroforesis de isoenzimas de muestras de pacientes con LCL provenientes de Campeche y Yucatán que *Leishmania mexicana* es el principal agente causante en este foco, sin embargo, *Leishmania braziliensis* se ha encontrado también en un pequeño número de casos, aunque predomina en Belice y Guatemala, áreas donde también se han descrito casos por *L. mexicana*[3, 14, 20].

Aún cuando la mayoría de casos de *Leishmania* se reporta en el período que va de marzo a julio, la principal época del año en la que ocurre la transmisión del parásito va

de noviembre a marzo, esto tomando en cuenta los períodos de incubación que tienen que pasar.

Es en la época invernal donde alta humedad y bajas temperaturas incrementan la población de moscas de arena y sus reservorios. Esto también se ve apoyado por el ciclo anual de actividades de los campesinos, ya que éstos acostumbran quemar los campos en los meses de abril y mayo tras la cosecha (factor que ahuyenta tanto a vectores como a reservorios) y posteriormente se vuelven a sembrar, además de que los recolectores de chicle permanecen en las profundidades de las zonas selváticas aproximadamente un mes durante la época invernal y por último, los cazadores llevan a cabo sus actividades cuando la temporada de siembra ha concluido. A esto se agrega que el pico de infección entre roedores se lleva a cabo entre los meses de octubre a enero[18, 20].

Se ha visto además que la transmisión es baja en áreas que sufren deforestación, en donde la especie que más se ha aislado es *L. deleoni*, la cual no es antropofílica y de la cual nunca se ha documentado transmisión hacia el humano[20]. Sin embargo, desde 1960 Forattini había enfatizado sobre el peligro potencial de la adaptación de los vectores selváticos a los hábitats peridomésticos y domésticos[5].

A pesar de su gran importancia epidemiológica, la leishmaniasis está considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una enfermedad manejada con negligencia por los diferentes organismos públicos y privados de financiamiento a la salud y de fomento a la investigación a pesar de su importancia epidemiológica[1, 4]. Un fenómeno recientemente analizado es la adaptación del vector al ambiente semi-urbano y urbano, fungiendo en este alterno y nuevo ciclo biológico los animales domésticos como hospederos oportunistas[4]. Una hipótesis que explicaría esta dinámica epidemiológica es la destrucción progresiva del hábitat natural del vector por parte de los humanos, desastres naturales y calentamiento global. Las poblaciones de riesgo definibles en base a patrones de flujo humano son turismo y desplazados (guerras, crisis económicas, desastres naturales)[4]. Destaca el caso de Afganistán, en cuya capital Kabul, previo a 1990 prácticamente no se reportaban casos de leishmaniasis pero al 2003 se han documentado 25.000 enfermos tratados y aún se reportan cifras recientes de 67.500 enfermos por año[4, 11].

Etiopatogenia

Los vectores putativos de las diferentes especies y subespecies de protozoarios del género *Leishmania* son dípteros del género *Lutzomyia* en el nuevo mundo y *Phlebotomus* en el viejo continente, pertenecientes a la subfamilia Phlebotomidae.

Tabla 1. Ubicación taxonómica de los vectores de la leishmania

Reino	Animal
Phyllum	Arthropoda
Subphyllum	Euarthropoda
Superclase	Antenata
Clase	Insecta/Hexápoda
Orden	Díptera
Suborden	Nematóceros
Familia	Psychodidae
Subfamilia	Phlebotominae
Géneros	Viejo mundo: <i>Phlebotomus/Sergentomya</i> Nuevo mundo: <i>Lutzomyia</i> (con 6 subgéneros: <i>Lutzomyia</i> , <i>Dampomyia</i> , <i>Pintomyia</i> , <i>Nissomyia</i> , <i>Psychodopygus</i> , <i>Peruensis</i>)/ <i>Brumptomya</i> / <i>Warileya</i> / <i>Psychodopygus</i>
Especie	<i>Olmea</i> <i>Flaviscutellata</i> <i>Trapidoi</i> <i>Diabólica</i> <i>Longipalpis</i>

Con respecto al orden Díptera, los Nematóceros se les considera los miembros más primitivos y las verdaderas “moscas de arena” que probablemente existieron en la era Jurásica. La ubicación taxonómica de estos vectores se muestra en la Tabla 1.

Al género *Lutzomyia*, pertenecen el 90% de las especies y casi todas las que atacan al hombre. *Lutzomyia* está presente en los trópicos del nuevo mundo. Los adultos son pequeños, con joroba dorsal y color amarillo parduzco, tienen ojos muy evidentes y el cuerpo, las alas y patas peludos. Las alas son de forma oval lanceoladas y se mantienen en posición erecta, la posición terminal es larga y prominente. Sólo las hembras se alimentan de sangre, por lo general de mamíferos, pero a veces también de vertebrados terrestres inferiores. Suelen alimentarse por la noche y por el día se esconden en lugares oscuros y con frecuencia húmedos. Muchas especies de flebotomos son capaces de volar grandes distancias, pero típicamente dan saltos cuando son atraídos por la luz o se encuentran cerca de sus lugares de reposo. La *Lutzomyia* también absorbe azúcares que tal vez desempeñan una función importante en el desarrollo de *Leishmania* en las especies vectoras[5].

A partir de 1963 se señalaron patrones de comportamientos muy marcados en las formas flagelares de *L. braziliensis* y *L. mexicana*, por lo que Nicoli y posteriormente Johnson y Hertig sugirieron este hallazgo como una característica taxonómica confiable.

Basándose en lo anterior y usando el esquema de Hoare para tripanosomas de mamíferos, Lainson y Shaw propusieron una clasificación de las leishmaniasis con base en su patrón de desarrollo en el intestino de las moscas de arena, lo cual no sólo supone una evolución de los parásitos, sino

también ha permitido su clasificación por complejos en suprapilaria, peripilaria e hipopilaria.

Sección Hipopilaria: La infección se restringe al intestino posterior esto es, píloro, íleo y recto. Los huéspedes reservorios se restringen a reptiles del viejo mundo. En el viejo mundo: *Leishmania agamae* y *ceramodactyli*.

Sección Peripilaria: Se mantiene un desarrollo obligado del parásito en el intestino posterior, pero presentan una migración al intestino medio y anterior. Los huéspedes reservorios son reptiles en el viejo mundo y mamíferos en el nuevo mundo. En el viejo mundo: *Leishmania adleri* y *tarentolae*. En el nuevo mundo: complejo *braziliensis*.

Sección Suprapilaria: Se pierde completamente el desarrollo en el intestino posterior y los parásitos se restringen al intestino medio y anterior. Los huéspedes reservorios son mamíferos tanto del viejo como del nuevo mundo. Complejos: *trópica*, *major*, *donovani*, *mexicana* y *hertigi*.

Así, las leishmanias fueron agrupadas en dos subgéneros: *Leishmania*, que comprende los parásitos que se desarrollan solamente en el intestino medio y anterior y *Viannia*, con desarrollo de los parásitos en el intestino anterior, medio y posterior del flebotomíneo.

Dentro del subgénero *Viannia* (Lainson y Shaw, 1987), quedan comprendidas:

1. *Leishmania braziliensis*: Agente más frecuente de las formas cutáneas y mucocutáneas, con registro en la mayoría de los países americanos. Los hospederos mamíferos comprenden al hombre, roedores, marsupiales y animales domésticos.
2. *Leishmania guyanensis*: Produce habitualmente la forma cutánea de lesiones múltiples, ocurriendo principalmente al norte del Río Amazonas, Guayanas, Venezuela y Perú. Además del hombre, sus reservorios son el mono perezoso y el tamandúa.
3. *Leishmania lainsoni*: Se limita casi de modo exclusivo a la amazonía brasileña, y su reservorio silvestre probablemente es el roedor conocido como “paca” (Agouti Paca).
4. *Leishmania shawi*: Se registra en el estado brasileño de Pará. Sus reservorios silvestres incluyen al perezoso, el chimpancé y el coati.
5. *Leishmania naiffi*: Con distribución en los estados brasileños de Pará, Amazonas y en la Guayana Francesa; produce la forma cutánea de la enfermedad. El armadillo es el único reservorio conocido.
6. *Leishmania peruviana*: Se distribuye principalmente en los Andes peruanos causando la forma cutánea de la leishmaniasis en el hombre y animales domésticos.

7. *Leishmania panamensis*: Ésta es responsable de la enfermedad en Panamá, Costa Rica, Colombia, Ecuador y Honduras.
8. *Leishmania colombiensis*: Se encuentra en Colombia, Panamá y Venezuela con casos humanos esporádicos.

Las especies del subgénero *Leishmania* (Saf' janova, 1982) incluyen:

1. *Leishmania amazonensis*: Distribuida en Brasil — con predominio en la Amazonía—, Colombia, Bolivia, Ecuador, Paraguay y Guayana Francesa. Sus reservorios mamíferos identificados comprenden: roedores, marsupiales y la “rasposa” (*Cerdocycon thous*). Ésta especie es responsable de la leishmaniasis cutánea difusa anérgica y formas cutáneas con lesiones múltiples.
2. *Leishmania chagasi*: Tiene amplia distribución en América Latina, extendiéndose de México a Argentina; siendo sus reservorios el perro y la “rasposa”. Este parásito causa la leishmaniasis visceral americana.
3. *Leishmania mexicana*: Registrada en México, Colombia, El Caribe, Ecuador. Produce la leishmaniasis muco-cutánea y la clásica Úlcera de los chichleros.
4. *Leishmania pifanoi*: Es el agente de la leishmaniasis muco-cutánea en Venezuela.
5. *Leishmania venezuelensis*: Reportada en los andes venezolanos.

