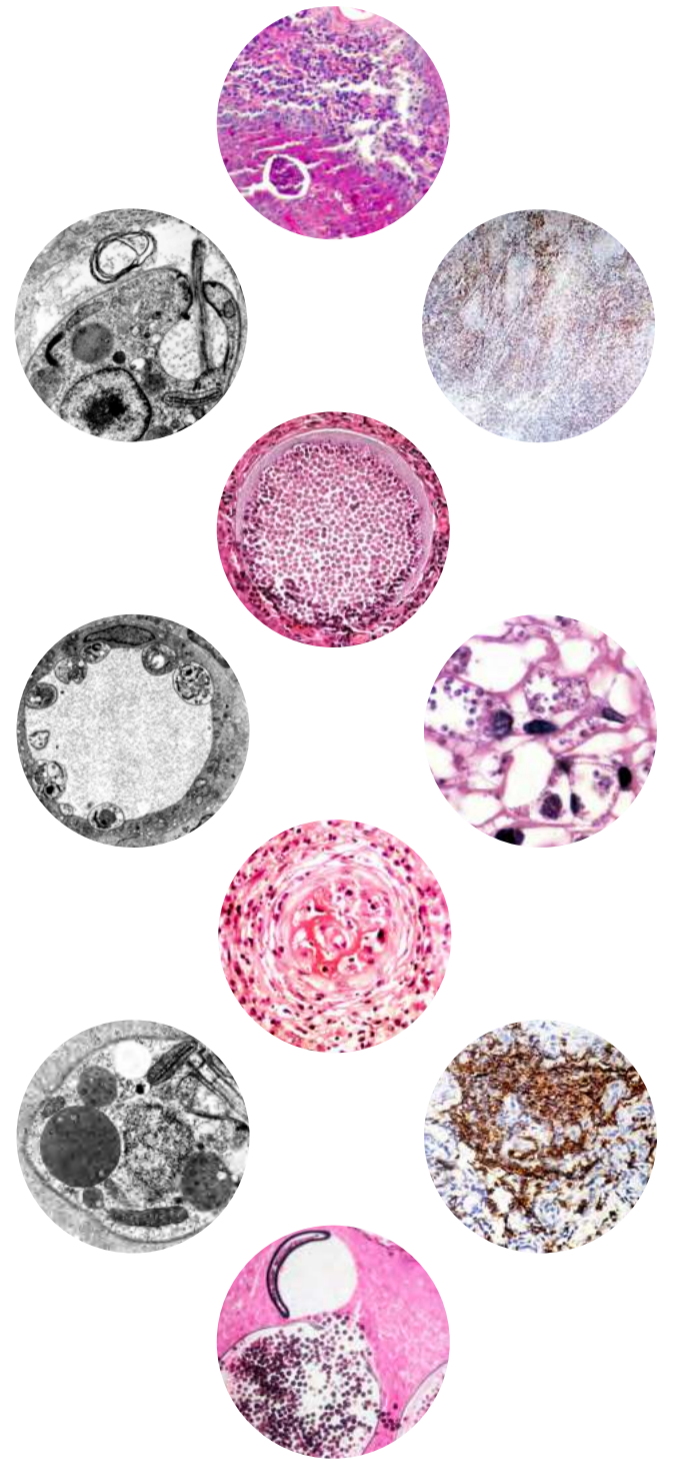
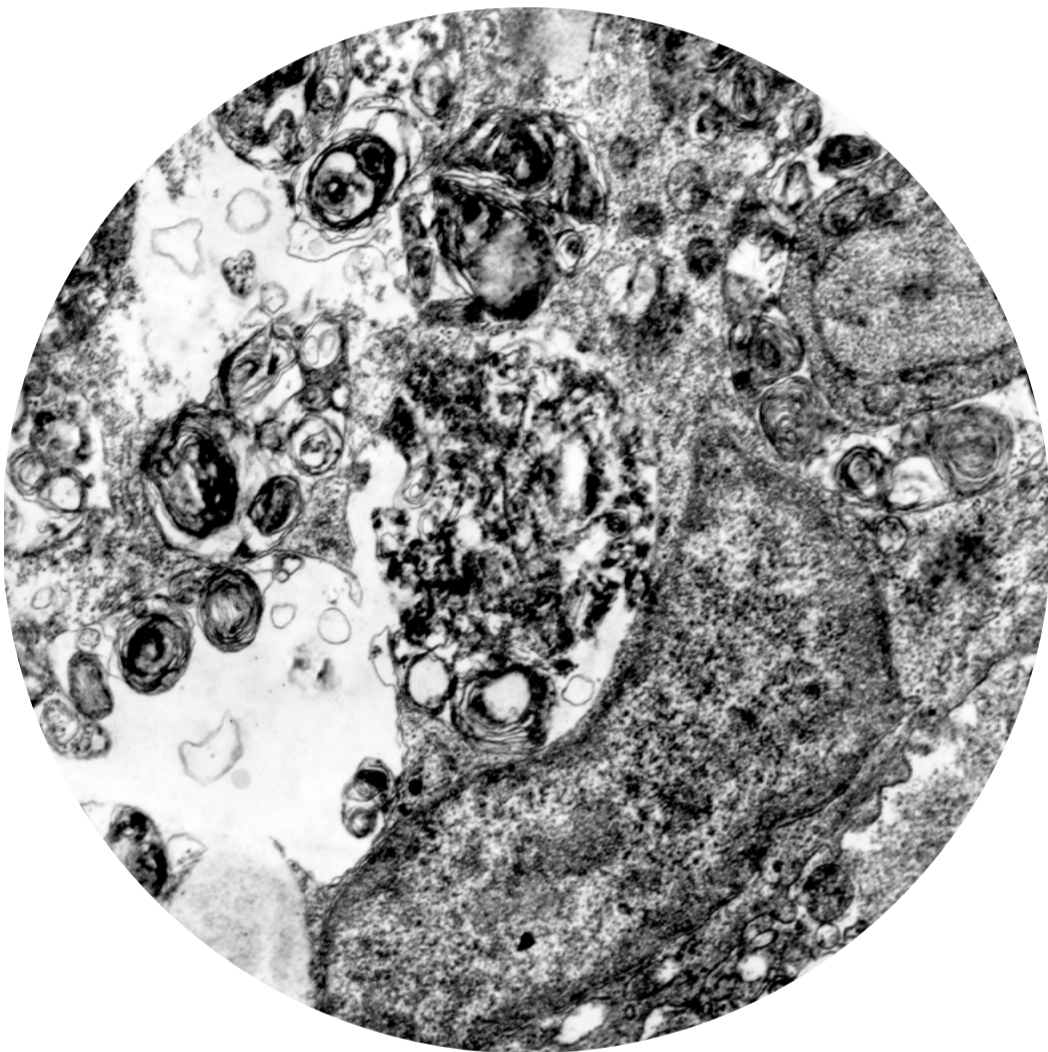
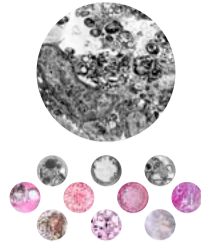


LAS LEISHMANIASIS

atlas y texto

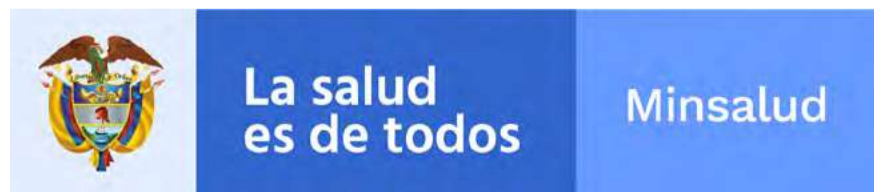


Gerzaín Rodríguez
Claudia Arenas
Clemencia Ovalle
Carlos A. Hernández
Carolina Camargo



LAS LEISHMANIASIS

atlas y texto



Hospital Universitario
CENTRO DERMATOLÓGICO FEDERICO LLERAS ACOSTA
E.S.E.

Primera edición en español

Bogotá, D.C, 2016

© Hospital Universitario
Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E.
Avenida 1a N° 13A-61
Bogotá, D. C., Colombia
www.dermatologia.gov.co

La versión digital de esta obra contó con el auspicio de la
Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial
de la Salud.

ISBN 978-958-59331-3-2

ISBN: 978-958-59331-3-2



Todas las publicaciones científicas y técnicas del Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E. (CDFLLA), están protegidas por las normas internacionales y por el Artículo 61 de la Constitución Política de Colombia de 1991, la Ley 23 de 1982 modificada por la Ley 44 de 1993 y el Decreto 1474 de 2002.

Con fundamento en la legislación de Derecho de Autor, se debe obtener permiso para utilizar todo o parte de los textos que figuran en las publicaciones del CDFLLA en formato impreso o electrónico, sujeto a los acuerdos del derecho de reproducción.

Las propuestas para fines no comerciales, reproducciones y traducciones son bienvenidas y consideradas por la Dirección General del CDFLLA. Las solicitudes deben dirigirse a: comunicacion@dermatologia.gov.co.

HOSPITAL UNIVERSITARIO CENTRO
DERMATOLÓGICO FEDERICO LLERAS ACOSTA, E.S.E.
DIRECTORA GENERAL: Claudia Marcela Rojas Daza

COORDINACIÓN EDITORIAL

Carlos A. Hernández

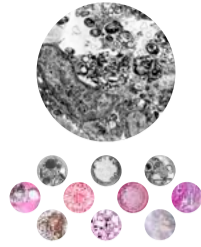
CORRECCIÓN DE ESTILO

Carlos A. Hernández

María Cristina Mora

DISEÑO EDITORIAL Y DIAGRAMACIÓN

David Hernández Mora



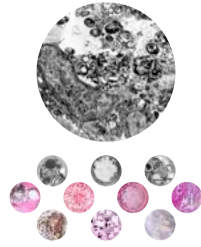
PRÓLOGO

Todo libro científico es interminable y está sujeto a renovación frecuente, con mayor razón, uno sobre las leishmaniasis, entidades sobre las cuales se escriben más de 1.600 publicaciones anuales. El libro debe contener algún análisis o extracto de estos trabajos que, comunicados de manera simple y significativa, ayuden a extender el conocimiento sobre estas enfermedades.

Las leishmaniasis producen más de 10.000 casos nuevos anuales en Colombia y unos dos millones en el mundo; son destructivas, tienen connotaciones psicosociales notorias y originan cerca de 45.000 muertes anuales en el mundo. Es uno de los temas que nuestros profesionales de la salud, especialmente los encargados de la salud pública, deben conocer con suficiencia.

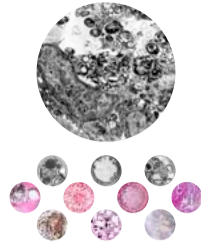
En nuestro trabajo diario debemos enseñar sobre las leishmaniasis a estudiantes de diversas carreras biomédicas, y a residentes de dermatología y patología, así como realizar o colaborar en cursos periódicos sobre el tema, para diversos Servicios Seccionales de Salud. Además, diariamente enfrentamos numerosos casos de la enfermedad, entre ellos los cerca de 5.000 anuales de nuestros soldados.

Por estas razones escribimos este libro que consideramos breve, didáctico y profusamente ilustrado, para demostrar las numerosas localizaciones y variantes clínicas de estas enfermedades, la relación entre leishmania y macrófago, que ayuda a entender su patogenia, y los numerosos diagnósticos diferenciales. Los conceptos sobre la enfermedad se expresan en forma precisa, en frases o párrafos cortos, con la intención de hacer más fácil y comprensible su lectura.



Nuestro trabajo de años sobre el tema nos ha permitido reunir experiencia y material abundante sobre estas enfermedades. Diferentes instituciones han respaldado nuestra labor y han permitido que este libro se pueda elaborar y publicar. El Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta es una institución de referencia nacional para leishmaniasis y ha financiado la edición del libro. El Instituto Nacional de Salud, otro centro de referencia, nos permitió trabajar por cuatro décadas en la histopatología, la microscopía electrónica, la parasitología y la clínica de todas las formas de las leishmaniasis. El Hospital Militar Central y sus servicios periféricos, nos han permitido conocer la problemática de los numerosos soldados con la enfermedad. La Universidad Nacional de Colombia ha sido sitio de enseñanza, debate e intercambio de nuestro conocimiento. Finalmente, la Facultad de Medicina de la Universidad de La Sabana ha sido un lugar significativo de apoyo intelectual y administrativo para el primer autor.

Diferentes médicos y bacteriólogos, principalmente dermatólogos y compañeros de trabajo, nos han prestado ayuda fundamental y desinteresada en la elaboración de este trabajo. Nombrarlos a todos es imposible. Destacamos la ayuda de Juan Guillermo Chalela, Sandra Muvdi, Carlos Horacio González, Sergio Cáceres, Esperanza Meléndez, Jairo Fuentes, Rosario Betancurt, César Arroyo y Ladys Sarmiento. La influencia, inducción y aporte de nuestros profesores Fabio Londoño (q.e.p.d.), Luisa Porras y Mariano López, del Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, ha sido especialmente significativa.

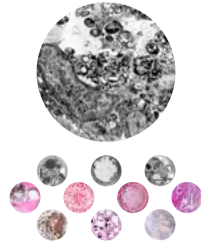


La concreción de este proyecto no hubiera sido posible sin el apoyo incondicional de las directivas del Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, en especial del doctor Javier Cormane Patiño, anterior Director General, al aprobar inicialmente la publicación de este libro, y de la actual directora, doctora Claudia Marcela Rojas Daza, a quien le correspondió adelantar las gestiones administrativas necesarias para la culminación del mismo. Para ellos, nuestros más sinceros agradecimientos.

Declaramos nuestra admiración por tres grupos de investigación sobre leishmaniasis en Colombia, reconocidos mundialmente por sus aportes a diferentes aspectos de la enfermedad, principalmente a su epidemiología, patogenia, diagnóstico y tratamiento. Son ellos el CIDEIM (Cali), encabezado por Nancy Saravia, el PECET (Medellín), liderado por Iván Darío Vélez, y el Hospital Militar Central (Bogotá), en donde Jaime Soto, ahora en Bolivia, manejó y curó centenares de soldados.

Finalmente, reconocemos públicamente que la colaboración de la doctora Claudia Cruz del Centro de Recuperación de Leishmaniasis del Comando del Ejército, fue fundamental para la elaboración de los capítulos 5 y 12.