6. *Leishmania donovani*: Responsable de la leishmaniasis visceral en el viejo mundo.
7. *Leishmania infantum*: También causa leishmaniasis visceral.
8. *Leishmania trópica*: Agente causal de la leishmaniasis cutánea.
9. *Leishmania aethiópica*: También agente de leishmaniasis cutánea[21].

La duración del ciclo de vida en el vector varía entre 4 y 18 días, dependiendo de la especie de leishmania, éste se puede prolongar a bajas temperaturas o acortarse a temperaturas elevadas (Tabla 2)[5].

Se han identificado especies de roedores que fungen como reservorios de los parásitos en estas áreas, los cuales pertenecen a las especies *Ototylomys phyllotys* en Yucatán y *Peromyscus yucatanicus* en Campeche, habiéndose demostrado la infección natural en ambos por *L. mexicana*, lo cual fue establecido como criterio para designarlos reservorios primarios. Para que una especie pueda ser considerada reservorio, debe cumplir con dos criterios: 1) portar una cantidad suficiente de parásitos que sirvan de alimento al vector y 2) en estas especies la infección debe ser relativamente no patagénica como para no afectar la supervivencia del animal[16].

Sin embargo, estudios recientes han identificado hasta siete especies de roedores en total que se distribuyen tanto en la península de Yucatán como en la zona del Petén guatemalteco y que fungen como reservorios de estos parásitos tales como *H. desmarestianus*, *P. yucatanicus*, *H. gaumeri*

Tabla 2. Especies de *Leishmania* (L) responsables de enfermedad en el nuevo mundo: cutánea localizada (LCL), cutánea difusa (LCD), de mucosas (LM) y leishmaniasis visceral (LV) Adaptado de[2]

Leishmania en el nuevo mundo	Variedad clínica de leishmaniasis	Ciclo de transmisión	Distribución geográfica principal
<i>L. brasiliensis</i>	LCL, LM	Zoonosis	Sudamérica, Centroamérica y México
<i>L. panamensis</i>	LCL, LM	Zoonosis	Sur de Centroamérica y Norte de Sudamérica
<i>L. peruviana</i>	LCL	Zoonosis	Perú
<i>L. guayanensis</i>	LCL	Zoonosis	Sudamérica
<i>L. lainsoni</i>	LCL	Zoonosis	Sudamérica
<i>L. colombiensis</i>	LCL	Zoonosis	Norte de Sudamérica
<i>L. amazonensis</i>	LCL, LCD	Zoonosis	Sudamérica
<i>L. mexicana</i>	LCL, LCD	Zoonosis	Estados Unidos, México, Centroamérica
<i>L. pifanoi</i>	LCL	Zoonosis	Sudamérica
<i>L. venezuelensis</i>	LCL	Zoonosis	Centro de Sudamérica
<i>L. garnhami</i>	LCL	Zoonosis	Sudamérica
<i>L. infantum</i> (del viejo y del nuevo mundo)	LCL, LV	Zoonosis	Europa, Norte de África, Centroamérica, Sudamérica

y *O. melanotis* en la región de Calakmul; mientras que en el poblado de La Libertad se han identificado roedores conocidos como *Sigmodon* y en Belice también se han encontrado roedores pertenecientes a las especies *H. desmarestianus*, *S. hispidus* y *O. phyllotis*[16, 22, 23]. En estos mamíferos, los parásitos encuentran buenas condiciones tanto en piel como en sangre para reproducirse y ser fácilmente tomados por los vectores, aunque la cantidad mínima de parásitos necesaria para convertir a una mosca de arena en infectante no se conoce aún. Generalmente más de la mitad de estos reservorios permanecen asintomáticos[16, 24]. Es posible que los perros tengan alguna intervención en el mantenimiento de la endemia en las áreas periurbanas, ya que en las chiclerías y monterías de la franja fronteriza con Belice y Guatemala, los perros de los trabajadores que acompañan al amo en su trabajo en los bosques han presentado a veces úlceras que clínicamente concuerdan con lesiones leishmaniósicas y deformaciones buco-nasales que en maya se conocen como “Xet”[9]; aunque no es el caso de la península de Yucatán. En otros lugares del mundo está bien descrito el mecanismo de transmisión de humano a humano (mediado por vector y sin intervenir otras especies de vida), es decir, que al ser picado un enfermo humano por el díptero se forma un ciclo “antroponótico”. Tal círculo biológico nunca se ha documentado en la península de Yucatán.

Para que la enfermedad ocurra se requieren factores del agente (especie de *Leishmania*), del huésped (susceptibilidad genética, grado de inmunocompetencia, malnutrición y otras enfermedades subyacentes) y del medio ambiente (tipo de vivienda, ecosistema, presencia de hospederos facultativos u obligados —reservorio—)[4] (Véanse definiciones en Tabla 2). Las hipótesis que explican estas variaciones incluyen: a) diferencias en la virulencia de los parásitos, b) diferencias en la permeabilidad cutánea, c) variación individual de la susceptibilidad genética del hospedero, d) diferencias humanas de atracción hacia flebotómicos[3, 4].

El tipo fundamental de transmisión es el siguiente:

Cuando el hombre penetra en la selva y es picado por el flebotómico infectado, rompiendo así, accidentalmente el ciclo biológico natural de la zoonosis; que es representada por la ecuación: animal silvestre “reservorio” – flebotómico hembra infectado – animal silvestre sano. La incidencia es preponderante en el adulto de sexo masculino, ya sea trabajador rural o profesional con actividades en la selva y el ciclo pasa a ser: animal silvestre reservorio – flebotómico hembra infectado – hombre sano (Figura 2)[21].

Hablando específicamente del agente causal éste es un protozoario unicelular obligado de la familia *Trypanosomatidae*, suborden *Trypanosomatina* y género *Leishmania*. Se

han definido 2 estadios en el ciclo de vida, como promastigote (flagelado) que mide de 12 a 20 μ m de largo y se encuentra en artrópodos (dípteros) los cuales constituyen el vector que se infecta al alimentarse de la sangre de los hospederos vertebrados y es en el intestino del díptero donde al paso de 4 a 25 días muestra el segundo estadio como amastigote (aflagelado) que de hecho es intracelular obligado y se localiza en las células fagocíticas del hospedero, mide 2,5 a 3,5 μ m de diámetro.

Es el flebotómico hembra infectado (y que a su vez es hematófaga) quien requiere de sangre para el desarrollo de su progenie, de tal manera que es ella quien pica al hospedero para infectarlo. La hembra al picar al animal enfermo absorbe las formas amastigotas de la sangre del reservorio, en el intestino del insecto el parásito inicia el proceso de transformación y los amastigotes cambian a promastigotes procíclicos y luego a promastigotes metacíclicos con capacidad infectante y, picando nuevamente; a un animal sano, el vector inocula por regurgitación dichos promastigotes. Éstas últimas ingresan al hospedero obligado o facultativo (humanos, roedores, perros, reptiles) provenientes del tubo digestivo del díptero quien regurgita los parásitos existentes en las glándulas salivales, estructura glandular anexa al aparato digestivo a la que llegan los parásitos provenientes del intestino anterior del díptero y de la cual desciende el parásito por el lumen del probóscide del insecto hacia la piel del mamífero susceptible durante la picadura[1, 4, 11, 21]. Una vez en el tegumento del hospedero el parásito es fagocitado por macrófagos y células de Langerhans epidérmicas, evento puramente local y sin fase hematogena o sistémica para la LCL ya que en esta forma clínica no hay paso por las células de estirpe monocítica circulantes. Una vez dentro de los fagolisosomas se diferencia en amastigote, se reabsorbe su flagelo y prolifera intensamente por fisión binaria, evadiendo a su vez la respuesta inmune mientras se replica, y posteriormente provocando el rompimiento de la célula. Es entonces cuando sobreviene la expresión de la enfermedad que puede ir desde la subclínica (sólo intradermorreacción positiva), la forma cutánea localizada y la diseminada o difusa. El ciclo biológico descrito es realizado entre 53 y 100 días y se cierra cuando es picado el reservorio para de este modo ingresar nuevamente los parásitos al tubo digestivo del díptero[1, 11, 12]. Las especies patógenas para el ser humano se clasifican según su biología molecular y en América predominan los complejos *L. mexicana* y *L. braziliensis*. En el Viejo Mundo la enfermedad es causada por *L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopica* y *L. donovani*. Según el tipo de respuesta inmunológica, la enfermedad puede ser localizada y con tendencia a la curación espontánea, o generalizada y

progresiva. En la leishmaniasis cutánea se han visto respuestas proliferativas de hipersensibilidad durante la enfermedad y en las fases de curación, mientras que en la forma cutánea difusa la respuesta inmune se caracteriza por una producción de anticuerpos antígeno-específicos y/o respuesta de hipersensibilidad tardía al parásito. Por otro lado, la patogénesis de las formas mucocutáneas las lesiones son resultado de reacciones de hipersensibilidad hacia la *Leishmania*, que pueden explicar algunas de las características de la enfermedad, como la respuesta tan agresiva, con gran destrucción de los tejidos y la relativa infre-

cuencia de parásitos en las lesiones[25]. Se han identificado experimentalmente varios factores determinantes de la virulencia del parásito han sido identificados experimentalmente, los cuales pueden ayudar a reconocer la evasión de la respuesta inmune por parte del parásito. Estos pueden ser clasificados en tres categorías principales: 1) Determinantes invasivos y evasivos como lipofosfogluanos (no encontrados en *L. mexicana*), leishmanolisina y proteasomas; 2) Determinantes patoantigénicos como histonas “chaperonas” o proteasomas y 3) Determinantes protectores, aún en etapa de identificación. Por otro lado se ha encontrado que los componentes de la saliva de los flebotomíneos determinan la reacción local posterior a la picadura. La base inmunológica de estos hallazgos no se ha



Figura 1. Zonas selváticas en donde se realiza la extracción del chicle y que representan el hábitat de los reservorios.



Figura 2. Ciclo de transmisión de leishmania.



Figura 3. Úlcera en extremidad superior con fondo sucio y bordes eritematosos cortados a pico.



Figura 4. Úlcera inicial en antebrazo cubierta de costra melicé-ricosanguínea.

comprendido exactamente, pero se ha encontrado que provoca un cambio adaptativo en la respuesta inmune, variando de Th1 a Th2 con incremento en la producción de



Figura 5. Lesión inicial infiltrada en cara.



Figura 6. Úlcera en pabellón auricular infiltrada y con fondo ligeramente hemorrágico.

interleucina (IL) 4, IL6 o bien; por inhibición de factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), interferón gamma (IF γ), IL 12 y de la producción de óxido nítrico (ON)[26]. En las formas cutáneas localizadas no hay inmunidad humoral; en la forma cutaneomucosa pueden detectarse anticuerpos específicos IgG, y en la cutánea difusa en ocasiones hay cifras altas de IgA.

Se ha encontrado además, producción de IL4 en las primeras semanas tras el inicio de la enfermedad y resolución más rápida de las lesiones mediada por la producción de IFN γ por los linfocitos T CD8(25). Se ha encontrado además que la respuesta inmune “de resistencia” a infecciones causadas por *L. major* es mediada principalmente por una respuesta de tipo Th1 con activación de macrófagos y en la que predomina la producción de IFN γ que además previene recrudescencias y el desarrollo de formas clínicas crónicas; mientras que la progresión de la enfermedad se ha asociado a una respuesta de tipo Th2 con mayor producción de IL4, IL5, TGF β e IL10. Estudios semejantes han encontrado un incremento en la producción de IL-1 α , IL6, IL10, TGF β , IFN γ y FNT α en las lesiones tempranas de leishmaniasis



Figura 7. Lesión ulcerativa en cara con fondo sucio y escara en uno de los extremos.

cutánea localizada, mientras que en las lesiones crónicas hay decremento de estas citocinas[27, 28, 29]. En los casos de leishmaniasis visceral se han identificado patrones de resistencia alterados en asociación con moléculas de clase II de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), mientras que en los casos de leishmaniasis causada por *L. major* se ha visto que las células *Natural Killer* (NK) juegan un papel en la iniciación de la diferenciación de linfocitos T CD4 y el control de la respuesta inicial.

En ambas formas existe una asociación de linfocitos CD4+ Th1 con resistencia y Th2 con susceptibilidad. Sin embargo, es claro que tanto los linfocitos CD4 como CD8 se inducen y requieren para controlar la enfermedad[25]. Debido a estas observaciones es posible afirmar que la leishmaniasis se comporta análogamente a la lepra en forma “espectral”, en la que la leishmaniasis cutánea localizada representa al polo hiperérgico en que los pacientes cursan con una intensa respuesta inmunitaria celular y en el otro extremo del espectro se encuentra la leishmaniasis cutánea difusa en donde hay enfermedad progresiva que generalmente tiene un desenlace mortal; estos dos extremos dan respuesta positiva y negativa respectivamente con la intradermorreacción con leishmanina (reacción de Montenegro). La forma cutaneomucosa es una variedad del espectro altamente hiperérgica, producida siempre por *Leishmania braziliensis* y que por definición no forma parte del espectro de las formas cutáneas[1, 4].

Clasificación y cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas dependen tanto del parásito como de los aspectos genéticos del hospedero, que lo capacitan para desarrollar una respuesta inmune[25].

Clasificación: Se divide en: 1) cutánea (localizada y diseminada); 2) cutáneo-mucosa; 3) visceral o kala-azar[2].

Leishmaniasis cutánea localizada (LCL)

Esta forma clínica es la más común en México, y clínicamente es semejante a la leishmaniasis cutánea pura o “botón de oriente”, denominada así por Tilbury Fox (los sinónimos dependen del sitio geográfico en el que se presente el padecimiento: “clavo de Biskra o de Gafsa”, “botón de Bombay, de Delhi o del Nilo” o “úlceras de los dos años”) y que es una variedad clínica cuya primera descripción se realizó en el viejo mundo por Lewis y Cunningham en 1876; provocada por una leishmania que inicialmente fue reconocida por Firth en 1891 como *Sporozoa furunculosa*, para posteriormente ser denominada por Homer Wright *Helcosoma tropicum* y cuyo nombre actual es *Leishmania tropicalis*[9].

En nuestro medio el agente responsable es *L. mexicana mexicana*[2]. La dermatosis existe en áreas expuestas a la picadura de insectos, siendo afectados en orden de frecuencia: orejas (y de éstas la zona principalmente involucrada es el hélix, siendo el antehélix el segundo lugar en frecuencia o menos comúnmente en la concha); nariz, labio superior, mejillas, piernas, manos, antebrazos y tobillos[9]; con un periodo de incubación que se reporta entre una a cuatro semanas[2], pero que podría ser hasta de varios años[1] sin existir hasta el momento actual elementos para afirmar o rechazar esta última afirmación. Es de llamar la atención que a diferencia de los pacientes afectados en nuestro país, la topografía más frecuentemente observada de leishmaniasis cutánea localizada en Guatemala son las extremidades superiores, hasta en un 43% (Figuras 3 y 4)[3]. El paciente puede referir el antecedente de “picaduras de moscos” o “de insectos” y/o visita a zonas endémicas (Figura 5)[2]. Los primeros síntomas son subjetivos y sólo afectan de manera local, se caracterizan por aumento de temperatura y de volumen, coincidiendo con prurito (el cual es sumamente intenso al principio, ocasionando el rascado de la lesión inicial con la consiguiente formación de la úlcera por el traumatismo) (Figuras 6 y 7) y acompañado más tarde de ardor y dolor leves que pueden irradiar hacia el cuello o las sienes. En el sitio de la picadura aparece una lesión de aspecto papular eritematosa generalmente asintomática, aunque puede acompañarse de prurito, con un tamaño que va de 1 a 10 mm de diámetro, y que tras dos días de su aparición se convierte en vesícula y posteriormente en una pústula que al romperse espontáneamente o por el traumatismo provocado por el rascado, da lugar a una úlcera redondeada con bordes de aspecto nodular o engrosados y cortados a pico al inicio, para tornarse despegados y adoptando un color violáceo en las lesiones crónicas, las cuales han durado desde 3 a 5 meses hasta 15 a 20 años. El fondo de las úlceras la inicio muestra tejido de granulación que en ocasiones llega a ser sangrante al frote y que conforme avanza el tiempo se torna pálido, con la periferia de color rosado y algunas veces cubierto por una pseudomembrana de color blanquecino (Figuras 8 y 9). Algunos casos se distinguen por una secreción abundantisima que forma una costra tan adherente que frecuentemente se desgarran los bordes y hacen sangrar el lecho al momento de pretender retirarla (Figura 10)[9]. La lesión es poco o nada dolorosa si no está infectada secundariamente. Las úlceras pueden ser únicas o múltiples, como tantas veces haya sido picado el sujeto, aunque también se ha documentado autoinoculación y la infección de sitios a distancia sin la previa picadura de los insectos (como los antebrazos) por contacto prolongado con las zonas ulceradas[1, 10] y el cuadro clínico general es típicamente afebril, no

afectando de ordinario el estado general del enfermo, aunque se acompaña de adenopatía regional[2, 9]. En raras ocasiones, la lesión inicial puede no ulcerarse y permanecer como lesiones eritematosas de aspecto vegetante[12, 29]. La LCL puede curar espontáneamente en un lapso de 3 a 9 meses en el caso de *L. mexicana*, de 2 a 6 meses en el caso de *L. major* y de 6-15 meses si el agente es *L. braziliensis*, *L. tropica* o *L. panamensis*[4, 30, 31]. Sin embargo se describen tiempos de curación espontánea hasta en 4 años. La cicatrización avanza de la periferia hacia el centro de la lesión, observándose en algunos pacientes cicatrización en un extremo de la lesión y avance en el otro[9]. La remisión espontánea en promedio tarda uno a dos meses en completarse y deja una placa deprimida y discrómica con telangiectasias o cicatrices retráctiles con centro hipocrómico y periferia hiperpigmentada, así como deformidades locales secundarias a la gran destrucción de tejidos (Figura 11)[1, 9, 10]. Alrededor de un 33% de los enfermos pueden presentar reinfección o puede ocurrir que las lesiones ya cicatrizadas (Figura 12), vuelvan a abrirse, presentando sintomatología semejante a la del cuadro original, la cual puede ser desde leve hasta aún mayor que en el episodio inicial[1, 9] (*Leishmaniasis recidivans*)[4]. Existe la llamada forma abortiva si la lesión es una pápula “regresiva”. Se le conoce como “botón macho” a un nódulo no ulcerado y “botón hembra” cuando se ulcera. Se consideran dos tipos clínicos: 1) húmedo o rural, que predomina en cabeza y extremidades, con muchos nódulos furunculoides, lesiones satélite y linfadenitis, con pocos parásitos en la biopsia (Figura 13), y 2) seco o urbano, localizado en cara, con pocos nódulos que se ulceran, y con abundantes parásitos en la biopsia[32]. Existe la forma cutaneocondral, crónica, no resolutive y mutilante que afecta los pabellones auriculares, que da lugar a la variante clínica conocida como “úlceras de los chicleros”; y que se debe a la picadura de un díptero vector llamado “mosca chiclera”, identificada así por algunos lugareños de las zonas endémicas en la península de Yucatán. Cuando la afección es en pabellón auricular suele dejar mutilaciones en forma de muesca o escotadura (Figura 14)[1].