LOS AUTORES



AUTORES

GERZAÍN RODRÍGUEZ,

médico dermatopatólogo; Investigador Emérito del Instituto Nacional de Salud; profesor titular, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; catedrático, Universidad de La Sabana; consultor en Dermatopatología, Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E. S. E., Bogotá, D.C., Colombia

CLAUDIA ARENAS,

médica dermatóloga, especialista en Docencia Universitaria; coordinadora, Programa de Leishmaniasis, Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E. S. E., Bogotá, D.C., Colombia

CLEMENCIA OVALLE,

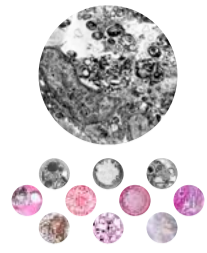
Ph.D., jefe, Oficina de Docencia e Investigación; líder, Grupo de Investigación en Dermatología Tropical y de la Línea de Investigación en Leishmaniasis, Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E. S. E., Bogotá, D.C., Colombia

CARLOS ARTURO HERNÁNDEZ,

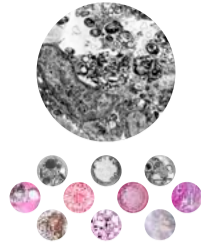
B.A., M.D., M.P.H., Programa de Leishmaniasis, Grupo de Parasitología, Instituto Nacional de Salud (1986-2003); editor médico, revista Biomédica, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia

YENNY CAROLINA CAMARGO,

bacterióloga, especialista en Gerencia de la Salud pública, Programa de Leishmaniasis, División de Apoyo Diagnóstico, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia



CONTENIDO



1

CAPÍTULO 1. GENERALIDADES



5

CAPÍTULO 2. HISTORIA



9

CAPÍTULO 3. CICLO BIOLÓGICO

11

- PARÁSITO

17

- VECTORES

19

- RESERVORIOS



24

CAPÍTULO 4. AGENTES ETIOLÓGICOS



29

CAPÍTULO 5. EPIDEMIOLOGÍA

36

- LEISHMANIASIS EN LOS SOLDADOS COLOMBIANOS



41

CAPÍTULO 6. PATOGÉNESIS

43

- EVASIÓN DE LA INMUNIDAD NATURAL

44

- SALIVA DEL VECTOR

45

- FAGOCITOSIS: DESTRUCCIÓN O PERSISTENCIA

60

- LEISHMANINA O REACCIÓN DE MONTENEGRO

61

- DISEMINACIÓN DEL PARÁSITO Y FORMAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

63

- REACCIÓN LEISHMANIA-MACRÓFAGO Y EXPRESIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD

64

- LEISHMANIASIS OPORTUNISTA



70

CAPÍTULO 7. CLÍNICA

71

- LEISHMANIASIS CUTÁNEA

73

- FORMAS CLÍNICAS ESPECIALES

73

- Úlcera de los chicleros o leishmaniasis auricular

76

- Leishmaniasis verrugosa

79

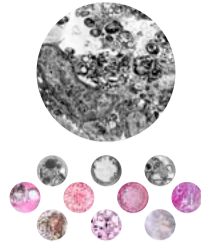
- Leishmaniasis lupoide



80

- Leishmaniasis linfangítica

83

- Adenopatía leishmaniásica



84		
87		
89		
90		
90		
102		
112		
114		
114		
120		
121		
 134		
135		
145		
146		
148		
152		
154		
 159		
160		
161		
164		
165		
166		
166		
168		
168		

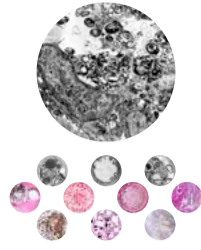
- Leishmaniasis diseminada
- Leishmaniasis difusa
- Leishmaniasis cutánea atípica
- Leishmaniasis dérmica posterior a kala-azar
- Leishmaniasis según localización
- LEISHMANIASIS MUCOSA
- LEISHMANIASIS VISCERAL
- CONDICIONES ESPECIALES
 - Leishmaniasis en los niños
 - Leishmaniasis y embarazo
 - Leishmaniasis y sida

CAPÍTULO 8. PATOLOGÍA

- LEISHMANIASIS CUTÁNEA
- LEISHMANIASIS DIFUSA
- LEISHMANIASIS LINFANGÍTICA Y ADENOPATÍA LEISHMANIÁSICA
- LEISHMANIASIS MUCOSA
- LEISHMANIASIS CUTÁNEA Y SIDA
- LEISHMANIASIS VISCERAL

CAPÍTULO 9. DIAGNÓSTICO

- MÉTODOS PARASITOLÓGICOS
 - Frotis directo
 - Biopsia de piel, de mucosas o de vísceras
 - Cultivo
 - Inoculación en la almohadilla plantar o en la nariz del hámster
 - Técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (pcr)
- MÉTODOS INMUNOLÓGICOS
 - Leishmanina o reacción de montenegro



169

171

172

172

 176

177

177

178

179

181

182

182

185

186

188

195

201

207

209

215

218

228

233

233

233

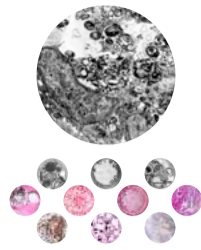
233

235

- Título de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta
- Detección de anticuerpos en tiras de papel
- ELISA
- Test de aglutinación directa

CAPÍTULO 10. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- LEISHMANIASIS CUTÁNEA
 - Úlceras traumáticas
 - Úlceras por picaduras de insectos
 - Pioderma gangrenoso
 - Úlceras por anemia de células falciformes
 - Sarcoidosis cutánea
 - Úlceras por el virus del herpes simple
 - Úlceras bacterianas piógenas
 - Lesiones por micobacterias no tuberculosas
 - Tuberculosis cutánea
 - Lepra
 - Esporotricosis
 - Cromomicosis
 - Paracoccidioidomicosis
 - Lobomicosis
 - Histoplasmosis
 - Tumores malignos
- LEISHMANIASIS MUCOSA
 - Perforación banal del tabique nasal
 - Aspiración crónica de cocaína
 - Granulomatosis de Wegener
 - Rinosporidiosis



239 |

241 |

243

243 |

 246

248 |

248 |

251

252

253

254 |

256

257 |

261 |

261

 266

269

273

276

280

284

288

299

- Escleroma (rinoescleroma)
- Rinoentomoftromicosis
- LEISHMANIASIS VISCERAL
- Adenopatía leishmaniásica

CAPÍTULO 11. TRATAMIENTO

- ANTIMONIALES PENTAVALENTES
 - Antimoniato de meglumina
- ISETIONATO DE PENTAMIDINA
- MILTEFOSINA
- DEOXICOLATO DE ANFOTERICINA B
 - Formulaciones lipídicas de anfotericina b
- OTROS TRATAMIENTOS
 - Termoterapia
 - Inmunoterapia de Convit
- SEGUIMIENTO

CAPÍTULO 12. PREVENCIÓN

- VACUNAS
- ESTUDIO DE FOCO

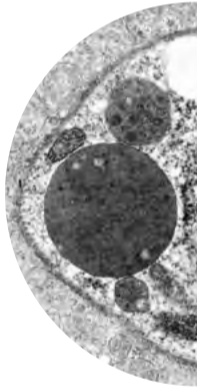
APÉNDICE 1. EXAMEN DIRECTO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE AMASTIGOTES DE LEISHMANIA SPP.

APÉNDICE 2. CULTIVO DE LEISHMANIAS PP.

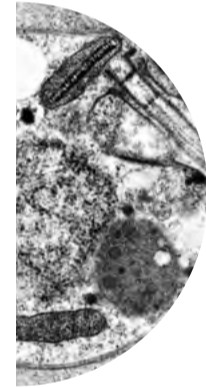
APÉNDICE 3. PRUEBA DE INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA PARA LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IGG ANTI-LEISHMANIA SPP.

APÉNDICE 4. REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR) EN LEISHMANIASIS MUCOCUTÁNEA Y VISCERAL. MÉTODO DIAGNÓSTICO MEDIANTE LA AMPLIFICACIÓN DEL GEN MINIEXÓN

APÉNDICE 5. DEPARTAMENTOS Y MUNICIPIOS EN DONDE SE HAN CONFIRMADO CASOS DE LEISHMANIASIS VISCERAL



CAPÍTULO 1
GENERALIDADES





Las leishmaniasis son enfermedades crónicas de distribución mundial, producidas por más de 20 especies de protozoarios del género *Leishmania*. Ningún otro parásito tiene tal diversidad de especies que afecten al hombre, lo que se traduce en complejas y variadas manifestaciones etiopatogénicas, ecoepidemiológicas y clínicas, a las que se une la enorme variedad genética de las múltiples poblaciones afectadas.

Anualmente se registran, aproximadamente, 2'000.000 de casos nuevos en 98 países, de los cuales, cerca de 12.000 ocurren en Colombia, la tercera parte en miembros de las fuerzas armadas.

Pueden afectar la piel (leishmaniasis cutánea), las mucosas de las vías respiratorias superiores, especialmente las de la cavidad nasal y oral, y la de los labios (leishmaniasis mucosa) y las vísceras (leishmaniasis visceral). Ocasionalmente, se puede presentar compromiso de la conjuntiva o de la mucosa genital.

Los parásitos son transmitidos al hombre por la picadura de hembras hematófagas de insectos flebotominos del género *Lutzomyia* en el Nuevo Mundo o *Phlebotomus* en el Viejo Mundo, que los adquieren de reservorios peridomésticos o salvajes. Los vectores alojan en su intestino o en su probóscide las formas elongadas y extracelulares del protozoario, llamadas promastigotes, que son las que transmiten al picar al reservorio o al humano.

En el huésped humano, el parásito adopta la forma de amastigote, que se localiza preferentemente en los macrófagos de la piel, las mucosas o las vísceras, convirtiéndose en parásito intracelular obligatorio, inmóvil y, según la especie productora de la enfermedad, origina las diversas formas clínicas de la leishmaniasis.

Son enfermedades que desfiguran e incapacitan y algunas pueden ser letales. Causan de 20.000 a 40.000 muertes al año, principalmente por la forma visceral, y son la segunda causa de muerte parasitaria en el mundo después del paludismo.



La mayoría de las leishmaniasis son zoonosis: hay un reservorio animal desde el cual el insecto obtiene los parásitos que posteriormente transmite al hombre. Algunas son antroponosis; la principal es el kala-azar o leishmaniasis visceral de la India, en la cual la transmisión es de hombre a mosquito a hombre. También son antroponosis las leishmaniasis cutáneas producidas por *Leishmania tropica* en algunos países de Asia.

Otro ejemplo de antroponosis ocurre en drogadictos que comparten agujas y jeringas, utensilios que pueden portar el parásito que los infecta; esta forma de transmisión se ha demostrado en pacientes con leishmaniasis visceral y sida, en España, Portugal, Italia, Francia y otros países europeos de la región del Mediterráneo.

Las leishmaniasis afectan a los más pobres entre los pobres, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Su tratamiento es prolongado, costoso y con fármacos tóxicos. Muchos de los enfermos no pueden adquirirlos por sus propios medios, por esta razón, varios países, entre ellos Colombia, los suministran de forma gratuita.

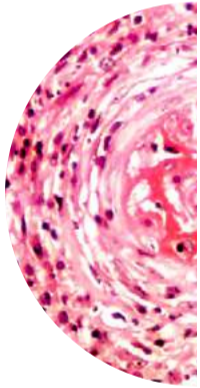
La OMS las ha incluido en el grupo de las enfermedades desatendidas, emergentes e incontroladas, catalogadas así por la falta de interés científico, económico, asistencial, político y de cooperación nacional e internacional para su control.

Pese a todos estos inconvenientes, los expertos de la OMS consideran que las leishmaniasis pueden controlarse hoy con las técnicas de diagnóstico y los tratamientos disponibles. Actualmente existen programas nacionales de control en diversos países, que estipulan las normas para su diagnóstico, prevención y manejo y que han sido editadas como guías de manejo por las entidades oficiales de salud.

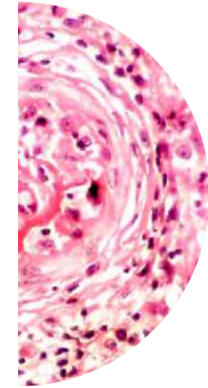


LECTURAS RECOMENDADAS

- Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, *et al.* Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PloS One*. 2012;7:e35671.
- Antinori S, Schifanella L, Corbellino M. Leishmaniasis: New insights from an old and neglected disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:109-18.
- Bañuls AL, Hide M, Prugnone F. *Leishmania* and the leishmaniasis: A parasite genetic update and advances in taxonomy, epidemiology and pathogenicity in humans. *Adv Parasitol*. 2007;64:1-113.
- Den Boer M, Argaw D, Jannin J, Alvar J. Leishmaniasis impact and treatment access. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1471-7.
- Herwaldt B. Leishmaniasis. *Lancet*. 1999;354:1191-9.
- Kevric I, Cappel MA, Keeling JH. New World and Old World *Leishmania* infections: a practical review. *Dermatol Clin*. 2015;33:579-93.
- Kobets T, Grekov I, Lipoldova M. Leishmaniasis: Prevention, parasite detection and treatment. *Cur Med Chem*. 2012;19:1443-74.
- Ministério da Saúde. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana. Segunda edição. Brasília, D.F.: Ministério da Saúde; 2007.
- Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud y Organización Panamericana de la Salud. Guía para la atención clínica integral del paciente con leishmaniasis. Bogotá: Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud y Organización Panamericana de la Salud; 2010.
- Pan American Health Organization. Leishmaniasis: Epidemiological report of the Americas. Report Leishmaniasis N° 1. Washington, D.C.: Pan American Health Organization; 2013.
- Reveiz L, Maia-Elkhoury ANS, Nicholls RS, Sierra GA, Yadon ZE. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: A systematic review update. *PloSOne*. 2013;8:e61843.
- Vélez ID, Robledo SM, editores. Manual de procedimientos para el diagnóstico y control de la leishmaniasis en Centroamérica. Medellín: PECET, Universidad de Antioquia; 2010.
- Weigle K, Saravia NG. Natural history, clinical evolution and the host-parasite interaction in New World cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol*. 1996;14:433-50.
- World Health Organization. Control of leishmaniasis. Technical Report Series 949. Geneva: WHO; 2010.



CAPÍTULO 2
HISTORIA





Se han encontrado varias cerámicas precolombinas de Perú, Ecuador y Colombia con lesiones características de leishmaniasis mucocutánea.

Juliano Moreira (1873-1933), en Brasil, describió en 1896 un tipo de úlceras cutáneas que llamó “botón de Bahía”.

Sir William Boog Leishman (1865-1926), un médico cirujano militar escocés, describió los parásitos en 1903, obtenidos de una biopsia de hígado de un soldado muerto por kala-azar en la India.

Charles Donovan (1863-1951), médico inglés, también en la India y en 1903, observó los parásitos intracelulares en el bazo y el hígado de un niño de 12 años muerto por kala-azar.

Adolpho Lindenberg (1872-1944) y Antonio Carini (1872-1950), en 1909, identificaron las leishmanias en úlceras cutáneas de pacientes brasileños.

Alfonso Splendore (1871-1953), en Brasil, en 1911, describió las formas mucosas.

Gaspar Viana de Oliveira (1885-1914), en 1911, denominó a estos parásitos como una nueva especie: *Leishmania braziliensis*. Un año más tarde, introdujo el tratamiento con sales de antimonio, que con modificaciones se continúa utilizando hoy.

Henrique de Beaurepaire Aragão, en 1922, describió la transmisión por vectores en Brasil.

Oskar Theodor y S. Adler, en 1925, en Palestina, identificaron los parásitos y el vector. Infectaron mosquitos artificialmente y comprobaron que eran capaces de transmitir la enfermedad.

J. Montenegro, médico brasileño, introdujo la intradermorreacción que lleva su nombre, o leishmanina, en 1926.

Luis Migone (1873-1955), en 1913, en Paraguay, describió el primer caso de leishmaniasis visceral en América, en un inmigrante italiano que procedía de Matto Grosso, Brasil.



Augusto Gast Galvis (1906-1983) (FIGURA 2.1), describió el primer caso de leishmaniasis visceral en Colombia, en 1944, en una niña de 3 años de edad, procedente de San Vicente de Chucurí (Santander). Después se demostró que la niña había adquirido la enfermedad en Lebrija (Santander).

Augusto Corredor Arjona (1930-2012) (FIGURA 2.2), fundó el Grupo de Parasitología del Instituto Nacional de Salud en 1963 y lo dirigió hasta 1990 cuando fue nombrado Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia. Durante su jefatura, el Grupo de Parasitología fue pionero en la identificación bioquímica por isoenzimas de las diferentes especies de *Leishmania* spp. que circulan en Colombia y se levantaron los mapas de su distribución geográfica (1983-1990). Logró que el Ministerio de Salud reglamentara la notificación obligatoria de los diferentes tipos de leishmaniasis a partir de 1981.



FIGURA 2.1
Augusto Gast Galvis (1906-1983)

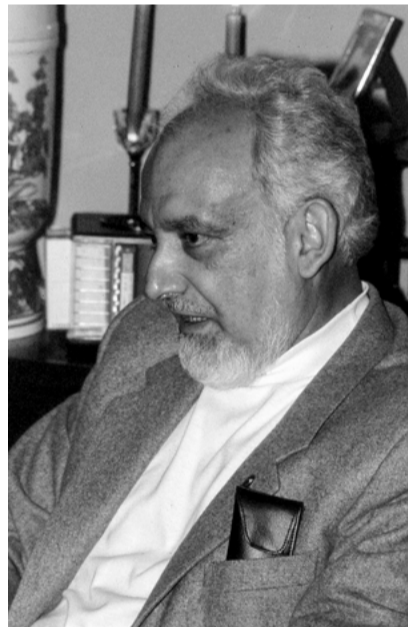
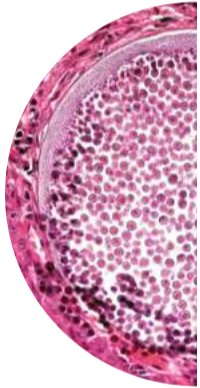


FIGURA 2.2
Augusto Corredor Arjona
(1930-2012)

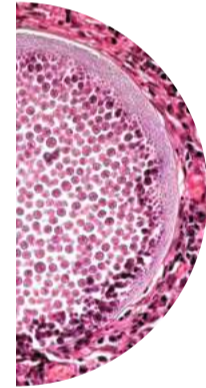


LECTURAS RECOMENDADAS

- Cox FEG. History of human parasitology. Clin Microbiol Rev. 2002;15:595-612.
- Meira AR. Alfonso Splendore: facetas da vida do descobridor do *Toxoplasma*. Sciencia Medica (Porto Alegre). 2010;20:9-12.
- Morales A, Rodríguez G. Comentario epidemiológico sobre el primer caso colombiano de leishmaniasis visceral. Biomédica. 1996;16:21-4.
- Nerlich AG, Bianucci R, Trisciuglio A, Schönian G, Ball M, Giuffra V, *et al.* Visceral leishmaniasis during Italian Renaissance, 1522-1562. Emerg Infect Dis. 2012;18:184-6.
- Rodríguez Bermúdez JC. Contribución al estudio de la leishmaniosis tegumentaria en Colombia (Bubón de Vélez-Marranas-Espundia) (tesis). Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 1929.
- Rodríguez G, Morales A. Augusto Gast Galvis, 1906-1983. Biomédica. 1996;16:19-20.



CAPÍTULO 3
CICLO BIOLÓGICO



CAPÍTULO 3
CICLO BIOLÓGICO



El ciclo biológico del género *Leishmania* incluye el parásito, el vector y el huésped vertebrado. El parásito es extracelular en el vector e intracelular obligado en el huésped vertebrado.

Las características ecoepidemiológicas establecen tres ciclos:

Selvático o primario: la transmisión a las personas es accidental y los reservorios habitan los bosques tropicales húmedos o muy húmedos, y los secos o muy secos; por ejemplo, leishmaniasis cutánea por *Leishmania braziliensis* o *Leishmania guyanensis*.

Peridoméstico, doméstico o secundario: el reservorio es un animal doméstico y el vector es antropofílico; por ejemplo, leishmaniasis visceral por *Leishmania chagasi*.

Antropofílico o terciario: el hombre es el reservorio, no existe un reservorio animal y el vector es antropofílico; por ejemplo, leishmaniasis visceral por *Leishmania donovani*.



PARÁSITO

El ciclo de la enfermedad se inicia cuando la hembra del flebótomo, que es hematófaga, pica a un vertebrado infectado y en la sangre que obtuvo había amastigotes de *Leishmania spp.* (FIGURA 3.1). Estos se transforman en promastigotes, que se vuelven extracelulares en el intestino del vector, lo cual ocurre en las siguientes 24 a 48 horas.

Los promastigotes se multiplican por división binaria longitudinal en el tubo digestivo del mosquito, donde se lleva a cabo la metacicloogénesis. Durante este proceso se modifican las cubiertas que los envuelven, lo que los capacita para sobrevivir en el insecto y para infectar y permanecer en el huésped vertebrado en el que serán inoculados (FIGURA 3.1). La metacicloogénesis permite que los promastigotes se desprendan del epitelio intestinal

del vector y que migren a su probóscide, desde donde son inoculados al nuevo huésped cuando la hembra pica a otra persona o reservorio. La metacicloogénesis también ocurre en los promastigotes en cultivo. Dicho proceso involucra la activación de genes y la síntesis de numerosas proteínas, cuya función es desconocida. Es notable la síntesis de lipofosfolípidos y glucoproteína 63, componentes de la cubierta parasitaria que intervienen en la habilidad del parásito para penetrar en los macrófagos y sobrevivir en ellos (VÉASE CAPÍTULO 6. PATOGÉNESIS). En la metacicloogénesis también hay un cambio morfológico del promastigote, que se torna menos elongado y tiene un flagelo más largo.

El ciclo en el vector dura de 4 a 25 días. En cada picadura, el vector inoculara 10 a 1.000 promastigotes metacíclicos.

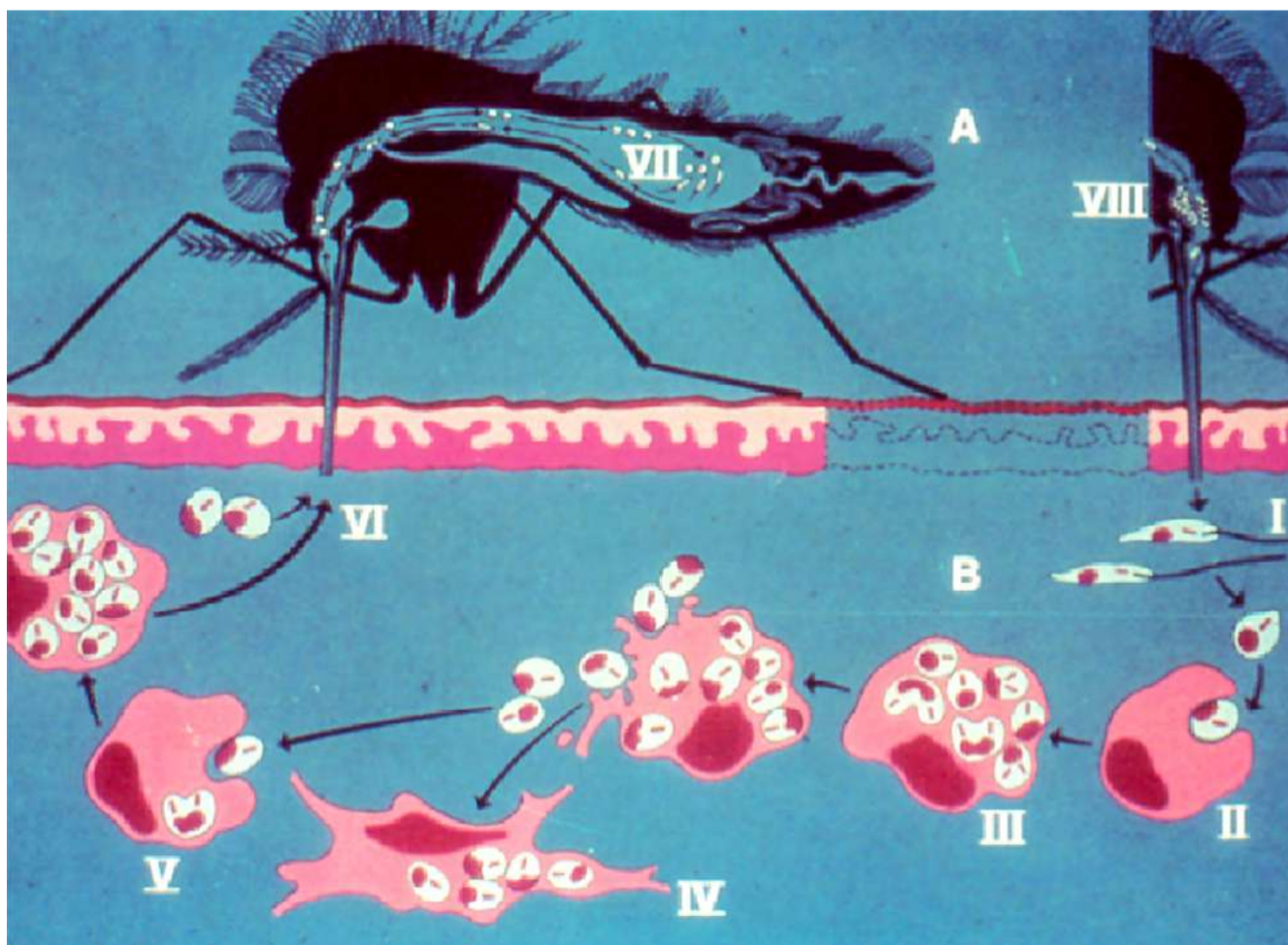
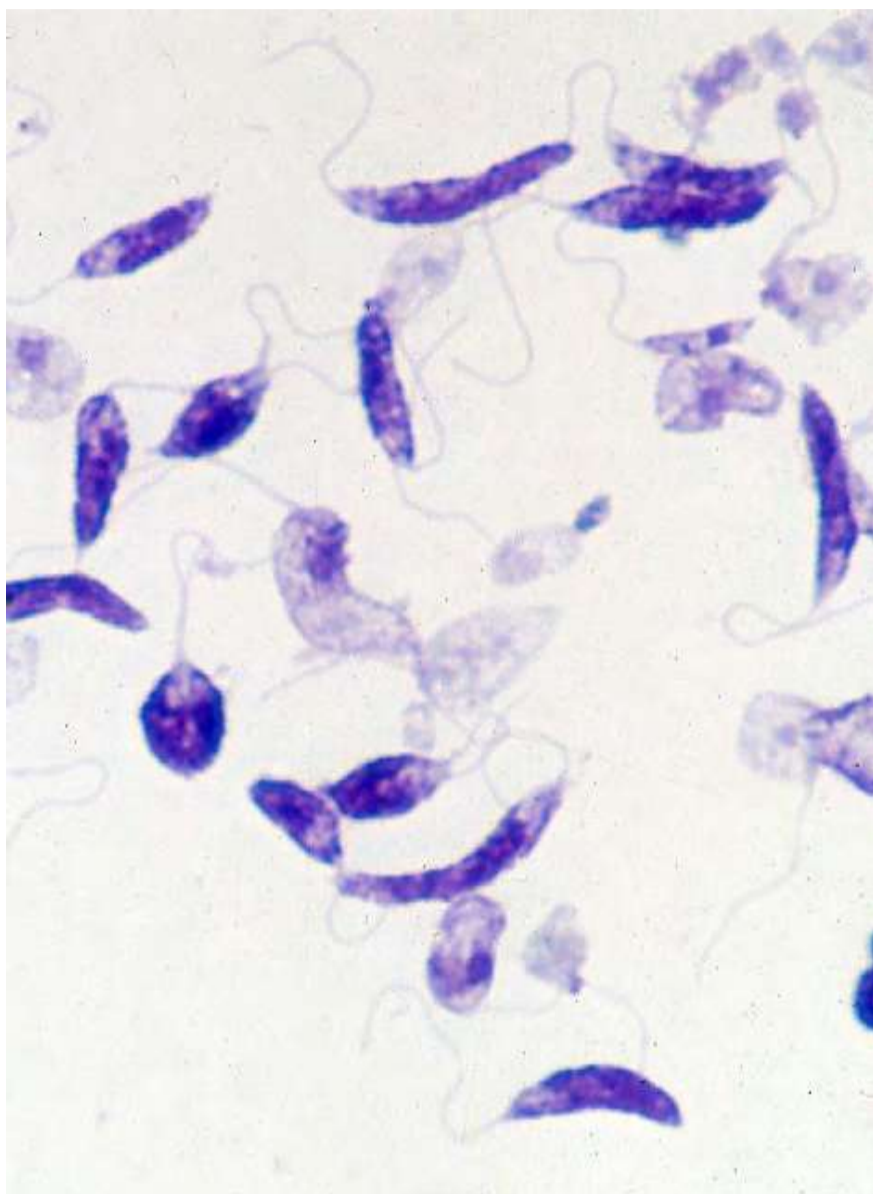


FIGURA 3.1
Ciclo biológico (reproducido por cortesía de la OMS/OPS).



Los promastigotes son elongados, miden 15 x 3 μm ; tienen un flagelo largo, que se origina en un cinetoplasto de localización anterior (FIGURA 3.2). El cinetoplasto es una mitocondria elongada; en su inicio está cercana a un centriolo del cual se origina el flagelo, corto y diminuto (FIGURA 3.2). Esta mitocondria, o cinetoplasto, contiene ADN nativo, puro, que sirve para tipificar las diferentes especies de *Leishmania*. Es decir, el género *Leishmania* tiene dos genomas: el de su núcleo y el del cinetoplasto. Los flagelos, tanto en los promastigotes como en los amastigotes, constan de nueve pares de túbulos periféricos y dos centrales (patrón 9 + 2) (FIGURA 3.2 C Y D).



FIGURA 3.2 C
Electromicrografía de un promastigote metacíclico. N: núcleo. C: citoplasma granular con abundantes ribosomas, lisosomas y estructuras mitocondriales. Flecha: cinetoplasto. F: hendidura flagelar de donde sale el flagelo. L: lisosoma.

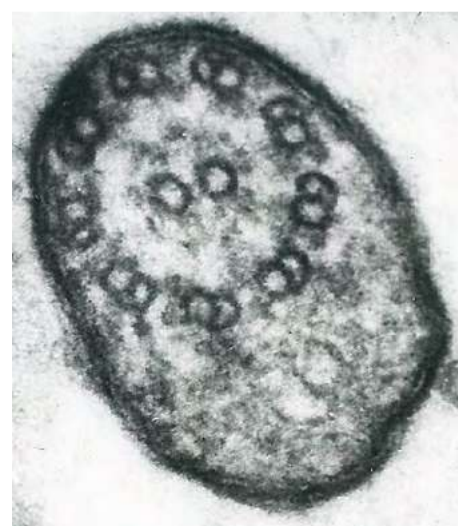


FIGURA 3.2 D
Corte transversal del flagelo con túbulos dispuestos en el patrón 9 + 2.

FIGURAS 3.2 A Y B
Promastigotes metacíclicos en cultivo, elongados, con largos flagelos. El núcleo y el cinetoplasto son bien aparentes. La flecha indica un parásito en división (cortesía de Martha Ayala, Instituto Nacional de Salud, Bogotá).



Los amastigotes son redondeados u ovoides, intracelulares obligados, de 2 a 3 μm de diámetro. Su núcleo y su cinetoplasto se pueden reconocer claramente con las coloraciones de Giemsa, Wright, Field o hematoxilina y eosina, y por microscopía electrónica (FIGURA 3.3). Se encuentran estrechamente adosados a la membrana del fagosoma y poseen abundantes microtúbulos submembranosos que constituyen su citoesqueleto (FIGURA 3.3 F). El citoplasma del amastigote tiene abundantes ribosomas y resaltan en él estructuras lisosómicas voluminosas y densas, que son los megasomas, útiles para la degradación proteica que requiere el parásito como fuente de energía.

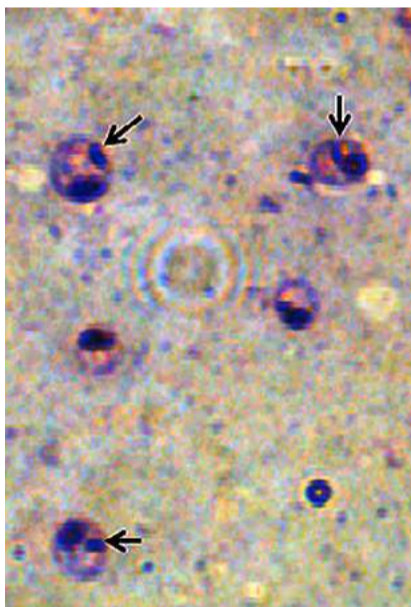


FIGURA 3.3 A
Amastigotes obtenidos de una lesión cutánea. El parásito presenta núcleo hiper cromático periférico, un punto basófilo que es el cinetoplasto (flechas) y escaso citoplasma vacuolado. Giemsa, 100X.