Esta forma clínica cuenta con numerosos sinónimos, los cuales varían dependiendo de los diferentes países en que se encuentre esta dermatosis (Tabla 3).

Aunque algunos de estos nombres se aplican indistintamente a diversos padecimientos infecciosos de diferentes etiologías en las distintas áreas afectadas[9].

Aspectos generales de otras formas de leishmaniasis

Leishmaniasis cutánea difusa (LCD)

Esta forma se caracteriza por anergia, es decir falta de respuesta inmunitaria celular hacia antígenos del parásito, permitiendo la diseminación de éste por vía tisular, por linfa y por sangre, con desarrollo de lesiones en casi toda la piel, con excepción de piel cabelluda y en ocasiones con involucro de las mucosas. Esta forma clínica se observa en América central, Etiopía y Kenia, se origina por el complejo *L. mexicana* (*L. amazonensis* y *L. pifanoi*); predomina en zonas expuestas, pabellones auriculares, mejillas y extremidades. Inicia generalmente con la aparición de nódulos eritematosos y placas infiltradas de superficie lisa o verrugosa, de color pardo rojizo y consistencia firme que pueden o no ulcerarse y que se presentan primero en la cara y posteriormente aparecen de manera progresiva en extremidades, nalgas y mucosas y que en ocasiones pueden llegar a abarcar toda la superficie cutánea (Figura 15). Puede observarse linfedema, linfadenopatía, mal estado general y fiebre. Cuando invade mucosas como la orofaríngea y nasofaríngea con nódulos dolorosos, puede llegar a obstruir la vía aérea. Esta forma clínica es muy difícil de tratar, no hay resolución espontánea y se ha documentado una evolución tan larga como 20 años[1, 4, 12].

Leishmaniasis cutaneomucosa (LCM), mucocutánea, cutánea americana o “espundia”

Se observa en Sudamérica y en las áreas endémicas se ha encontrado que 1 a 10% de los pacientes que presentan la forma cutánea localizada evolucionan a leishmaniasis cutaneomucosa después de 5 años de haber curado. El 90% de los casos de esta variedad se reportan en Bolivia, Brasil y Perú. Las especies causantes de esta forma clínica pertenecen al complejo *L. braziliensis*, conformado por: *L. braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. panamensis* y *L. peruviana*. Cursa con invasión y destrucción de la mucosa nasofaríngea. La invasión se hace poco a poco, en ocasiones sin grandes molestias al principio, lo que permite a la lesión mucosa pasar inadvertida para el enfermo o, en algunas ocasiones acompañándose de prurito local ocasional y tumefacción discreta circunscrita[4, 9, 12, 33, 34]. En Perú se conoce como “utá”, y siempre se desarrolla después de que desaparecen las lesiones cutáneas. En Panamá hay una forma ulcerada “úlceras del Bejuco” causada por *L. panamensis*, afectando a jóvenes.

Generalmente las lesiones se inician en la mucosa nasal y se propagan a la mucosa orofaríngea, a la laringe y a la piel de nariz y labios (Figura 24)[1]. Las lesiones de la mucosa bucal suelen producir síntomas funcionales que van desde la simple molestia y leve dolor, o leve odinofa-

gía, con conservación del apetito hasta la demacración total y la caquexia por la extrema anorexia, intensa odinofagia y otros trastornos digestivos; lo cual sólo se observa en casos en que la extensión de las lesiones ha compro-

metido la totalidad de la faringe, la laringe y parte del esófago. Al principio del padecimiento se observa una infiltración de la mucosa con lagunas exulceraciones; más tarde, cuando las ulceraciones definitivas se han constituido, los



Figura 8. Úlcera de los chicleros con fondo hemorrágico y periferia cubierta por fibrina y costras melicéricas.



Figura 9. Úlcera en mentón con fondo cubierto de una pseudo-membrana de fibrina, bordes eritematosos.



Figura 10. Úlcera en extremidad inferior con bordes eritematoinfiltrados y cubierta de escamocostra.



Figura 11. Fase atrófica de la úlcera de los chicleros con deformación consecuente por daño al cartílago auricular.



Figura 12. Cicatrización atrófica en dorso de antebrazo.



Figura 13. Múltiples lesiones de aspecto forunculoide sobre base eritematosa.

Tabla 3. Sinónimos de la úlcera de los chicleros en otros países

México	Úlcera de los chicleros, llaga de las orejas
Guatemala	Piquete de mosca (también en México)
Colombia	Bubón de Vélez
Perú	Jacúya, hjapa, laga, tiac araña, qqepo, utá
Bolivia	Espundia
Guayana Inglesa	Forest yaus
Guayana francesa	Pian bois, framboesia, papiloma tropicum
Guayana holandesa	Boshi yaus
Brasil	Úlcera de Bahía, úlcera de Baurú, feridas bravas, úlcera de Avanhandava
Paraguay	Buba (también en Brasil)



Figura 14. Úlcera de los chicleros con hemorragia y fondo fibrinoso cubierto por aplicación de remedio local. Se observan muescas en el pabellón auricular.



Figura 15. Leishmaniasis cutánea difusa (forma anérgica).

bordes de éstas tienen apariencia necrótica, desgarrados y despegados y se encuentran rodeados de un halo inflamatorio; el fondo es sangrante y en ocasiones presenta un moco sucio. También se pueden encontrar destruidos la úvula, los pilares y las amígdalas. Por las infecciones sobreañadidas, los ganglios regionales suelen infartarse, tornándose dolorosos. Cuando la afección es en cavidad nasal, se pueden encontrar atrofia de los cornetes y destrucción del tabique cartilaginoso con mal olor. Tiene capacidad de invadir a distancia por medio de diseminación linfática y hematogena y en casos extremos puede provocar la muerte[4, 9, 34].

Leishmaniasis visceral (LV) o Kala-Azar (fiebre negra)

La enfermedad febril infecciosa conocida como *Kala-Azar* (fiebre negra) o “esplenomegalia tropical” se extiende por gran parte del sur y este de Asia, principalmente en la India y China; buena porción de África, en el Mediterráneo (afectando niños y adultos), y en Sudamérica (en donde afecta niños) tiene por agente causal un protozooario que el Dr. W. B. Leishman encontró en Londres en el examen *post mortem* del bazo de un enfermo procedente de Dum Dum en el año 1903. Casi al mismo tiempo, el Dr. Donovan hacía un idéntico hallazgo en la India en una punción esplénica *in vivo*, comprobando la presencia de los protozoarios, que en honor suyo fueron llamados inicialmente *Piroplasma donovani* y que posteriormente Ronald Ross propuso llamar *Leishmania donovani*, nombre aceptado hoy en día[4, 9].

Se debe a *L. donovani* (India y este de África), *Leishmania infantum* (área del Mediterráneo) y *Leishmania chagasi*, *L. amazonensis* y *L. trópica* en Sudamérica[35, 36]. Tiene un periodo de incubación de 3 a 8 meses. La población en riesgo incluye preescolares, pacientes inmunocomprometidos y personas desnutridas. Recientemente ha cobrado importancia la presencia de este tipo de leishmaniasis en personas con SIDA y/o usuarios de drogas intravenosas, sugiriendo como potencial mecanismo de transmisión la contaminación de las jeringas[1].

Produce lesiones en el sistema reticuloendotelial y puede cursar subclínica (la minoría de casos), oligosintomática o francamente sintomática y se manifiesta por adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia, anemia, leucopenia, fiebre, sudores nocturnos, debilidad, anorexia, astenia, pigmentación cutánea (lo cual le confiere su nombre, que en Hindú significa *fiebre negra*) y pérdida de peso, pudiendo progresar esta última rápidamente en semanas o meses. Los niños afectados además de lo anterior presentan

de manera característica diarreas crónicas y retraso en el crecimiento.

Como datos de laboratorio típicos se encuentran pancitopenia e hipergammaglobulinemia. Con el tiempo, si el paciente no es tratado, sobreviene caquexia, falla multisistémica, hemorragias por trombocitopenia, infecciones secundarias y muerte.

Esta variante, además posee la característica de cuando está completamente desarrollada, puede presentar recidivas en un período de aproximadamente 6 a 12 meses aún después de un tratamiento exitoso y que se da en consecuencia a una disminución en el número de células CD4, ya sea de manera numérica o funcional, como en el caso de pacientes que reciben corticosteroides, quimioterapias, receptores de trasplantes o infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), lo cual amerita un nuevo régimen terapéutico[37, 38].

Leishmaniasis y VIH

La información inicial al respecto provino del sur de Europa en pacientes quienes compartían jeringas para administrarse drogas por vía intravenosa como consecuencia de una depleción en el número de linfocitos T- CD4 y que en 90% de estos individuos constituye una reactivación de una infección subclínica o latente previamente adquirida.

Esta inmunodeficiencia a su vez conlleva a una menor capacidad de respuesta a las terapéuticas y a una mayor tasa de recidiva una vez que el tratamiento finaliza o es suspendido, por lo que no hay hasta la fecha, un consenso sobre el tiempo establecido para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo, así como tampoco se han normado conductas acerca de la discontinuación de la medicación cuando los pacientes mejoran los conteos celulares una vez que responden a la terapia antirretroviral altamente efectiva (TARA)[37, 39].