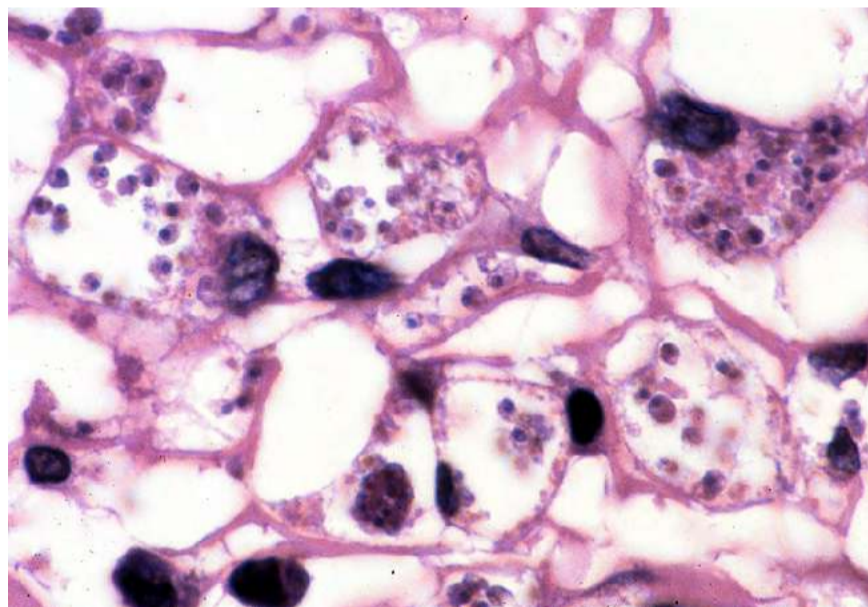


FIGURA 3.3 B
Leishmaniasis cutánea. Macrófagos de citoplasma vacuolado y núcleo periférico con abundantes amastigotes adosados a la membrana del fagolisosoma, que es la zona clara del citoplasma. El cinetoplasto no es fácil de identificar. Hematoxilina y eosina, 100X.

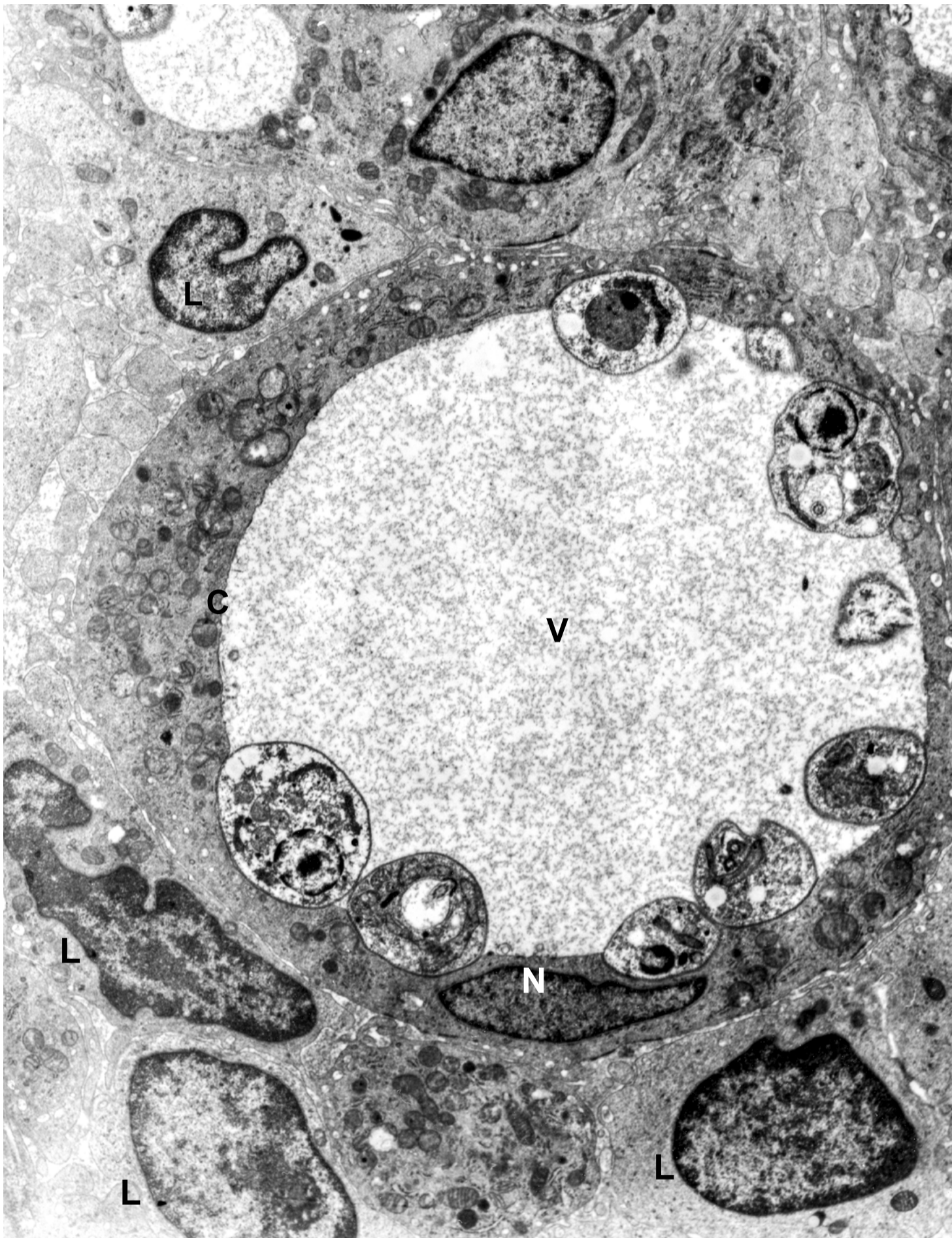


FIGURA 3.3 C

Electromicrografía de un macrófago con 9 amastigotes fagocitados, que se ven estrechamente adosados al fagolisosoma. N: núcleo del macrófago. C: citoplasma del macrófago, adelgazado y comprimido por el fagosoma con los amastigotes. Células linfoides (L) rodean el macrófago. V: vacuola citoplasmática (fagolisosoma). (Reproducida con autorización de Biomédica).

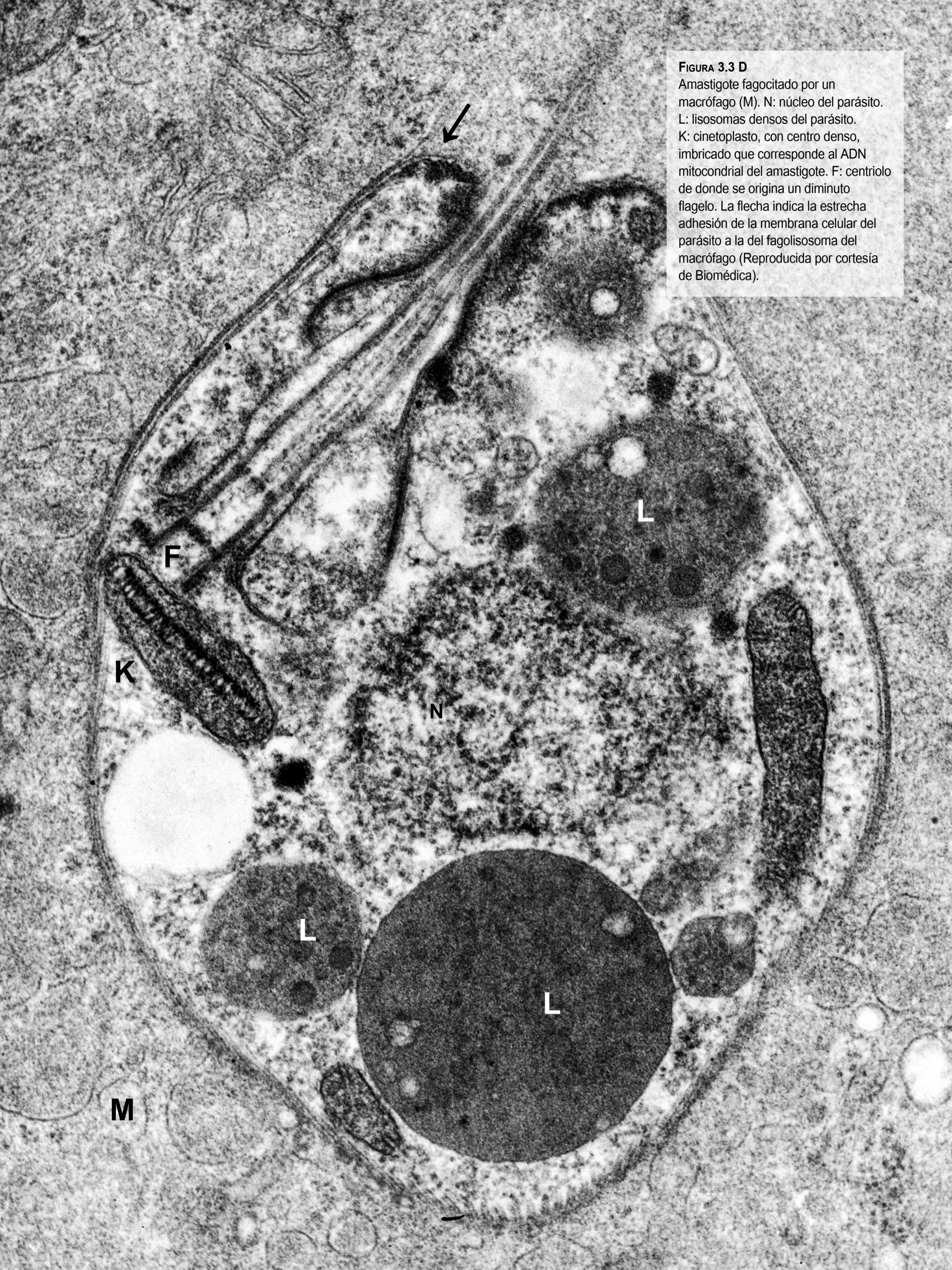


FIGURA 3.3 D
Amastigote fagocitado por un macrófago (M). N: núcleo del parásito. L: lisosomas densos del parásito. K: cinetoplasto, con centro denso, imbricado que corresponde al ADN mitocondrial del amastigote. F: centriolo de donde se origina un diminuto flagelo. La flecha indica la estrecha adhesión de la membrana celular del parásito a la del fagolisosoma del macrófago (Reproducida por cortesía de Biomédica).

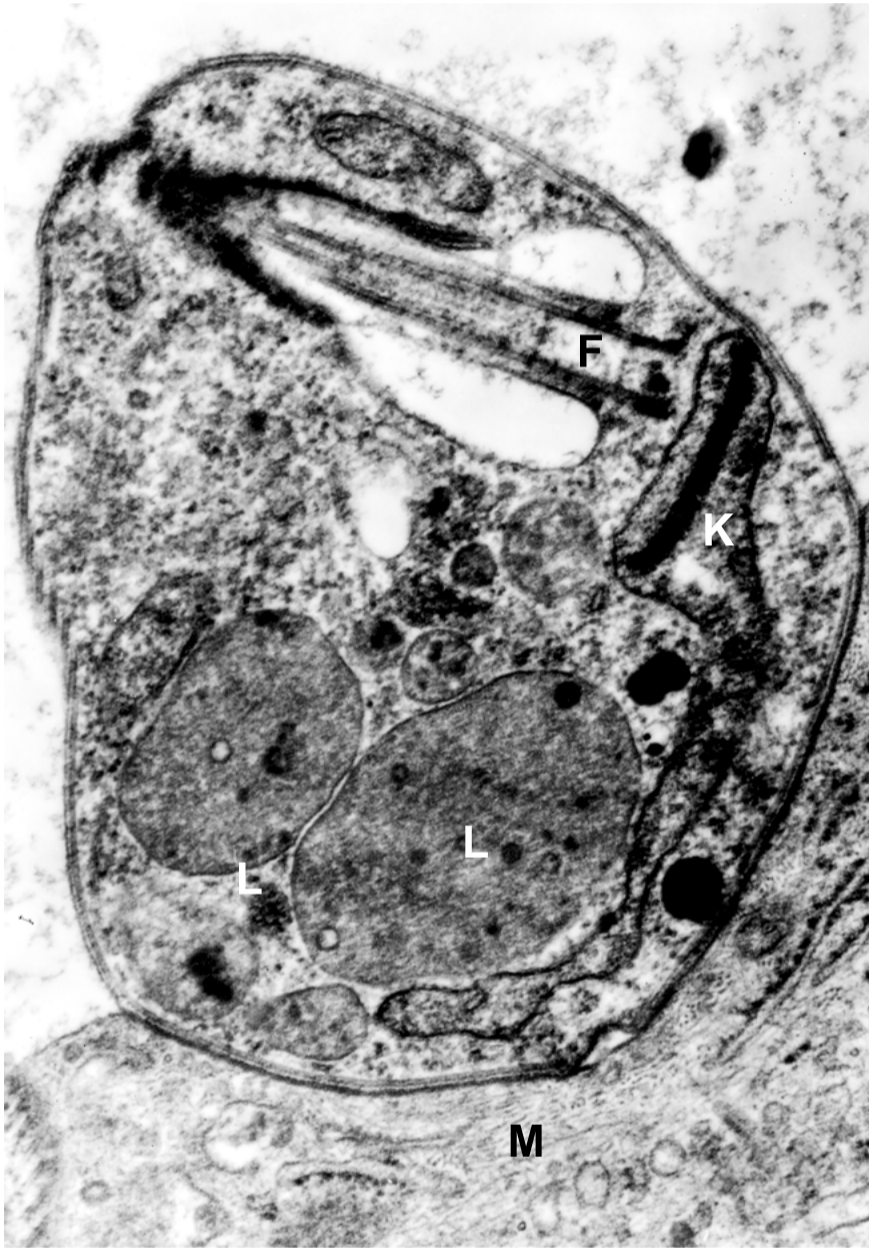


FIGURA 3.3 E

Amastigote unido a la membrana celular del fagosoma. M: citoplasma del macrófago. F: flagelo dentro de la hendidura flagelar. K: cinetoplasto con área densa de ADN. Nótese la extensión mitocondrial a lo largo del parásito. L: lisosomas del amastigote.

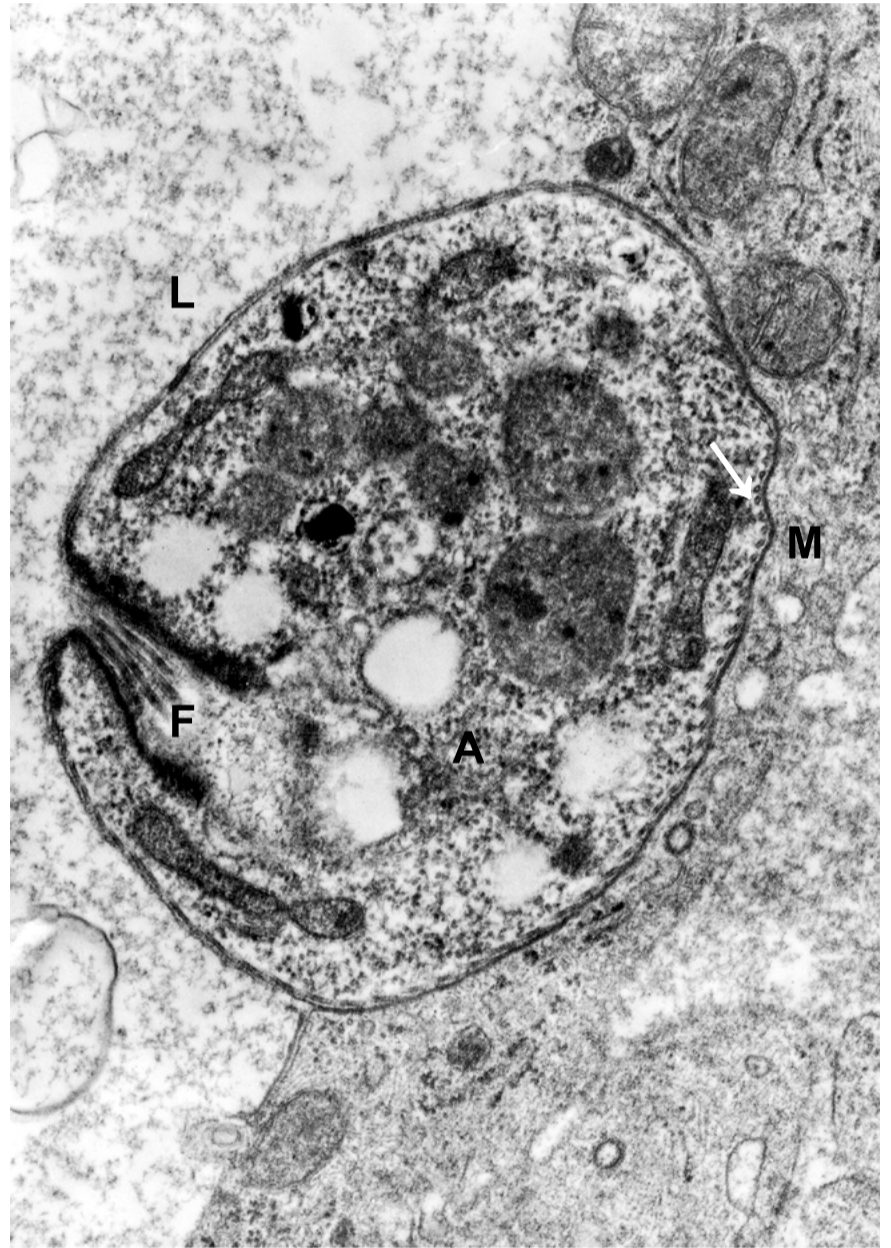


FIGURA 3.3 F

Amastigote estrechamente unido a la membrana del fagosoma. L: interior vacuolado del fagosoma. M: citoplasma del macrófago. A: citoplasma del amastigote con numerosos cuerpos densos, vacuolas y ribosomas. F: microtúbulos del flagelo. La flecha indica los microtúbulos del amastigote por dentro de su membrana celular. El núcleo del parásito no está representado en el corte.



VECTORES

Los vectores del parásito lo adquieren de reservorios salvajes y peridomésticos. En el Nuevo Mundo son insectos flebotominos del orden Diptera, familia Psychodidae, subfamilia Phlebotominae y género *Lutzomya* (FIGURA 3.4). En el Viejo Mundo son del género *Phlebotomus*. Los flebotominos incluyen alrededor de 400 especies, de las cuales, 50 son vectores del parásito (CUADRO 3.1).

FIGURAS 3.4
Lutzomya spp., vector de la leishmaniasis



FIGURA 3.4 A
Es un mosquito diminuto de 3 mm de longitud.



FIGURA 3.4 B
Lutzomya spp. alimentándose en el laboratorio de la pata de un hámster



FIGURA 3.4 C
La picadura de *Lutzomya* spp. origina inflamación y púrpura locales.



FIGURA 3.4 D
Máculas y pápulas eritematosas de aparición reciente en los sitios de picaduras de *Lutzomya* spp.

CAPÍTULO 3
CICLO BIOLÓGICO



ESPECIE DE <i>LUTZOMYIA</i>	ESPECIE DE <i>LEISHMANIA</i>	FORMA CLÍNICA
<i>Lu. longipalpis</i>	<i>L. infantum (chagasi)</i> , <i>L. amazonensis</i>	Visceral, cutánea y cutánea difusa
<i>Lu. evansi</i>	<i>L. infantum (chagasi)</i>	Visceral y cutánea
<i>Lu. (helcocyrtomyia) hartmanni</i>	<i>L. colombiensis</i>	Cutánea
<i>Lu. (verruucarum) spinicrassa</i>	<i>L. braziliensis</i>	Cutánea y mucosa
<i>Lu. trapidoi</i>	<i>L. panamensis</i>	Cutánea y mucosa
<i>Lu. umbratilis</i>	<i>L. guyanensis</i>	Cutánea y mucosa
<i>Lu. gomezi</i>	<i>L. panamensis</i> , <i>L. braziliensis</i>	Cutánea y mucosa
<i>Lu. (verruucarum) ovallesi</i>	<i>L. braziliensis</i>	Cutánea y mucosa
<i>Lu. panamensis</i>	<i>L. braziliensis</i> , <i>L. panamensis</i>	Cutánea y mucosa
<i>Lu. (verruucarum) longiflocosa</i>	<i>L. braziliensis</i>	Cutánea y mucosa
<i>Lu. (verruucarum) youngi</i>	<i>L. braziliensis</i>	Cutánea y mucosa
<i>Lu. scorzai</i>	<i>L. panamensis</i> , <i>L. braziliensis</i>	Cutánea y mucosa
<i>Lu. lichyi</i>	<i>L. braziliensis</i>	Cutánea y mucosa

Cuadro 3.1
Vectores de *Leishmania* spp. en Colombia

Los flebotominos viven en hábitats selváticos, rurales, peridomésticos e intradomiciliarios, pero con el paso del tiempo se han vuelto cada vez más suburbanos o urbanos. Las condiciones antes mencionadas determinan la transmisión de la enfermedad. Su distribución va desde el nivel del mar hasta los 3.300 m de altura, aproximadamente; la mayoría no vive por encima de los 800 msnm, aunque en los Andes peruanos pueden habitar las montañas andinas. Sin embargo, el ciclo de transmisión generalmente no se mantiene en altitudes superiores a los 1.750 msnm.

Vuelan cerca del suelo, a menos de 10 m de altura, donde el viento es más suave. Este comportamiento ha ayudado a diseñar medidas de control para evitar su picadura, por ejemplo, la recomendación de dormir en el segundo piso. Los flebotominos tienden a picar en horas vespertinas o nocturnas.



Algunos vectores, como *Lutzomyia longipalpis* y *Lu. argentipes*, transmiten cualquier especie de *Leishmania*. Un vector eficiente de *Leishmania* spp. debe picar al huésped primario y al intermediario en el ciclo doméstico, debe permitir multiplicación amplia del promastigote en su intestino y debe ser antropofílico.

Las hembras pican cada cuatro a cinco días para chupar la sangre necesaria para producir y madurar sus huevos. Los cúmulos de promastigotes en el intestino anterior del vector pueden interferir con su ingestión de sangre y hacer que piquen con mayor frecuencia.

Los promastigotes son inoculados con la saliva del vector que contiene numerosas proteínas para inhibir la coagulación y producir vasodilatación; asimismo, facilitan la supervivencia del parásito por varios mecanismos, como la inducción de la fagocitosis por el macrófago. Además, propician una respuesta inmunitaria con las interleucinas 4 y 10, es decir, con linfocitos T ayudadores de tipo 2 (Th2), la cual es inadecuada para controlar gérmenes intracelulares como *Leishmania* spp. (VÉASE CAPÍTULO 6. PATOGÉNESIS). Algunas de estas proteínas salivares son antigénicas y hoy se ensayan como componentes de los antígenos de candidatos para vacunas anti-*Leishmania*.

RESERVORIOS

Los reservorios son mamíferos selváticos, llamados reservorios primarios porque mantienen la infección por largo tiempo, sin sufrir la enfermedad. Alojamos abundantes cantidades de parásitos en la piel y en sus vísceras.

El vector transmite los parásitos a los huéspedes intermediarios que tienden a migrar a áreas suburbanas. A estas áreas también migran los vectores donde son atraídos por animales peridomésticos o domésticos, como perros, gatos, aves, bóvidos y équidos. Los vectores tienen así un amplio rango de animales para alimentarse, entre ellos, el hombre.



Los animales domésticos pueden sufrir la enfermedad y constituirse en nuevos reservorios, algunos muy importantes, como el perro, que aloja diferentes especies de parásitos (FIGURA 3.5 A Y B). Algunos son huéspedes incidentales, como los équidos y los bóvidos (FIGURA 3.6), sin mayor trascendencia como reservorios. En general, las vacas y los cerdos no sufren las leishmaniasis y, al desviar hacia ellos la picadura de los insectos, disminuyen la posibilidad de infección para el humano.

FIGURAS 3.5
Leishmaniasis visceral en el perro



FIGURA 3.5 A
Animal flaco, con uñas largas y áreas de alopecia



FIGURA 3.6
Algunos animales domésticos, como este toro, sufren la enfermedad cutánea (cortesía de Pilar Zambrano y Martha Ayala, Instituto Nacional de Salud, Bogotá).



FIGURA 3.5 B
Cola de perro con alopecia y escoriaciones



FIGURA 3.7
El fara (*Didelphis marsupialis*) es reservorio peridoméstico de *L. infantum*, *L. braziliensis*, *L. panamensis* y *L. guyanensis*.



El perro y el gato son reservorios domésticos de *L. infantum*, cuyo reservorio salvaje es el zorro. Si bien el perro puede sufrir leishmaniasis visceral, 50 % de ellos son portadores asintomáticos del parásito que lo transmiten al vector y este a los niños, los principales afectados por este tipo de leishmaniasis.

Se ha comprobado que *Choleopus hoffmani* (perezoso didáctilo) es reservorio de *Leishmania panamensis* en Colombia, Brasil, Costa Rica y Panamá.

Didelphis marsupialis (fara, zarigüeya, chucha) es muy importante por su migración peridoméstica, puesto que es reservorio de *Leishmania infantum*, *L. braziliensis*, *L. guyanensis* y *L. amazonensis* (FIGURA 3.7).

También se ha informado que *Tamandua tetradactyla* (oso hormiguero) es reservorio de *Leishmania guyanensis* en Brasil.

Diferentes tipos de roedores que viven en cuevas frecuentadas por el vector, son reservorios de *Leishmania mexicana*.

En Colombia se han reportado los siguientes reservorios de *Leishmania* spp. en hábitats selváticos: *Choleopus hoffmani* (perezoso de dos dedos), *Bradypus griseus* (perezoso de tres dedos), posiblemente roedores del género *Proechimys* sp. (ratas espinosas) y cánidos del género *Procyon* sp. (mapache o zorra manglera).

En los focos domésticos y peridomésticos, se han reportado como reservorios a: *Melanomys caliginosus* (ratón silvestre), *Microryzomys minutus* (ratón enano), *Rattus rattus* (rata), *Sylvilagus braziliensis* (conejo de páramo), *Didelphis marsupialis* (fara, zarigüeya, chucha, runcho), *Micoureus demerarae* (comadreja cenicienta, marmosa) y *Cannis familiaris* (perro).

Cada vez hay más evidencia de que el hombre puede ser reservorio de *Leishmania* spp. El perro, el fara o zarigüeya y algunos roedores lo son para el parásito de la leishmaniasis visceral.



LECTURAS RECOMENDADAS

- Alexander B, Lozano C, Barker DC, McCann SH, Adler GH. Detection of *Leishmania (Viannia) braziliensis* complex in wild mammals from Colombian coffee plantations by PCR and DNA hybridization. *Acta Trop*. 1998;69:41-50.
- Bates PA, Depaquit J, Galati EA, Kamhawi S, Maroli M, McDowell MA, Warburg A. Recent advances in phlebotomine sand fly research related to leishmaniasis control. *Parasit Vectors*. 2015;8:131 .
- Bejarano E, Sierra D, Vélez ID. New findings on the geographic distribution of the *Lu. verrucarum* group (Diptera: Psychodidae) in Colombia. *Biomédica*. 2003;3:341-50.
- Corredor A, Gallego JF, Tesh RB, Peláez D, Díaz A, Montilla M, *et al.* *Didelphis marsupialis*, an apparent wild reservoir of *Leishmania donovani* chagasi in Colombia, South America. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*. 1989;83:195.
- Cortés LA, Fernández JJ. Especies de *Lutzomyia* en un foco urbano de leishmaniasis visceral y cutánea en El Carmen de Bolívar, Bolívar, Colombia. *Biomédica*. 2008;28:433-40.
- de Souza AI, Barros EM, Ishikawa E, Ilha IM, Marin GR, Nunes VL. Feline leishmaniasis due to *Leishmania (Leishmania) amazonensis* in Mato Grosso do Sul State, Brazil. *Vet Parasitol*. 2005;128:41-5.
- Fernández J, Charry TA, Bello FJ, Escovar JE, Lozano CA, Ayala MS, *et al.* Prevalencia de la leishmaniasis visceral canina en municipios del Huila-Colombia. *Rev Salud Publ*. 2002; 4:278-85.
- González C, Cabrera O, Munstermann LE, Ferro C. Distribución de los vectores de *Leishmania infantum* (Kinetoplastida: Tripanomatidae) en Colombia. *Biomédica*. 2006;26(Supl.1): 64-72.
- 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.
- Lainson R, Shaw JJ. The role of animals in the epidemiology of South American leishmaniasis. En: Lumsden WHR, Evans DA, editors. *Biology of the kineplastida*. London: Academic Press; 1979. p. 1-98.
- Lainson R, Shaw JJ, Ward RD, Ready PD, Naiff RD. Leishmaniasis in Brazil: XII. Isolation of *Leishmania* from armadillos (*Dasypus novemcinctus*), and observations of the epidemiology of cutaneous leishmaniasis in north Pará State. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*. 1979;873:239-42.
- Milleron RS, Mutebi JP, Valle S, Montoya A, Yin H, Soong L, *et al.* Antigenic diversity in maxadilan, a salivary protein from the sand fly vector of American visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;70:286-93.
- Muskus CE, Villa MM. Metaciclologénesis: un proceso fundamental en la biología de *Leishmania*. *Biomédica*. 2002;22:167-77.
- Ready PD. Biology of phlebotomine sand flies as vectors of disease agents. *Annu Rev Entomol*. 2013; 58:227-50.
- Roa DM, Sarmiento L, Rodríguez G. Amiloidosis en *Didelphis marsupialis* infectados experimentalmente con *Leishmania chagasi*. *Biomédica*. 2002;22:237-40.
- Saliba EK, Oumeish OY. Reservoir hosts of cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol*. 1999;17:275-7.
- Santamaría E, Ponce N, Zipa Y, Ferro C. Presencia en el peridomicilio de vectores infectados con *Leishmania (Viannia) panamensis* en dos focos endémicos en el occidente de Boyacá, piedemonte del valle del Magdalena medio, Colombia. *Biomédica*. 2006;26:82-94.



LECTURAS RECOMENDADAS

- Travi BL, Osorio Y, Becerral MT, Adler GH. Dynamics of *Leishmania chagasi* infection in small mammals of the undisturbed and degraded tropical dry forests of northern Colombia. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 1998;92:275-8.
- Travi BL, Jaramillo C, Montoya J, Segura Y, Zea A, Goncalves A, et al. *Didelphis marsupialis*, an important reservoir of *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi* and *Leishmania (Leishmania) chagasi* in Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 1994;50:557-65.
- Travi BL, Vélez ID, Brutus L, Segura Y, Jaramillo C, Montoya J. *Lutzomya evansi*, an alternate vector of *Leishmania chagasi* in a Colombian focus of visceral leishmaniasis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 1990;84:676-7.
- Travi BL. Ethical and epidemiological dilemmas in the treatment of dogs for visceral leishmaniasis in Latin America. *Biomédica.* 2014;34:7-12.
- Travi BL. Leishmaniasis visceral canina. *Revista MVZ Córdoba.* 2000;5:29-32.
- Ueda-Nakamura T, Attias M, Souza W. Comparative analysis of megasomes in members of the *Leishmania mexicana* complex. *Res Microbiol.* 2007;158:456-62.



CAPÍTULO 4
AGENTES ETIOLÓGICOS



CAPÍTULO 4
AGENTES ETIOLÓGICOS



Se conocen, al menos, 30 especies del género *Leishmania*, 20 de las cuales producen lesiones en el hombre. Pertenecen al filo Protozoo, familia Tripanosomatidae, orden Kinetoplastida (Mastigophora o Flagelata), género *Leishmania*, y a diferentes complejos y especies (CUADRO 4.1).

GÉNERO	SUBGÉNERO	COMPLEJOS	ESPECIES
<i>Leishmania</i>	<i>Leishmania</i>	<i>L. donovani</i>	* <i>L. infantum</i> (<i>chagasi</i>) <i>L. donovani</i>
		<i>L. tropica</i>	<i>L. killicki</i> <i>L. tropica</i>
		<i>L. major</i>	<i>L. major</i>
		<i>L. aethiopica</i>	<i>L. aethiopica</i>
		<i>L. mexicana</i>	* <i>L. amazonensis</i> <i>L. garnhami</i> * <i>L. mexicana</i> <i>L. pifanol</i> <i>L. venezuelensis</i>
	<i>Viannia</i>	<i>L. braziliensis</i>	* <i>L. braziliensis</i>
		<i>L. guayanensis</i>	* <i>L. guyanensis</i> * <i>L. panamensis</i>

Cuadro 4.1.
Taxonomía de *Leishmania* spp.

(*) Especies que circulan en Colombia

La razón por la cual se controvierte la existencia de varias especies es porque no hay conceptos estrictos para definir las *leishmanias* es importante puesto que hay enfermedades específicas producidas por ciertas especies, porque su sensibilidad a los medicamentos es diferente o porque pueden crear focos epidemiológicos inesperados.