Diagnóstico

Se fundamenta en la clínica y en el contexto epidemiológico congruente. Una vez constituida la ulceración, la siguiente triada permite hacer un diagnóstico de alta probabilidad: a) enfermo proveniente de una zona de leishmaniasis, b) úlcera localizada en oreja frecuentemente con prurito previo y c) antecedente de pápula o vesícula previamente[9]. La confirmación por laboratorio y la identificación de la especie de *Leishmania* son importantes aunque los estudios serológicos como la identificación de anticuerpos anti-leishmania puede ser falso negativo aún cuando de hecho exista clínica, histo-

patología y cultivo diagnósticos[2]. El protozooario se halla en el producto del raspado de las ulceraciones cutáneas o mucosas (sobre todo si se raspan los bordes), así como en las lesiones no ulcerosas. En aquéllas se encuentra en el pus, en cantidad escasa y en el exudado seroso de las lesiones[9]. El diagnóstico definitivo de leishmaniasis se dificulta particularmente en casos en los que hay una evolución de más de un año[40]. Otra de las técnicas diagnósticas con las que se cuenta es la biopsia, la cual se toma del borde activo de la lesión. Se utiliza también el frotis donde se pueden observar los parásitos habitualmente en forma libre, o en el interior de las células mononucleares, macrófagos y menos frecuentemente en polimorfonucleares; con un número que va desde 2 hasta 20 en una sola célula. No es muy abundante su cantidad, por lo general es mayor cuando el padecimiento es reciente. Una vez que ha llegado al acmé, la *Leishmania* empieza a decrecer en número. La forma de los parásitos es oval o piriforme, con un tamaño que va de 2 a 5 micras de largo por 1 a 2 micras de ancho generalmente y presentan un núcleo ovalado o redondo, relativamente voluminoso y que ocupa 2/5 partes de la longitud total del parásito cuando está hacia un extremo (adhiriéndose fuertemente a las paredes en estos casos) y algo menos cuando se localiza en el centro. Excepcionalmente has sido halladas formas flageladas. También se utiliza la inoculación para cultivo[1, 9, 10].

Datos histopatológicos

Cuando se observa un corte histológico de una lesión teñido con Hematoxilina y Eosina se observa en la LCL atrofia o hiperplasia de la epidermis así como infiltrado inflamatorio por macrófagos, linfocitos y células plasmáticas con áreas de necrosis focal. En las fases tempranas de la infección se pueden detectar histiocitos vacuolados que contienen el parásito (cuerpos de Leishman)[2]. En fases tardías disminuyen los macrófagos infectados y predominan los infiltrados linfocitocíticos de tipo granuloma tuberculoide con pocos amastigotes. El granuloma evoluciona en tres fases: 1) el desarrollo de un infiltrado por fagocitos mononucleares, 2) la maduración y agregación de las células en un granuloma desorganizado y 3) la maduración potencial de estas células en un granuloma epitelioides[22]. Los pacientes con LCD presentan lesiones con macrófagos altamente parasitados y pocos linfocitos en toda la dermis[1, 2].

Con base en la clasificación histopatológica de Magalhães los hallazgos se categorizan en cinco grupos: Tipo I) reacción celular exudativa debida a infiltración de linfocitos, histiocitos y células plasmáticas sin formación de granuloma; tipo II) reacción necrótica exudativa caracterizada por infiltración celular y necrosis sin formación de granulomas;

tipo III) reacción granulomatosa necrótica y exudativa con granuloma desorganizado, correspondiendo al patrón de reacción crónica inflamatoria con necrosis; tipo IV) reacción granulomatosa exudativa sin necrosis y con granuloma desorganizado y tipo V) reacción tuberculoide exudativa con granuloma tuberculoide típico organizado.

De estos tipos mencionados el más frecuentemente encontrado y documentado en pacientes con úlcera de los Chicleros ha sido el de tipo IV[22].

Al observar las lesiones que ocurren en mucosas, se encuentra que ésta se constituye por una infiltración leucocitaria difusa del corion de la mucosa, con distinción de los capilares sanguíneos y linfáticos. Cuando las lesiones en mucosas son antiguas, se puede observar una desaparición casi completa del corion con una proliferación de capilares sanguíneos y linfáticos.

Se emplean además tinciones especiales tales como el Wright y el Giemsa (que tiñe de azul el protoplasma del protozooario y el núcleo en rojo), las cuales ayudan en la identificación de los microorganismos[9].

Cultivos

El cultivo se realiza por medio de la inoculación de tejidos triturados en medios especiales. Las leishmanias se cultivan fácilmente en los medios de Novi-Mc Neal y de Nicolle-Noví-Mc Neal (llamado corrientemente "medio N-N-N") o en una variante del medio bifásico de Evans. Éste último está compuesto de cloruro de sodio, gelosa y agua. La temperatura óptima para lograr el desarrollo de los protozoarios es de entre 20 y 22°C y el cultivo se desarrolla en un período de una a cuatro semanas y con ello se demuestra la presencia de los parásitos. El cultivo crece pronto, se desarrolla durante una semana y dura varias más con vitalidad suficiente para permitir resiembras sucesivas cada 15 o 20 días.

En el primer cultivo casi siempre se obtienen formas aflageladas; pero desde la primera resiembra aparece el flagelo, que llega a alcanzar hasta 50 micras de largo, con leishmanias voluminosas, piriformes o fusiformes activas[9].

Juntos, la microscopía y el cultivo tienen una sensibilidad de más del 85%[37, 41].

Datos de laboratorio

La intradermorreacción de Montenegro es sensible y específica, positiva en las formas localizadas y negativa en las anérgicas; una prueba positiva apoya el diagnóstico (especialmente cuando el paciente no pertenece a zonas endémicas), pero una negativa no lo excluye[1]. Esta intradermorreacción se usa con fines de estudio epidemiológico desde 1941 con el

llamado “índice alérgico” (número de personas con intradermorreacción [IDR] positiva dividido entre el número de personas a las que se le aplica la IDR y este cociente es multiplicado x 100). Éste índice alérgico es de utilidad para determinar si ha existido un contacto previo con el parásito, aún en ausencia de lesiones[13]. La IDR de Montenegro se aplica (al igual que el PPD para la tuberculosis) en forma intradérmica (formación de habón) administrando 0,1 cc de leishmanina que obtenida de una cepa de *Leishmania*. El resultado positivo se define como aquél mayor a 5 mm[8]. Los parásitos se observan en frotis o en impronta teñido con Giemsa o Wright (método más común de diagnóstico, dada su disponibilidad)[4, 8]. Para que este estudio resulte eficaz es necesario raspar la úlcera con una hoja de bisturí y no causar hemorragia ya que la presencia de eritrocitos hace difícil la observación del parásito. El cultivo se realiza en medio “triple N”; de hecho el cultivo constituye el estudio más informativo dado que nos puede proporcionar datos como la especie involucrada[4]. En el caso de formas viscerales, el diagnóstico se realiza por medio de la observación al microscopio de los protozoarios a partir de muestras obtenidas por aspiración esplénica, de médula ósea y de ganglio linfático, con una sensibilidad de 95%, 55 a 97% y 60% respectivamente. También se emplean en estos casos la determinación de IgG antileishmaniósica en suero y la determinación de anticuerpos Anti K39, con una sensibilidad de 90 a 100% para esta última técnica y especificidad variable de acuerdo a la región geográfica; mientras que recientemente también se ensaya la detección de antígenos de leishmania en orina como nuevo abordaje diagnóstico[37, 42]. La prueba de fijación del complemento se utiliza para detectar anticuerpos contra las leishmanias, y los títulos iguales o por encima de 1:8 son consistentes con infección, así como lo son los títulos iguales o superiores a 1:16 en pruebas de inmunofluorescencia, aunque títulos más bajos no excluyen la infección[12]. Pueden además detectarse anticuerpos por aglutinación directa, inmunofluorescencia directa y por ELISA[1, 2] aunque estas pruebas serológicas rara vez se recomiendan para LCL ya que en esta variedad suelen tener muy baja sensibilidad y especificidad[8], además de presentar reacciones cruzadas con otras enfermedades, especialmente con la enfermedad de Chagas[15]. Se han identificado por medio de análisis electroforéticos 21 componentes parasitarios a partir de extractos obtenidos de promastigotes cultivados de *L. mexicana mexicana*, dentro de los cuales destaca un componente de 63kDa que corresponde al componente más abundante de la membrana de los promastigotes, además de otros componentes de 18 y 84kDa los cuales representan candidatos adecuados para eliminar la reactividad cruzada con la enfermedad de Chagas[43]. El uso del PCR tiene una

especificidad reportada para LCL de 100% con una sensibilidad mejorada de 20 a 30% cuando se compara con el diagnóstico parasitológico convencional, también es posible usarlo en casos de leishmaniasis de mucosas; desafortunadamente este método sólo está disponible en laboratorios especializados o en clínicas del viajero[4].

Recientemente se ha tratado de emplear a la dermoscopia como una herramienta más en el diagnóstico de las lesiones de leishmaniasis cutánea localizada, en la que se observan eritema, estructuras vasculares congestionadas y el hallazgo de “lágrimas amarillas”, que corresponden a tapones foliculares debidos a obstrucción por compresión durante la fase de crecimiento de la lesión. Sin embargo, se presenta dificultad para diferenciar estas lesiones de nevo de Spitz, melanoma amelanótico, carcinoma basocelular nodular, carcinoma espinocelular, granuloma piógeno y queratoacantoma, por lo que la biopsia sigue siendo necesaria para llegar al diagnóstico final[44].