FIGURAS 4.1 A Y B

Hámsteres inoculados con *L. amazonensis* en el hocico y las almohadillas plantares. Nódulos prominentes ricos en amastigotes a los dos meses de inoculados.

Las especies se clasifican mediante diversas características tales como:

- presencia en el Viejo Mundo o en el Nuevo Mundo;
- comportamiento en animales de experimentación, como el hámster (*Mesocricetus auratus*) (FIGURAS 4.1 A, B Y C);
- desarrollo en el intestino del vector y el sitio donde lo hace;
- cultivo *in vitro*;
- anticuerpos monoclonales e isoenzimas;
- secuencia del ADN del cinetoplasto;
- tropismo por los macrófagos de la piel, las mucosas o las vísceras.



FIGURA 4.1 C

Placa costrosa pequeña del hocico de un hámster inoculado con *Leishmania braziliensis* más de ocho meses atrás. Las vísceras no se vieron afectadas.

Por la secuenciación de la proteína de choque térmico hsp70 (70 kilodalton heat shock protein), muy conservada, tan solo se han diferenciado ocho especies.



FIGURA 4.1 D
La enfermedad se disemina a las vísceras. El bazo afectado se compara con el tamaño de un bazo normal, abajo

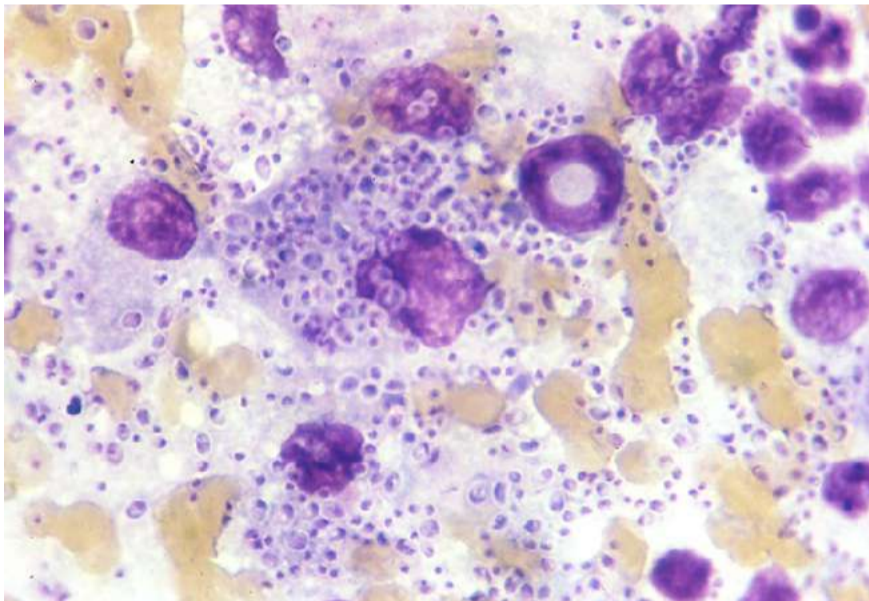


FIGURA 4.1 E
Se aprecia un enorme número de amastigotes en el bazo afectado, Giemsa, 100X.

Las diferentes especies de *Leishmania* son capaces de infectar roedores, cánidos, desdentados, marsupiales, prociónidos, ungulados y primates (FIGURAS 3.5 A 3.7 Y 4.1), lo que nos indica que son especies con gran capacidad de adaptación.

Es común la presencia de varias especies del parásito en la misma zona geográfica, lo cual les permite subsistir, propagarse ampliamente e infectar a las personas que penetren en el hábitat de los reservorios.

En América, los subgéneros *Leishmania* y *Viannia* se establecieron con base en la localización del parásito durante su desarrollo en el intestino del vector: el primero lo hace en la porción suprapilórica del intestino del vector (suprapilaria) y, el segundo, en la porción media y posterior del intestino (peripilaria).

Hasta el momento se ha logrado descifrar el genoma de *Leishmania major*, *L. infantum* y *L. braziliensis*. Se ha encontrado que poseen 34 o 35 cromosomas y que el ADN del cinetoplasto, o mitocondrial, tiene 107 pares de bases, que representan del 10 al 20 % del ADN del parásito. Estos hallazgos tienen gran importancia para el control de la enfermedad, especialmente para el posible desarrollo de vacunas.



LECTURAS RECOMENDADAS

- Akilov OE, Khachemoune A, Hasan T. Clinical manifestations and classification of Old World cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*. 2007;46:132-42.
- Antinori S, Schifanella L, Corbellino M. Leishmaniasis: new insights from an old and neglected disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:109-18.
- Bañuls AL, Hide M, Prugnone F. Leishmania and the leishmaniasis: a parasite genetic update and advances in taxonomy, epidemiology and pathogenicity in humans. *Adv Parasitol*. 2007;64:1-113.
- Cruz-Barrera ML, Ovalle-Bracho C, Ortegón-Vergara V, Pérez-Franco JE, Echeverry MC. Improving *Leishmania* species identification in different types of samples from cutaneous lesions. *J Clin Microbiol*. 2015;53:1339-41.
- García-Almagro D. Leishmaniasis cutánea. *Actas Dermosifilogr*. 2005;96:1-24.
- Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud y Organización Panamericana de la Salud. Guía para la atención clínica integral del paciente con leishmaniasis. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2010.
- Pan American Health Organization. Leishmaniasis: epidemiological report of the Americas. Report Leishmaniasis N° 1. Washington, D.C.: Pan American Health Organization; 2013.
- Rodríguez-Barraquer I, Góngora R, Prager M, Pacheco R, Montero LM, Navas A, et al. Etiologic agent of cutaneous leishmaniasis in Tolima, Colombia. *Am J Trop Med Hyg*. 2008;78:276-82.
- Silveira FT, Lainson R, Corbett CEP. Clinical and immunopathological spectrum of American cutaneous leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil- A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;99:239-51.
- van der Auwera G, Dujardin JC. Species typing in dermal leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:265-94.
- Vélez ID, Robledo SM (eds). Manual de procedimientos para el diagnóstico y control de la leishmaniasis en Centro América. Medellín: PECET. Universidad de Antioquia; 2010.
- Weigle K, Saravia NG. Natural history, clinical evolution and the host-parasite interaction in New World cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol*. 1996;14:433-50.
- World Health Organization. Control of Leishmaniasis. Technical Report Series 949. Geneva: World Health Organization; 2010.



CAPÍTULO 5
ΕΠΙΔΕΜΙΟΛΟΓΙΑ





Las leishmaniasis cutánea, mucosa y visceral tienen distribución mundial, con excepción de la Antártida y Australia (FIGURA 5.1). La enfermedad ocurre en 98 países, la mayoría de ellos subdesarrollados. En el mundo, la prevalencia es de 12 millones de casos y la incidencia anual es de 1,3 a 2 millones de casos.

Las leishmaniasis son endémicas en África, Asia y América Latina. En América ocurren en 21 países, desde Estados Unidos a la Argentina, son zoonóticas y varias especies se presentan en las mismas zonas. Se registran 67.000 casos anuales. Como el subregistro es de 2 a 40 veces lo informado, el número estimado es de 187.000 a 307.000 casos de leishmaniasis cutánea, y de 4.500 a 6.800 casos de la visceral. El 98 % de los casos de leishmaniasis visceral, se presentan en Brasil, Paraguay, Colombia, Argentina y Venezuela. En Chile, Uruguay y en la mayoría de la islas del Caribe, no se presentan casos de leishmaniasis.

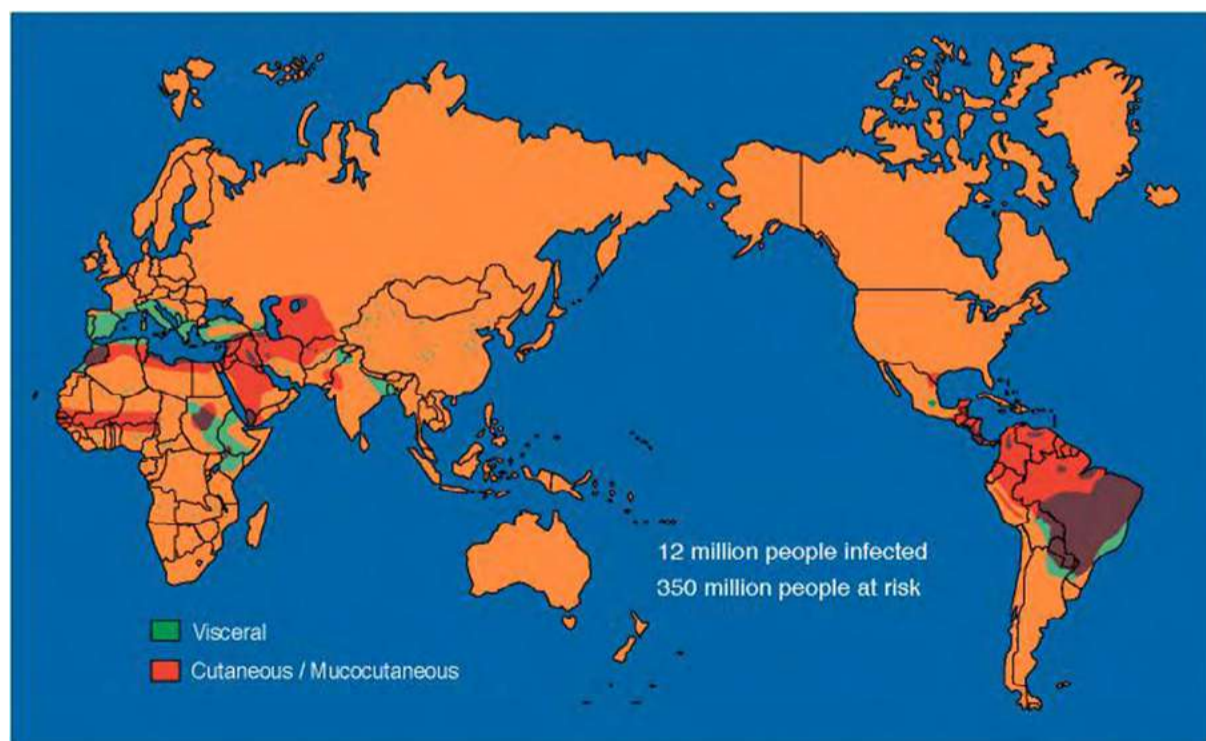


FIGURA 5.1
Distribución mundial de las leishmaniasis (reproducida por cortesía de OMS/OPS)



Son enfermedades selváticas, rurales, suburbanas y urbanas (FIGURAS 5.2 A 5.7), cuyo periodo de incubación varía entre 10 días y meses o años. La enfermedad selvática se presenta en colonizadores, desmontadores, madereros, constructores de carreteras, caucheros, exploradores de petróleo, turistas, y hoy, en nuestro país, en miembros de las fuerzas armadas y de policía que combaten a los guerrilleros y cultivadores de drogas ilícitas.

La leishmaniasis cutánea también ocurre en agricultores, campesinos, caficultores y escolares, que trabajan y viven en áreas rurales y suburbanas en las que hay reservorios y vectores.

En algunos municipios colombianos se ha demostrado la urbanización del mosquito transmisor de la leishmaniasis, con presentación de casos urbanos, cutáneos y viscerales.



FIGURAS 5.2 A Y B
Municipios colombianos con leishmaniasis suburbana



FIGURAS 5.3 A Y B
Bosques secundarios en los que se ha demostrado la presencia de *Lutzomyia trapidoi*.



FIGURA 5.4
La tala de bosques es un factor de riesgo para adquirir leishmaniasis.

Como en la epidemiología un criterio esencial es el comportamiento humano, las leishmaniasis hoy tienden a convertirse en peridomésticas, domésticas y urbanas, debido a migraciones, desplazamientos, colonizaciones, tala de bosques y cambio climático, que alteran los hábitos del vector y de los reservorios. Las personas construyen sus viviendas cerca a los bosques, y establecen cultivos y criaderos de animales, que atraen vectores y reservorios.

Los desplazamientos o migraciones crean comunidades suburbanas que reúnen estos criterios mencionados y forman focos de transmisión peridomiciliaria e intradomiciliaria de las leishmaniasis. Tienen más riesgo de adquirir la enfermedad si provienen de áreas en donde nunca han estado expuestos a la enfermedad. En estos ambientes no hay diferencia de presentación de la enfermedad entre sexos y grupos de edad. Si existen bosques a una distancia entre 100 y 1.000 m de la vivienda, aumenta el riesgo de adquirir leishmaniasis.

En las zonas rurales, la mayoría de las casas tienen piso de tierra, paredes y techos rudimentarios con huecos, y no cuentan con servicio de alcantarillado ni de recolección de basuras; todos estos factores atraen roedores y vectores del parásito, que así encuentra un nuevo y fértil hábitat, donde no se conoce la enfermedad y no hay servicios de salud. Se reúnen así los criterios de pobreza que facilitan el desarrollo de las leishmaniasis.

La leishmaniasis cutánea en América es producida por, al menos, seis especies del parásito (CUADRO 4.1).

Las leishmaniasis forman parte de las numerosas enfermedades olvidadas o desatendidas del Tercer Mundo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), que ocurren por la pobreza y por el abandono social y de los programas de salud pública. La OMS las considera como enfermedades emergentes y sin control. Entre las enfermedades tropicales, las leishmaniasis son las segundas en mortalidad y las cuartas en morbilidad. Cada año mueren 20.000 a 40.000 personas en el mundo por leishmaniasis, principalmente la visceral.



En Afganistán, Argelia, Irán, Arabia, Siria, Brasil, Colombia, Perú y Bolivia, ocurren 90 % de los casos de leishmaniasis cutánea. La forma visceral predomina en India, Bangladesh, Sudán, Nepal, Etiopía y Brasil, países que aportan el 90 % de los 600.000 casos anuales.

Leishmania donovani afecta a pacientes de cualquier edad, mientras que *L. infantum (chagasi)* afecta niños en más del 90 % de los casos.

En Colombia, la leishmaniasis cutánea ocurre en todo el territorio nacional, con excepción del departamento del Atlántico y de las islas de San Andrés y Providencia. Es más común en Antioquia, Risaralda, Santander, Meta y Guaviare.

En Colombia se registran anualmente entre 8.000 y 15.000 casos nuevos de leishmaniasis desde finales del siglo pasado. Esta situación ha aumentado en el presente siglo. El CUADRO 5.1 ilustra el registro nacional de casos de la enfermedad, según el informe del Instituto Nacional de Salud.

AÑO	CUTÁNEA	MUCOSA	VISCERAL
2004	10.624	74	96
2005	17.983	60	54
2006	16.152	89	44
2007	13.251	80	54
2008	8.134	89	23
2009	15.312	108	35
2010	14.654	163	26
2011	9.063	165	13
2012	9.595	202	9
2013	9.268	141	13
2014	11.479	157	31

Fuente: Instituto Nacional de Salud, 2015

Cuadro 5.1
Casos de leishmaniasis, según la manifestación clínica, Colombia, 2004-2014



FIGURA 5.5
Hábitat seco, no boscoso y con rocas, de *Lutzomyia longipalpis*. Foco de leishmaniasis visceral en el departamento de La Guajira.



FIGURA 5.6
Barrio Lo Amador en Cartagena, en donde se presentó un caso probable de leishmaniasis visceral en una niña (cortesía de Pilar Zambrano y Martha Ayala, Instituto Nacional de Salud, Bogotá).



FIGURAS 5.7

Zona de leishmaniasis visceral urbana en Neiva



FIGURA 5.7 A

Bosque peridomiciliario y basuras



FIGURA 5.7 B

Reservorio y basuras que favorecen la presencia del vector



FIGURA 5.7 C

Animales que atraen al vector (cortesía de Pilar Zambrano y Martha Ayala, Instituto Nacional de Salud, Bogotá)

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en las Américas se presentan 67.000 casos nuevos anuales de leishmaniasis cutánea y mucosa, 80 % de los cuales ocurren en Brasil (22.000), Colombia (12.000) y Perú (10.000).