Diagnóstico diferencial

Respecto de la LCL hay que considerar tuberculosis luposa, cromoblastomicosis, esporotricosis, piodermitis chancriforme, reacción a cuerpo extraño y úlcera venosa. En la forma cutaneomucosa: paracoccidiodomicosis. En la anérgica: lepra lepromatosa nodular, xantomas, cicatrices queloides, lobomicosis, linfomas[1, 2]. El diagnóstico diferencial no siempre es fácil dado que varias de las enfermedades a las que se parece son endémicas de las zonas correspondientes a leishmaniasis[2]. Es fundamental que los profesionales de la salud conozcan las enfermedades específicas de cada región para que las consideren en los diagnósticos diferenciales. Ante la potencial situación de haber realizado de hecho un diagnóstico clínico alterno y que secundario a ello no ha habido respuesta al tratamiento instaurado debemos replantear la sospecha de leishmaniasis ante un cuadro clínico sugerente[5].

Profilaxis

La erradicación del transmisor a través de insecticidas, eliminación de aguas estancadas, uso de repelentes de insectos, ropa gruesa con mangas que pudieran estar impregnadas con insecticidas[4] y pantalones largos y evitar caminatas nocturnas en zonas selváticas. Aunque no siempre posible en la práctica, convendría retirarse de los focos endémicos[9]. En estudios realizados se ha encontrado que los piretroides confieren una resistencia contra leishmanias sólo del 50-60%[45]. Otras estrategias consisten en eliminar las madrigueras y túneles en donde los reservorios habitan y en

las áreas en donde los perros fungen como reservorios, se ha sugerido el uso de collares impregnados con deltametrin[4]. La OMS proyecta en el futuro la aplicación de una vacuna que proteja contra todos los tipos de leishmaniasis. La experiencia de la vacuna con parásitos vivos se ha asociado a efectos adversos inaceptables[1] y en la actualidad se encuentran en fase de estudio vacunas basadas en péptidos recombinantes, parásitos atenuados o muertos combinados con citocinas u otros coadyuvantes. En todos estos estudios se ha empleado a la reacción de Montenegro, o la producción de IFN γ como indicadores para evaluar el desarrollo de una respuesta Th1 y correlacionar el grado de efectividad en individuos seleccionados; asimismo, en los casos que presentan leishmaniasis visceral o cutaneomucosa se ha ensayado el empleo de citocinas activadas como IFN γ , IL2 y factor estimulante de colonias de granulocito-macrófago, así como inhibición del FNT α por medio de inmunomoduladores; sin embargo la FDA no ha realizado ninguna aprobación definitiva al respecto[2, 4, 37].

Tratamiento

Desde principios del siglo XX en que Kolle ensayó la emulsión oleosa de trióxido de antimonio y casi de manera concomitante Martindale formuló y empleó las primeras soluciones a base de anhídrido antimonioso y óxido de antimonio, la única terapéutica eficaz con la que se logran resultados clínicos y microbiológicos satisfactorios es la que se basa en los actuales antimoniales pentavalentes (Sb5+), en la forma de estibogluconato sódico (Pentostam, UK) o antimoniato de meglumina (Glucantima, Fr); salvo en el estado de Bihar en la India, en donde las tasas de curación actuales son del 35%, esto debido a intolerancia al fármaco o a la falta de recursos para sostener los tratamientos[37]. La glucantima se comercializa en ampulas de 5 mL que contienen 1,5 g de N-antimoniato de metilglucantima que corresponde a 425 mg de Sb5+.

El estibogluconato de sodio (Pentostam) y el antimonato de meglumina (Glucantima), son preparados que se obtienen tras una reacción del antimonio pentavalente con ácido glucónico y N-metil-D-glucantime respectivamente. Generalmente se ha aceptado que la leishmaniasis cutánea americana, especialmente la causada por *L. braziliensis* debería ser tratada con dosis de 20 mg de Sb5+/kg/día por 20 días, sobre todo para prevenir el desarrollo de secuelas desfigurantes en las lesiones de mucosas[9, 46, 47].

Se prescriben los antimoniales trivalentes por vía parenteral (Repodral®, Antiomalina®), en dosis de 2 a 3 ml (0,02 a 0,03 g) en días alternos en series de 12 a 20, y los pentavalentes como Glucantime® (antimoniato de meglumina),

10 a 60 mg/kg por 12 días a tres semanas (o hasta obtener datos de curación clínica y parasitológica) y el Pentostán® (estibogluconato sódico) 20 mg/kg/día, por 30 días, no necesariamente consecutivos y la periodicidad puede ser determinada por la aparición de efectos colaterales. La vía de administración es intravenosa cuando los pacientes estén internados, ya que la vía intramuscular es muy dolorosa, sin embargo es la única alternativa factible para el tratamiento a gran escala. Recientemente se ha documentado el tratamiento de la enfermedad por vía parenteral o intralesional como la primera línea terapéutica en leishmaniasis cutánea localizada provocada por *L. major*, *L. trópica*, *L. braziliensis* o *L. panamensis*, provocando daño a las membranas celulares y fragmentación de los microtúbulos celulares e impidiendo su división. Por otro lado, se ha observado en estudios previos que la combinación con lidocaína, además de aminorar las molestias locales, favorece la fragmentación y pérdida de definición morfológica de la membrana plasmática (dada su capacidad anfófila) y otros organelos de los protozoarios[4, 48]. El medicamento debe diluirse en 200 mL de dextrosa al 5% y pasada en el lapso de una hora[21]. En las formas cutáneas, o ante riesgo cardiovascular, también pueden inyectarse antimoniales por vía intralesional, 0,2 a 1,5 ml cada semana; aunque también se puede realizar la administración cada tercer día, con un número de 10 a 12 aplicaciones en total hasta la curación clínica, no la parasitológica; ya que pueden existir parásitos sin la enfermedad[1]. Los efectos adversos más frecuentes descritos para los antimoniales son reacción local, anorexia, náusea, vómito, mialgias, artralgias, aumento de enzimas hepáticas, de la urea, creatinina y alteraciones electrocardiográficas como inversión de la onda T, prolongación del segmento Q-T, depresión del segmento S-T y bradicardia sinusal. En el caso de que estos efectos se presenten, será necesario suspender el fármaco hasta que ocurra la normalización del cuadro clínico y de los resultados de los estudios de laboratorio, reintroduciéndolo en días alternos[2, 21]. En la forma difusa es útil la pentamidina, la cual es una segunda alternativa. Cada frasco trae 300 mg de la droga, dosis que debe ser diluida en 5 mL de agua destilada para ser aplicada intramuscularmente en el glúteo. La dosis es de 4 mg/kg con un máximo de 240 mg/día en días alternados; puede usarse un esquema de dos ampolletas de 120 mg/día en tres aplicaciones, o una ampolleta diaria en dos a tres series de 10, a intervalos de 10 días. La dosis total es dependiente de la respuesta clínica y los efectos adversos incluyen: nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hipertensión, hipoglucemia, hiperglucemia (raramente), alteraciones electrocardiográficas, abscesos glúteos, parestesia centrofacial, cefalea, epigastralgia y vér-

tigo. Para el tratamiento de las formas cutáneomucosas la duración del régimen terapéutico con antimoniales por vía parenteral es de 28 días, logrando una tasa de curación en alrededor del 75% de los pacientes con formas leves o moderadas, siendo menor esta tasa en pacientes con formas clínicas más graves en quienes se emplea la anfotericina B como tratamiento de rescate[37, 49]. En la forma visceral o en caso de resistencia o intolerancia a los antimoniales un tratamiento efectivo y seguro es la miltefosina oral. En la forma anérgica se utilizan tanto la anfotericina B como su forma liposómica. La droga también produce una buena respuesta en pacientes inmunocomprometidos, pero los rangos de recaídas en estos pacientes son altos. La anfotericina B es una alternativa extremadamente eficaz, pero tóxica, indicada incluso para las formas resistentes a los antimoniales. La dosis es de 1 mg/kg/día con un máximo de 50 mg/dosis. Se prepara diluyéndola en 500 mL de dextrosa al 5% y ministrándola en días alternos con una dosis total de 1 a 1,5 g, mientras que la anfotericina liposomal se utiliza en dosis de 2 a 3 mg/kg/dosis durante 20 días. La anfotericina B liposomal es un tratamiento efectivo de la leishmaniasis visceral en adultos inmunocompetentes y niños, incluyéndose a aquellos con enfermedad resistente, la mejoría clínica se observa a partir de 7 a 10 días después de iniciada la terapéutica, mientras que después de dos semanas de iniciado el tratamiento la cura clínica es casi completa con cese de la fiebre, disminución del tamaño del bazo y ausencia de amastigotes si se repite el aspirado. Otra alternativa es el factor de transferencia y más recientemente la paromomicina, la cual ya ha completado la fase III de los estudios experimentales en India y África para su posterior aprobación en estos casos[37, 50]. En algunos casos de leishmaniasis cutánea ha sido útil la diaminodifenilsulfona, 3 mg/kg/día por 3 semanas[1, 2, 21]. En casos por *L. mexicana* hay respuesta al ketoconazol 200-600 mg/día x 4

a 6 semanas con o sin crioterapia concomitante[2, 51] o al itraconazol, 200-400 mg/día, durante 1 a 2 meses.

También se han usado rifampicina, 600 a 1.200 mg/día por más de 2 meses sola o con isoniazida; interferón- γ a dosis de 50 a 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ de superficie corporal/día, por vía subcutánea durante 10 a 15 días (aunque no lleva a la cura usándolo como monoterapia), factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos humanos recombinante (rHGM-CSF) a dosis de 5 $\mu\text{m}/\text{kg}/\text{día}$ por vía subcutánea durante 10 días o intralesional a dosis de 200 $\mu\text{m}/\text{dosis}$; alopurinol en dosis de 100 a 300 mg/día (asociado o no con antimoniales), metronidazol, 250 mg 3 veces al día en ciclos de 10 a 15 días; trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg 2 veces al día durante 4 semanas, Azitromicina en esquemas de 500 mg/día durante 3, 5 y 10 días o 1 g/día durante 2 días y pentoxifilina en dosis de 1,200 mg/día por 30 días[21].

Estudios clínicos con paromomicina y miltefosina han mostrado utilidad de tal modo que en el futuro se usen como terapia en leishmaniasis visceral y actualmente se ha considerado a la combinación de miltefosina-termoterapia como una alternativa eficaz en el tratamiento de leishmaniasis cutánea[4, 52, 53].

Localmente pueden usarse antisépticos tales como el sulfato de paromomicina al 15% y el cloruro de metilbenzetonio al 12% en ungüento dos veces al día por 10 días a 3 semanas o solución de sulfato de bleomicina al 1% por vía intralesional.

También se ha recurrido con eficacia relativa a termoterapia, criocirugía, legrado (curetaje), láser y radioterapia[1, 4, 54, 55].

En ocasiones, a pesar de un tratamiento exitoso se han llegado a reportar recidivas de las lesiones[56].

La inmunoterapia, que combina imiquimod tópico con antimoniales sistémicos y vacunas contra la *mosca de arena*, será fundamental para el tratamiento de la leishmaniasis en el futuro[57].

Bibliografía

- Vera-Izaguirre D, Vega-Memije E, Quintanilla Cedillo M, Arenas R. Leishmaniasis revisión. *DQCM* 2006; 4: 252-60.
- Rábago J, Asz D, López L, Baquera J, Solloa ME, Arenas R. Leishmaniasis cutánea. Reporte de un caso. *Med Int Mex* 2006; 22: 343-6.
- Andrade Narváez F, Vargas González A, Canto Lara S, Damián Centeno A. Clinical Picture of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania* (Leishmania) mexicana in Yucatán Peninsula, Mexico. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001; 96: 163-7.
- Reithinger R, Dujardin J, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 581-96.
- Albertos-Alpuche N. Vectores de la leishmaniasis cutánea en México. *Rev Biomed* 1990; 1: 92-102.
- Cruz Ruiz A, García M. Incriminación del "Sand Fly" como vector de leishmania. *Rev Biomed* 1990; 1: 103-8.
- Royen P. *Manilkara Zapota*. *Blumea* 1953; 7: 239-42.
- Córdova C, Albertos N, Andrade FJ, Canto-Lara SB. Leishmaniasis: Estudio epidemiológico preliminar en una localidad de la zona endémica del estado de Tabasco. *Salud Pública Mex* 1993; 35: 345-50.
- Incháustegui A. De la leishmaniasis americana y de la úlcera de los chicheros en México. Tesis, Universidad Nacional de México. 1918.
- Seidelin H. Leishmaniasis and Babesiosis in Yucatan. *Ann Trop Med Parasitol* 1912; 6: 295-9.
- Miranda O, González I. Leishmaniasis cutánea. Presentación de casos. *Revista Cubana de Medicina Militar* 2007; 36: 51-4.
- Bravo F, Sánchez M. New and re-emerging cutaneous infectious diseases in Latin America and other geographic areas. *Dermatol Clin* 2003; 21: 655-68.
- Albertos Alpuche N, Andrade Narváez A, Burgos Patrón J, Vázquez Pérez A. Leishmaniasis cutánea localizada: índice alérgico en

- la comunidad de Becanchén, Tekax, Yucatán México. *Rev Biomed* 1996; 7: 11-8.
14. Canto Lara S, Cardenas Maruffo M, Vargas González A, Andrade Narváez A. Isoenzyme characterization of *Leishmania* isolated from human cases with localized cutaneous leishmaniasis from the state of Campeche, Yucatán peninsula, Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58: 444-7.
 15. Andrade Narváez F, Simmonds Díaz E, Rico Aguilar S, Andrade Narváez M, Palomo Cetina A, Canto Lara S, García M, Madera Sevilla M, Albertos Alpuche N. Incidence of localized cutaneous leishmaniasis (chiclero's ulcer) in Mexico. *Transactions of the royal society of tropical medicine and Hygiene* 1990; 84: 219-20.
 16. Wynsberghe NR, Canto Lara S, Sosa Bibiano E, Rivero Cárdenas N, Andrade Narváez F. Comparison of small mammal prevalence of *Leishmania (Leishmania) Mexicana* in five foci of cutaneous leishmaniasis in the state of Campeche, Mexico. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2009; 51: 87-94.
 17. Córdova Uscanga C, Albertos Alpuche N, Andrade Narváez F, Canto Lara S. Leishmaniasis: Estudio preliminar en una localidad de la zona endémica del estado de Tabasco. *Salud Pública de México* 1993; 35: 345-50.
 18. Andrade Narváez F, Canto Lara S, Van Wynsberghe N, Rebollar Tellez E, Vargas González A, Albertos Alpuche N. Seasonal transmission of *Leishmania (Leishmania) mexicana* in the state of Campeche, Yucatán peninsula, México. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003; 98: 995-8.
 19. Andrade Narváez F, Valerio Castro E, Simmonds Díaz E, Cruz Ruiz A, García R, Canto Lara S. Leishmaniasis cutánea mexicana. Índice alérgico en una población militar ubicada en una zona epidémica. *Rev Sanid Milit Méx* 1985; 39: 152-4.
 20. Rebollar Tellez E, Ramírez Fraire A, Andrade Narváez F. A two years study on vectors of cutaneous leishmaniasis. Evidence of sylvatic transmission cycle in the state of Campeche, Mexico. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1996; 91: 555-60.
 21. Azulay D, Rubem Azulay D, Azulay A. Dermatología. 4ta Ed. Ediciones Guanabara Koogan, Río de Janeiro 2008: 415-25.
 22. Andrade Narváez F, Medina Peralta S, Vargas González A, Canto Lara S, Estada Parra S. The histopathology of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Leishmania) mexicana* in the Yucatan peninsula, Mexico. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2005; 47: 191-4.
 23. Canto Lara S, Van Wynsberghe N, Vargas González A, Ojeda Farfán F, Andrade Narváez F. Use of monoclonal antibodies for the identification of *Leishmania* spp. Isolated from humans and wild rodents in the state of Campeche, Mexico. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94: 305-9.
 24. Van Wynsberghe N, Canto Lara S, Damián Centeno A, Itzá Ortiz M, Andrade Narváez F. Retention of *Leishmania (Leishmania) mexicana* in naturally infected rodents from the state of Campeche, Mexico. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2000; 95: 595-600.
 25. García Miss M. Cellular response to leishmaniasis. *Rev Biomed* 1995; 6: 92-100.
 26. Alexander J, Bryson K. T helper (h)1/Th2 and Leishmania: paradox rather than paradigm. *Immunol Lett* 2005; 99: 17-23.
 27. Melby P, Andrade Narváez F, Darnell B, Valencia Pacheco G. In situ expression of interleukin 10 and interleukin 12 in active human cutaneous leishmaniasis. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 1996; 15: 101-7.
 28. Melby P, Andrade Narváez F, Darnell B, Valencia Pacheco G, Tyrone V, Palomo Cetina A. Increased expression of proinflammatory cytokines in chronic lesions of human cutaneous leishmaniasis. *Infection Immunity* 1994; 62: 837-42.
 29. Romero GA, Guerra MV, Paes MG. Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil: therapeutic response to meglumine antimonite. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 456-65.
 30. Dowlati Y. Cutaneous leishmaniasis: clinical aspect. *Clin Dermatol* 1996; 14: 425-31.
 31. Soto JM, Toledo JT, Gutierrez P. Treatment of cutaneous leishmaniasis with a topical antileishmanial drug (WR279396). Phase 2 pilot study. *Am Trop Med Hyg* 2002; 66: 147-51.
 32. Arenas R. Dermatología, Atlas diagnóstico y tratamiento. 4ta Ed. McGraw Hill, México D.F. 2009: 551-7.
 33. Davies CR, Reithinger R, Campbell LD, Feliciangeli D, Borges R, Rodríguez N. The epidemiology and control of leishmaniasis in American countries. *Cad Saúde Pública* 2000; 16: 25-950.
 34. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis ("Espundia"-Escamel, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986; 80: 859-76.
 35. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2004; 27: 305-18.
 36. Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis and treatment, and proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 494-501.
 37. Murray H, Berman J, Davies C, Saravia N. Advances in leishmaniasis. *Lancet Infect Dis* 2005; 366: 1561-77.
 38. Collin S, Davidson R, Ritmeijer K. Conflict and Kala Azar: determinants of adverse outcomes of Kala-Azar among > 3,000 patients treated by Médecins sans frontières- Holland in Southern Sudan. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 612-9.
 39. Berenguer J, Cosin J, Miralles P, Lopez JC, Padilla B. Discontinuation of secondary antileishmanial prophylaxis in HIV-infected patients who have responded to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 2946-8.
 40. García Miss M, Andrade Narváez F, Esquivel Viñas R, Simmonds Díaz E, Canto Lara S, Cruz Ruiz L. Localized cutaneous leishmaniasis (chiclero's ulcer) in Mexico: sensitivity and specificity of ELISA for IgG antibodies to *Leishmania Mexicana Mexicana*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1990; 84: 356-8.
 41. Ramírez JR, Aduelo S, Muskus C. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis in Colombia: the sampling site within lesions influences the sensitivity of parasitological diagnosis. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3768-73.
 42. Sundar S, Sahu M, Metha H. Noninvasive management of Indian visceral leishmaniasis: clinical application of diagnosis by K39 antigen strip testing at a Kala-Azar referral unit. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 581-6.
 43. Pérez Mutul J, Braga Cob G, Sosa Cabrera T, Zavala castro J. Identificación de antígenos específicos de *Leishmania mexicana* con sueros humanos inmunes en la península de Yucatán, México. *Rev Biomed* 1996; 7: 197-204.
 44. Llambrich A, Zaballos P, Terrasa F, Torne I, Puig S, Malvehy J. Dermoscopy of cutaneous leishmaniasis. *BJD* 2009; 160: 756-61.
 45. Alexander B, Maroli M. control of phlebotomine sandflies. *Med Vet Entomol* 2003; 17: 1-18.
 46. Roberts W, McMurray W, Rainey P. Characterization of the antimonial antileishmanial agent Meglumine Antimonate (glucantime). *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 1998; 42: 1076-82.
 47. Vargas González A, Canto Lara S, Damián Centeno A, Andrade Narváez F. Response of cutaneous leishmaniasis (chiclero's ulcer) to treatment with meglumine antimonite in southeast Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 960-3.
 48. Yépez J, Cazorla D, Sánchez de Mirt A, Añez N, Lugo de Yarbuh A. Effect of intralesional treatment with lidocaine and glucantime® in hamsters infected with *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Boletín de la Dirección de Malariología y Saneamiento Ambiental* 1999; 39: 10-20.
 49. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Mishra M, Singh VP, Buffels R. Low dose liposomal amphotericin B in refractory Indian visceral leishmaniasis- a multicenter study. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66: 143-6.
 50. Jha TK, Olliaro P, Thakur CP. Randomised controlled trial of aminoside (paromomycin) vs sodium stibogluconate for treating visceral leishmaniasis in North Bihar, India. *BMJ* 1998; 61: 1200-5.
 51. Saenz RE, Paz H, Berman J. Efficacy of ketoconazole against *Leishmania braziliensis*