La distribución clínica de estos casos varía en cada país. Algunos estudios muestran que en Paraguay la leishmaniasis mucosa representa el 45 % de los casos, en Bolivia, el 16 %, y en Argentina, el 11 %. En general, el 3 % de los casos son de leishmaniasis mucosa. En Panamá y Nicaragua, el 49 % y 55 %, respectivamente, de los casos de la forma cutánea se presentaron en menores de 10 años.

En Colombia, la leishmaniasis cutánea representa el 98 % de los casos, y la mucosa y la visceral, el 1 % o un poco menos. La leishmaniasis cutánea predomina en hombres (75 %) y 9 % de los casos se presentan en niños.

El aumento del número de reportes anuales de leishmaniasis en Colombia, se debe a la inclusión en el Sistema de Vigilancia (Sivigila) de los casos ocurridos en las fuerzas armadas que, por su oficio, se desplazan a las zonas del conflicto armado, rurales y selváticas, endémicas para la enfermedad. Estos casos no se incluían antes en la estadística nacional global. Desde 2004 se tiene el registro de los soldados afectados de leishmaniasis, con cerca de 55.000 casos de leishmaniasis cutánea en estos 10 años. No se tienen datos del número de casos entre los guerrilleros, pero se sabe que ancestralmente la leishmaniasis ha sido frecuente en ellos.

En Colombia, la leishmaniasis visceral tiene una distribución geográfica precisa, determinada por el hábitat del vector, que es de bosque seco tropical, no selvático, con rocas y piedras que sirven de sitios de reproducción al vector (FIGURAS 5.5 A 5.7). Hay dos zonas con amplia frecuencia de casos: la zona Caribe, en los departamentos de Bolívar, Sucre y Córdoba, y la zona del valle medio del río Magdalena, en los departamentos del Huila, Tolima y Cundinamarca.



También, ocurre en algunos municipios de Santander (FIGURAS 5.8 A Y B).

En 2011 se confirmó por inmunología un caso urbano de leishmaniasis visceral en el barrio Lo Amador de Cartagena (FIGURA 5.6). No se han registrado casos de leishmaniasis cutánea posterior a kala-azar en nuestro país.

El sida y la leishmaniasis se favorecen y potencian mutuamente. Tener sida aumenta entre 100 y 2.000 veces el riesgo de adquirir leishmaniasis visceral en la Europa mediterránea. Esta asociación ha producido más de 2.000 casos con lesiones cutáneas y viscerales profusas en Europa y, en menor grado, en Brasil. En Colombia, también se ha demostrado su presencia.

En los países mediterráneos europeos, la leishmaniasis visceral pasó de predominar en los niños, a presentarse en el 75 % de los casos en adultos. Se documentó la transmisión del parásito por agujas que comparten los drogadictos, lo que quiere decir que el vector dejó de ser necesario. La creación de un programa de salud especial de la OMS en el 2001 para controlar esta forma de leishmaniasis visceral, ha disminuido su impacto.

En zonas brasileñas de alta incidencia de leishmaniasis visceral, se ha demostrado la presencia del parásito en la sangre de personas asintomáticas y en quienes reciben donaciones de sangre. Por esta razón, se recomienda la práctica de la detección de anticuerpos anti-*Leishmania* en donantes de sangre.

Las leishmaniasis pueden presentarse como enfermedades oportunistas, no solo en el sida sino en casos de trasplante de médula ósea, de cáncer, de enfermedades autoinmunitarias y de tratamientos con productos biológicos inmunomoduladores.

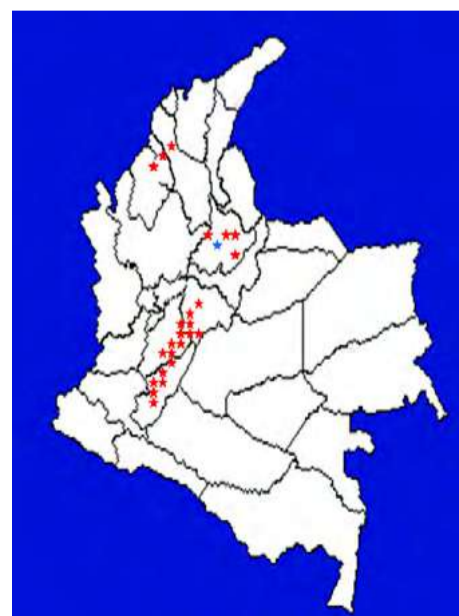
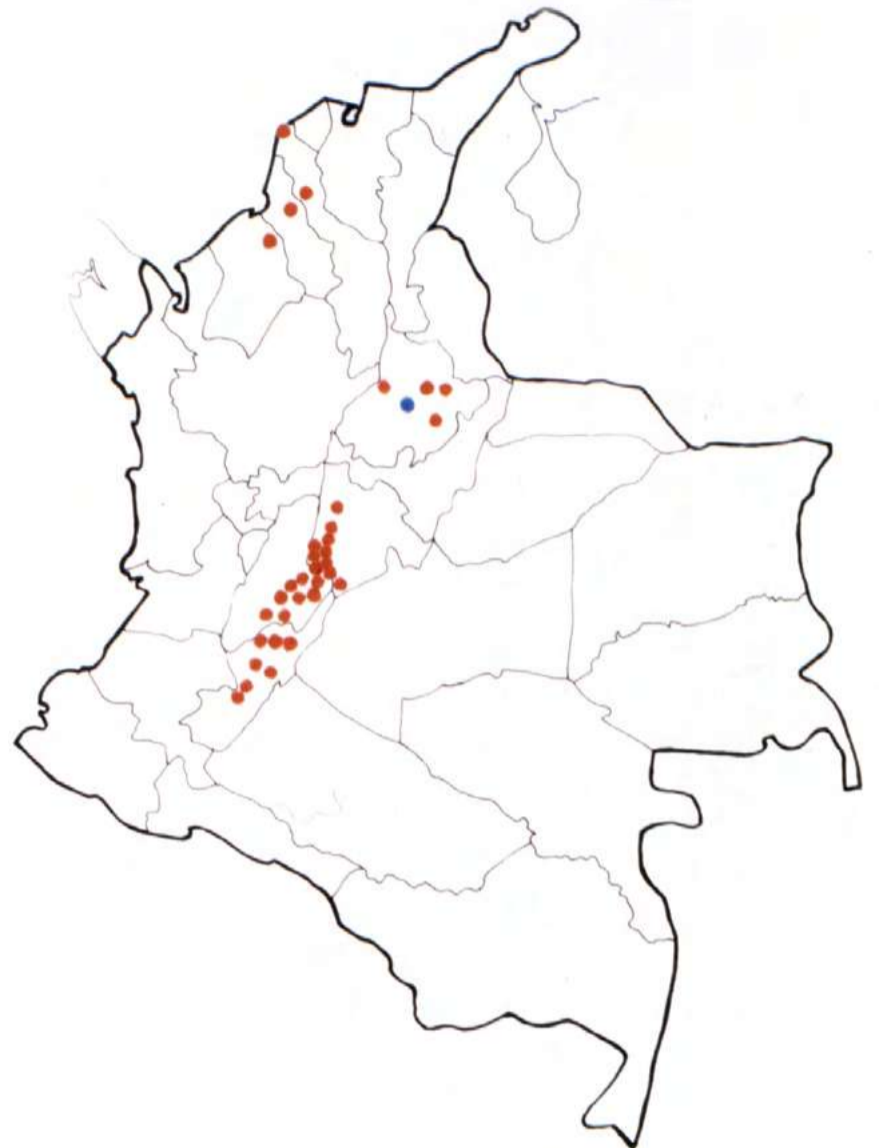


FIGURA 5.8 A
Zonas de distribución en la Costa Atlántica, Santander, Cundinamarca, Tolima y Huila

FIGURA 5.8 B
Departamentos y municipios con casos de leishmaniasis visceral



LEISHMANIASIS EN LOS SOLDADOS COLOMBIANOS

Los soldados de Colombia, en su lucha contra la guerrilla y el narcotráfico, se deben desplazar a zonas rurales y selváticas. Allí se exponen a diferentes enfermedades tropicales, entre las que se destacan el paludismo y la leishmaniasis cutánea.

En los departamentos colombianos en donde se adelanta una ofensiva militar a gran escala (Antioquia, Caquetá, Guaviare y Meta), se ha presentado un incremento significativo de los casos de leishmaniasis cutánea en los soldados. En la FIGURA 5.9 se muestra el número de casos de leishmaniasis cutánea registrado en las Unidades Militares y, en la FIGURA 5.10 A Y B, los departamentos afectados en el 2005 y el 2013.

Con el objeto de brindar atención especializada y rápida a los soldados con leishmaniasis, el Comando del Ejército creó el Centro de Recuperación de Leishmaniasis en Duitama, Boyacá. Cuenta con capacidad para atender 240 pacientes. Tiene apoyo diagnóstico del laboratorio clínico del Establecimiento de Sanidad del Grupo de Caballería General José Miguel Silva Plazas de la misma ciudad.

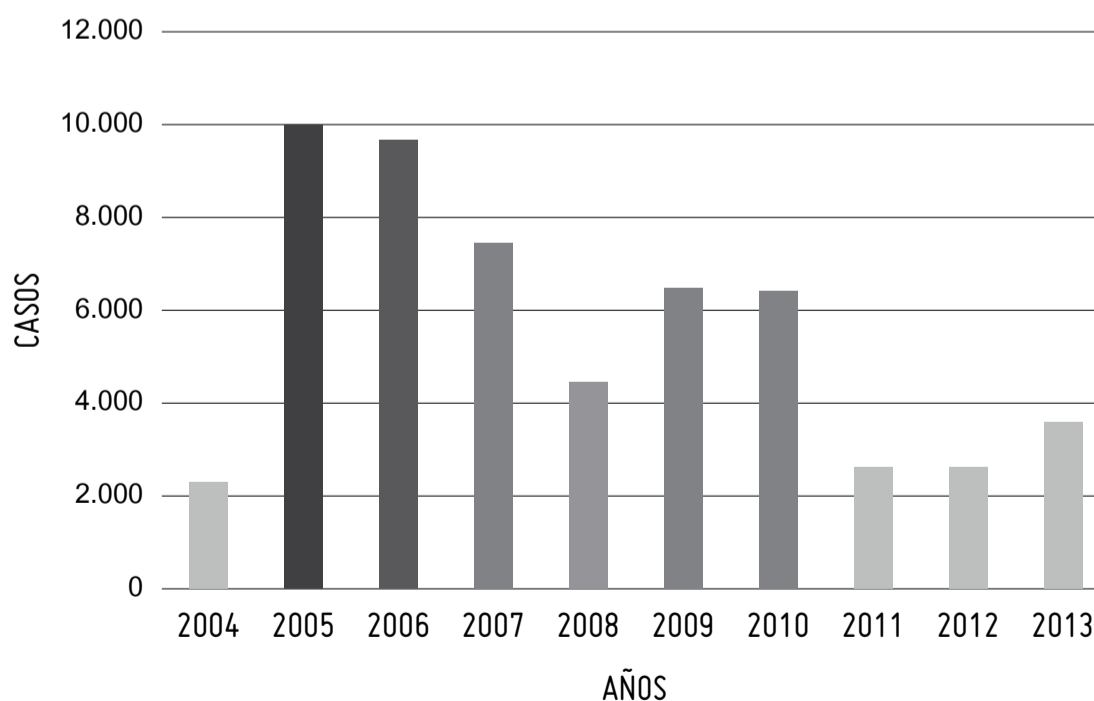


FIGURA 5.9
Casos de leishmaniasis en el ejército de Colombia, 2004-2013



Una dermatóloga, dos médicos generales, dos enfermeras, dos auxiliares de enfermería y dos fisioterapeutas, intervienen en el tratamiento y la recuperación de los pacientes. En este centro se tratan los pacientes con leishmaniasis cutánea y mucosa con antimonio de meglumina (Glucantime®) hasta por dos ciclos. Si no hay mejoría, los pacientes se remiten a centros de mayor complejidad, como el Batallón de Sanidad, donde se tratan con isetionato de pentamidina, o al Hospital Militar Central en Bogotá, donde son tratados con anfotericina B.

Similar a lo que sucede con la población civil, los principales factores de riesgo para la leishmaniasis son:

- la pobreza,
- el descuido en los métodos de prevención, diagnóstico precoz y tratamiento oportuno,
- la migración y la colonización suburbana,
- la deforestación y la colonización de zonas selváticas,
- el desarrollo agrícola y ganadero en áreas de deforestación y colonización,
- la urbanización subnormal de zonas periféricas de pueblos y ciudades,
- los desplazamientos por conflictos armados,
- el desplazamiento de tropas a zonas de conflicto armado y de cultivos ilícitos,
- la ausencia de campañas de fumigación, incluyendo las antipalúdicas, y
- los corrales y animales peridomésticos.

Las medidas preventivas, que han contribuido a la disminución de la enfermedad, incluyen las campañas de educación sobre la entidad, el uso de uniformes impregnados con permetrina y de toldillos, el diagnóstico temprano y el tratamiento estricto y oportuno (VÉASE CAPÍTULO 12. PREVENCIÓN).



FIGURAS 5.10
 Distribución de la leishmaniasis en soldados colombianos

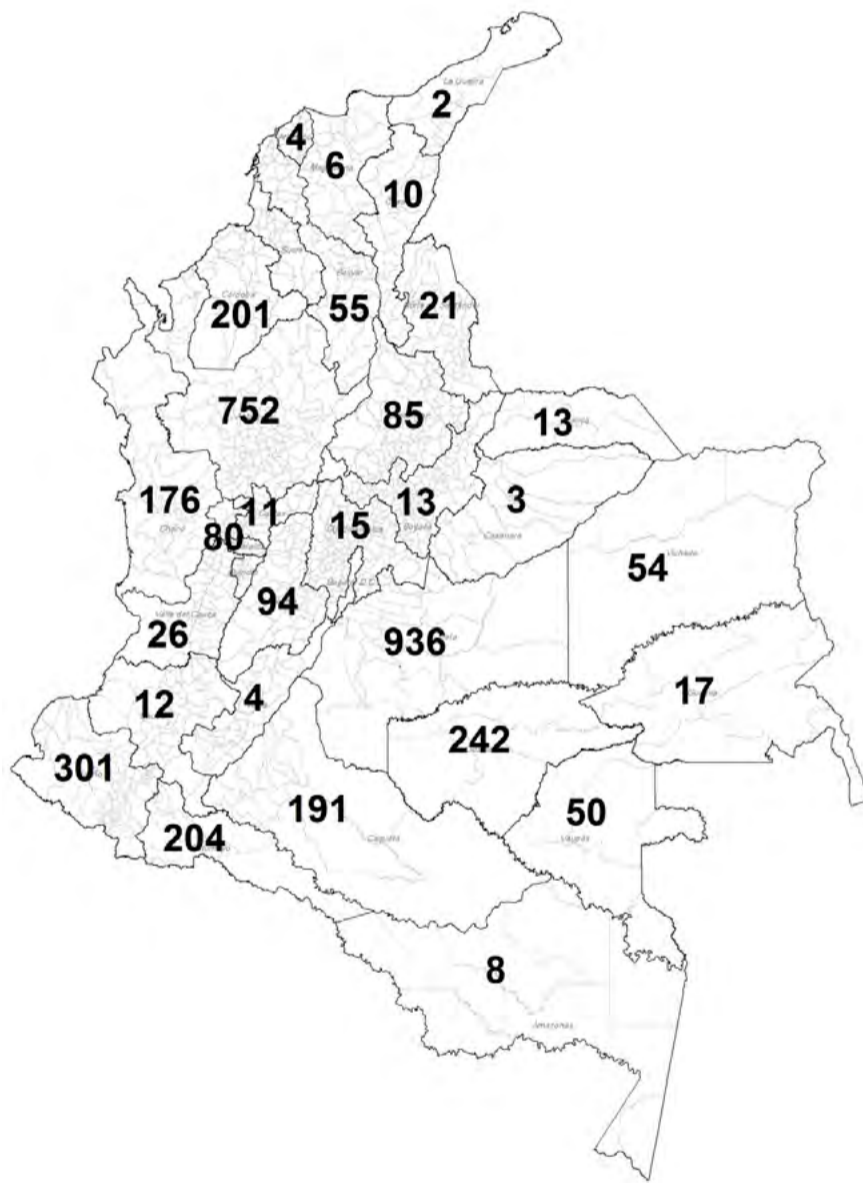


FIGURA 5.10 A
 Casos de leishmaniasis en el 2005 (9.990)