- panamensis cutaneous leishmaniasis. *Am J Med* 1990; 89: 147-55.
52. Sundar S, Jha TK, Thakur CP. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1739-46.
53. Bhattacharya SK, Jha TK, Sundar S. Efficacy and tolerability of miltefosine for childhood visceral leishmaniasis in India. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 217-21.
54. Croft SL, Yardley V. Chemotherapy of leishmaniasis. *Curr Pharm Des* 2002; 8: 319-42.
55. Panagiotopoulos A. Treatment of cutaneous leishmaniasis with cryosurgery. *Int J Dermatol* 2005; 44: 749-52.
56. Weigel MM, Armijos Rx. The traditional and conventional treatment of cutaneous leishmaniasis in rural Ecuador. *Pan Am J Public Health* 2001; 10: 395-404.
57. Bologna J, Jorizzo R, Rapini R. *Dermatología*, 1era Ed. Elsevier- Mosby. Madrid, España 2003, pp. 1295-300.

Cuestionario de autoevaluación

- ¿A quién se le atribuye la primera comunicación acerca de los insectos como vector de la leishmaniasis en América?:
 - Cosme Bueno.
 - Diego López de Cogolludo.
 - Rogers.
 - Seidelin.
 - Eduardo Urzais.
- ¿Quién realizó la primera descripción de insectos del género *Lutzomyia*?:
 - Seidelin.
 - Eduardo Urzais.
 - Incháustegui.
 - Manuel Rivero Carvallo.
 - Diego Hernández Fajardo.
- ¿Cuál es la prevalencia estimada de pacientes con leishmaniasis a nivel mundial?:
 - 5 a 7 millones de personas.
 - 8 millones de personas.
 - 10 millones de personas.
 - 15 a 20 millones de personas.
 - 200 a 300 millones de personas.
- ¿Cuál es la forma clínica de leishmaniasis más frecuente en el mundo?:
 - Cutánea.
 - Cutáneo mucosa.
 - Cutáneo condral.
 - Cutánea diseminada.
 - Todas las formas clínicas.
- ¿Cuáles son las especies antropofílicas de *Leishmania* reportadas en México?:
 - L. mexicana*, *L. major*.
 - L. mexicana*, *L. delenoi*.
 - L. mexicana*, *L. braziliensis*.
 - L. mexicana*, *L. braziliensis*, *L. major*.
 - L. mexicana*, *L. tropica*, *L. braziliensis*.
- ¿Cuáles son las estaciones del año en que se lleva a cabo la mayor transmisión de la leishmaniasis?:
 - Otoño e invierno.
 - Primavera y verano.
 - Primavera y otoño.
 - Primavera e invierno.
 - De verano a invierno.
- De acuerdo al desarrollo de la *Leishmania*, ¿cómo se clasifica *L. mexicana* respecto a su localización en el intestino de las moscas de arena?:
 - Peripilaria.
 - Hipopilaria.
 - Suprapilaria.
 - Peripilaria y Suprapilaria.
 - Hipopilaria y Peripilaria.
- ¿Cuál es la forma infectante de la *Leishmania* que se encuentra en el intestino de los vectores?:
 - Trofozoito.
 - Amastigote.
 - Promastigote.
 - Promastigote procíclico.
 - Promastigote metacíclico.
- ¿Cuál es la clasificación clínica de las formas hiperérgicas de leishmaniasis?:
 - Visceral, Diseminada.
 - Cutáneo mucosa, Visceral.
 - Mucosa, Diseminada.
 - Cutánea diseminada, Cutáneo mucosa.
 - Cutánea, Cutáneo condral.
- ¿Cuáles son las áreas corporales principalmente afectadas en la leishmaniasis cutánea?:
 - Orejas, nariz y brazos.
 - Orejas, brazos y piernas.
 - Nariz, labio superior, tronco y brazos.
 - Nariz, labio superior, tronco y piernas.
 - Nariz, labio inferior, brazos y piernas.
- ¿Cuáles son las lesiones de leishmaniasis cutánea?:
 - Úlcera y escama.
 - Tubérculo y vesícula.
 - Edema y vesículas.
 - Chancro y adenopatías.
 - Pápula, úlcera.
- ¿Qué manifestaciones acompañan a la forma mucocutánea de la leishmaniasis?:
 - Disnea y odinofagia.
 - Odinofagia y disfagia.
 - Disnea y alteraciones olfatorias.
 - Disfagia y alteraciones olfatorias.
 - Odinofagia y alteraciones olfatorias.



13. ¿Cuál es el cuadro clínico que se observa en el Kala-Azar?:
- Úlceras cutáneas.
 - Desnutrición y urticaria.
 - Lesiones ulceradas en mucosa bucal.
 - Lesiones nodulares diseminadas de superficie verrugosa.
 - Adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia, fiebre y sudores nocturnos.
14. Al observar el frotis de una lesión sospechosa, ¿Qué es lo que se encuentra?:
- Promastigotes.
 - Amastigotes en el interior de eosinófilos.
 - Amastigotes en el interior de polimorfonucleares.
 - Amastigotes en el interior de células plasmáticas.
 - Promastigotes en el interior de polimorfonucleares.
15. ¿Cuál es el tipo de reacción histológica que se observa al examinar una biopsia de úlcera de los chicleros?:
- Infiltración difusa de linfocitos sin formación de granuloma.
 - Necrosis sin formación de granulomas.
 - Necrosis con granuloma desorganizado.
 - Reacción exudativa con granuloma desorganizado.
 - Granuloma tuberculoide típico.
16. ¿Cuál es la forma de *Leishmania* que se observa al obtener el primo cultivo?:
- Amastigotes.
 - Promastigotes.
 - Promastigotes procíclicos.
 - Promastigotes metacíclicos.
 - Sólo se observan microorganismos hasta hacer la resiembra.
17. ¿Cuáles son los títulos a partir de los cuáles se diagnostica infección mediante fijación de complemento?:
- 1:2.
 - 1:8.
 - 1:18.
 - 1:26.
 - 1:36.
18. ¿Cuál es el esquema terapéutico en la leishmaniasis cutánea americana?:
- Repodral 20 mg/día por 10 días.
 - Glucantime 20 mg/día por 20 días.
 - Glucantime 400 mg/día por 8 días.
 - Meglumina 300 mg/día por 60 días.
 - Antiomalina 20 mg/día por 20 días.
19. ¿Cuáles son los principales efectos adversos de los antimoniales?:
- Náusea, vómito, hipertensión y fotosensibilidad.
 - Náusea, vómito, aumento de los triglicéridos y reacciones cutáneas.
 - Alteraciones visuales, auditivas, reacciones cutáneas y nefrotoxicidad.
 - Reacción local, náusea, vómito, aumento de enzimas hepáticas, creatinina y alteraciones electrocardiográficas.
 - Reacción local, alteraciones neurológicas, aumento de enzimas hepáticas, creatinina y alteraciones hamatológicas.
20. ¿Cuál es el medicamento de elección en caso de leishmaniasis anérgica resistente?:
- Alopurinol.
 - Itraconazol.
 - Rifampicina.
 - Metronidazol.
 - Anfotericina B.

Respuestas del cuestionario: Aparecerán en esta página en el número 6 de 2011.

Respuestas del cuestionario del número 2 de 2011: 1b, 2d, 3d, 4a, 5c, 6a, 7c, 8c, 9d, 10a, 11e, 12b, 13e, 14c, 15d, 16a, 17b, 18b, 19d, 20e