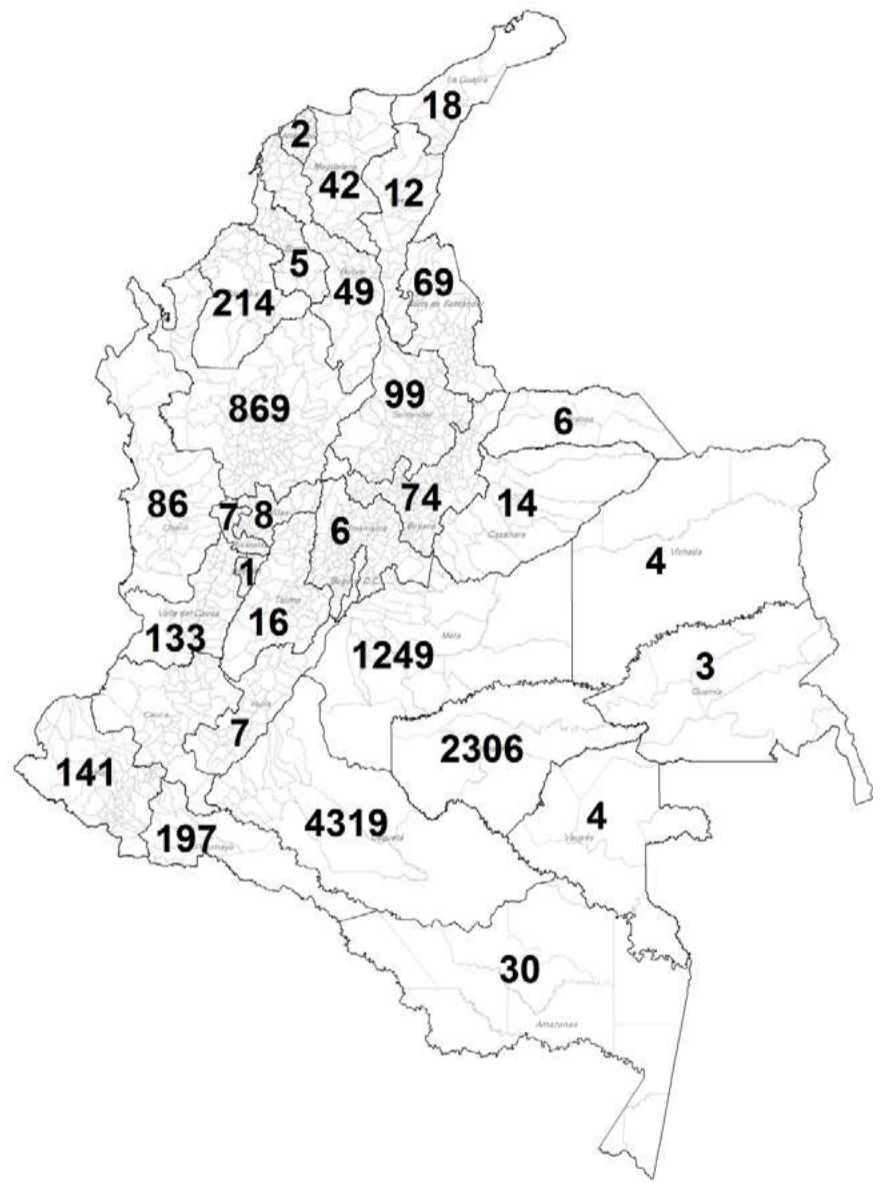


FIGURA 5.10 B
 Casos de leishmaniasis en el 2013 (3.586)



LECTURAS RECOMENDADAS

- Alvar J, Yactayo S, Bern C. Leishmaniasis and poverty. *Trends Parasitol.* 2006;22:552-7.
- Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS ONE.* 2012;7:e36671.
- Antinori S, Schifanella L, Corbellino M. Leishmaniasis: New insights from an old and neglected disease. *Eur Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:109-18.
- Ault SK, Nicholls S. El abordaje integral de las enfermedades tropicales desatendidas en América Latina y el Caribe: un imperativo ético para alcanzar la justicia y la equidad social. *Biomédica.* 2010;30:159-63.
- Bern C, Maguire JH, Alvar J. Complexities of assessing the disease burden attributable to leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2008;2:e3113.
- Corredor A, Gallego JF, Tesh RB, Morales A, De Carrasquilla CF, Young DG, et al. Epidemiology of visceral leishmaniasis in Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 1989;40:480-6.
- Davies CR, Kaye P, Croft SL, Sundar S. Leishmaniasis: New approaches to disease control. *BMJ.* 2003;326:377-82.
- Fakhar M, Motazedian MH, Hatam GR, Asgari Q, Kalantari M, Mohebbali M. Asymptomatic human carriers of *Leishmania infantum*: Possible reservoirs for Mediterranean visceral leishmaniasis in southern Iran. *An Trop Med Parasitol.* 2008;102:577-83.
- Grimaldi G Jr, Tesh R, McMahon-Pratt D. A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the New World. *Am J Trop Med Hyg.* 1989;41:687-725.
- Guerra JAO, Ribeiro JAS, Coelho LI, Barbosa MG, Paes MG. Epidemiología da leishmaniose tegumentar na Comunidade Sao Joao Manaus, Amazonas, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2006;22:2319-27.
- Jeronimo SM, Duqal P, Braz RF, Cheng C, Monteiro GR, Nascimento ET, et al. An emerging peri-urban pattern of infection with *Leishmania chagasi*, the protozoan causing visceral leishmaniasis in Brazil. *Scand J Infect Dis.* 2004;36:443-9.
- Hashiguchi Y, Gómez EA, De Coronel VV, Mimori T, Kawabata M, Furuya M, et al. Andean leishmaniasis in Ecuador caused by infection with *Leishmania mexicana* and *L. major*-like parasites. *Am J Trop Med Hyg.* 1991;44:205-17.
- Herwaldt BL, Arana BA, Navin TR. The natural history of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Invest Dermatol.* 1992;165:518-27.
- Jones TC, Johnson WD, Barreto AC Jr, Lago E, Badaro R, Cerf B, et al. Epidemiology of American cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis braziliensis*. *J Infect Dis.* 1987;156:73-83.
- Klaus SN, Frankenburg S, Ingber A. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol.* 1999;17:257-60.
- Lainson R. The American leishmaniasis: Some observations on their ecology and epidemiology. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 1983;77:569-96.
- Lainson R, Shaw JJ. Epidemiology and ecology of leishmaniasis in Latin-America. *Nature.* 1978;273:595-600.
- Lawn SD, Whetham J, Chiodini PL, Kanagalingam J, Watson J, Beherens RH, et al. New World mucosal and cutaneous leishmaniasis among British travelers. *Q J Med.* 2004;97:781-8.
- Matlashewski G, Arana B, Kroeger A, Battacharya S, Sundar S, Das P, et al. Visceral leishmaniasis: Elimination with existing interventions. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:322-5.



LECTURAS RECOMENDADAS

- Montoya-Lerma J, Palacios R, Osorio L, Jaramillo C, Cadena H. Further evidence of humans as source of *Leishmania (Viannia)* for sandflies. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1998;96:735-6.
- Muñoz G, Davies CR. *Leishmania panamensis* transmission in the domestic environment: The results of a prospective epidemiological survey in Santander, Colombia. Biomédica. 2006;26(Supl.1):131-44.
- Ovalle CE, Porras L, Rey M, Ríos M, Camargo YC. Geographic distribution of *Leishmania* species isolated from patients at the National Institute of Dermatology Federico Lleras Acosta ESE, 1995-2005. Biomédica. 2006;26:145-51.
- Pan American Health Organization. Leishmaniasis: Epidemiological report of the Americas. Report Leishmaniasis N° 1. Washington, D.C.: Pan American Health Organization; 2013.
- Rodríguez-Barraquer I, Góngora R, Prager M, Pacheco R, Montero LM, Navas A, *et al.* Etiologic agent of cutaneous leishmaniasis in Tolima, Colombia. Am J Trop Med Hyg. 2008;78:276-82.
- Rodríguez-Villamizar L, Orozco-Vargas LC, Muñoz-Mantilla G. Impacto del plan de atención básica en la prevención de leishmaniasis cutánea en zonas rurales de Santander, Colombia. Rev Salud Pública (Bogotá). 2006;8(Supl.1):116-28.
- Romero MH, López MC, Sánchez JA. Búsqueda activa de casos de leishmaniasis visceral zoonótica en población infantil indígena y canina colombiana. Rev Salud Pública. 2009;11:944-51.
- Symmers C. Leishmaniasis acquired by contagion. A case of marital infection in Britain. Lancet. 1960;1:127-32.
- Weigle KA, Santrich C, Martínez F, Valderrama L, Saravia N. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Colombia: A longitudinal study of the natural history, prevalence, and incidence of infection and clinical manifestations. J Infect Dis. 1993;68:699-708.
- Yadon ZE, Rodrigues LC, Davies CR, Quigley MA. Indoor and peridomestic transmission of American cutaneous leishmaniasis in Northwestern Argentina: A retrospective case-control study. Am J Trop Med Hyg. 2003;68:519-26.
- Zeegelaar JE, Faber WR. Imported tropical infectious ulcers in travelers. Am J Clin Dermatol. 2008;9:219-32.



CAPÍTULO 6
PATOGENÉISIS





En cada picadura, el vector inocula entre 10 y 1.000 promastigotes metacíclicos (FIGURA 3.1). La supervivencia de estos gérmenes en el nuevo huésped determina la infección y la enfermedad, cuyo control o progresión depende de la relación que se establezca entre ellos. Esta relación involucra la patogenia, que comprende los mecanismos que conducen a la presentación de lesiones clínicas.

La expresión clínica de la leishmaniasis puede ser discreta, única, múltiple, grave, persistente o resistente, lo cual refleja la virulencia del germen. La mayoría de las infecciones por *Leishmania* spp. son asintomáticas, es decir, hay infección sin enfermedad. La respuesta inmunitaria del huésped impide que se presente la enfermedad. La infección asintomática depende de varios factores, como el número de gérmenes inoculados, la calidad de la saliva del vector y los genes del huésped que permiten una eficiente respuesta inmunitaria.

En la patogenia de las leishmaniasis, se debe tener en cuenta que:

1. La expresión de la enfermedad depende de la respuesta inmunitaria del huésped.
2. El vector inocula promastigotes, extracelulares, que se deben transformar en amastigotes, intracelulares obligados, en el huésped vertebrado. Esta transformación es esencial para la supervivencia del germen.
3. La saliva del vector ayuda a la supervivencia del parásito en el nuevo huésped.
4. La célula blanco del parásito es el macrófago, la célula fagocítica humana por excelencia.
5. La larga adaptación evolutiva del parásito lo ha capacitado para desarrollar procesos moleculares complejos para evadir la acción lítica del macrófago, sobrevivir y multiplicarse en este y producir enfermedad.
6. Aunque haya curación espontánea o terapéutica de la infección o de la enfermedad, algunos amastigotes pueden persistir de por vida en el huésped.



La curación implica inmunidad protectora para nuevas infecciones, pero no la eliminación completa de los parásitos.

Para convertirse en amastigote y sobrevivir en el huésped vertebrado, el promastigote introducido por el vector debe evadir la inmunidad natural del huésped, adherirse a receptores del macrófago y ser fagocitado, evadir la acción lítica de los lisosomas del macrófago, y multiplicarse y persistir en el macrófago.

Estos procesos se desarrollan durante el periodo de incubación, que varía entre dos semanas y tres meses en la forma cutánea, y entre dos semanas y dos a tres años, en la forma visceral. Las leishmaniasis pueden presentarse años después de la infección.

EVASIÓN DE LA INMUNIDAD NATURAL

Los promastigotes introducidos en la dermis por el vector son atacados por las defensas naturales del huésped, que comprenden los siguientes aspectos:

- La temperatura de la piel de 33 a 36 °C es diferente a la temperatura ambiente a la que vivían en el intestino del vector.
- El complemento, depositado sobre el glucocálix del parásito, puede activarse por la vía alterna y destruir los promastigotes.
- El lipofosfoglucono (*lipophosphoglycan*, LPG) no permite la unión de los receptores del parásito a la convertasa C5 del complemento, porque esta unión induciría la lisis del amastigote por la activación del complejo de ataque a la membrana celular.
- Otra defensa natural, los polimorfonucleares neutrófilos atraídos al sitio de la picadura del vector, fagocitan algunos parásitos, pero no son adecuados para controlar la infección o para que en ellos sobreviva el protozoario. Los polimorfonucleares neutrófilos sufren necrosis apoptótica, que atrae a los macrófagos al sitio de inoculación e, indirectamente, facilitan la fagocitosis y la supervivencia de los amastigotes en los



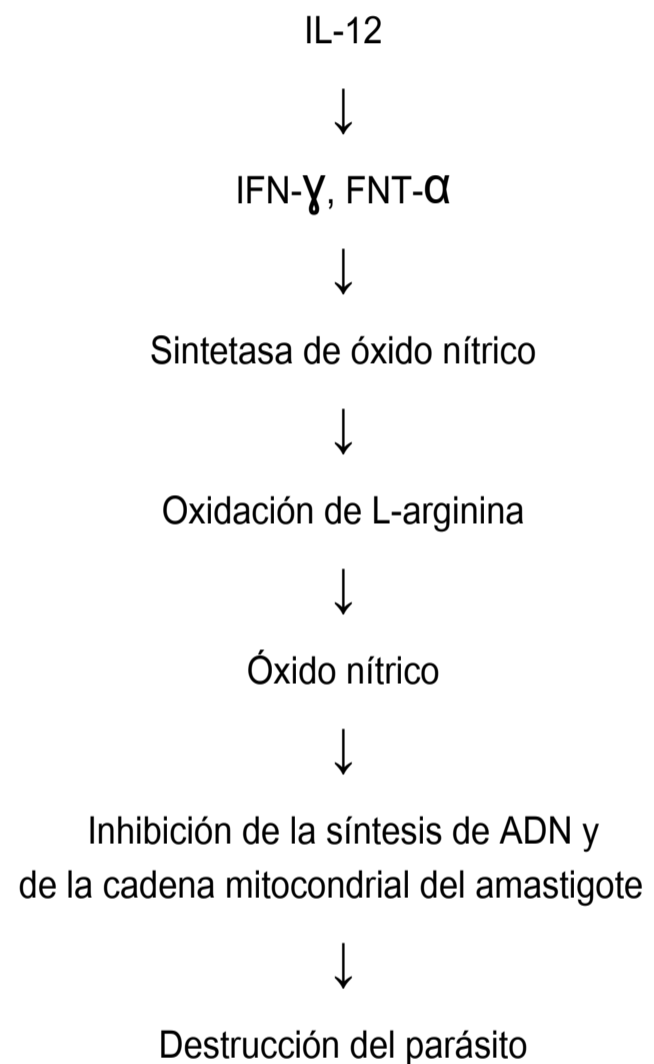
macrófagos. Algunos polimorfonucleares neutrófilos con amastigotes fagocitados, pueden migrar al ganglio linfático y allí se produce una respuesta inmunitaria contra el parásito.

SALIVA DEL VECTOR

La saliva del vector es un potente aliado del parásito. Contiene maxadilán, un péptido vasodilatador que ayuda al parásito a sobrevivir en el huésped vertebrado. La vasodilatación facilita la extravasación de los monocitos que lo fagocitan. La inoculación experimental de promastigotes sin maxadilán requiere un número significativamente mayor de parásitos para producir enfermedad. La saliva del vector contiene también prostaglandinas, hialuronidasas, antiagregantes plaquetarios y adenosinas, vasodilatadores que atraen células al sitio de la picadura (FIGURA 3.1 Y 3.4 C).

Algunos componentes de la saliva del vector propician que el huésped instaure una respuesta inmunitaria con linfocitos T ayudadores de tipo 2 (*T helper lymphocytes*, Th2), inadecuada para destruirlo. La respuesta de los linfocitos Th2 induce en varias células la producción de las interleucinas IL-4 e IL-6, que inhiben la producción de IL-12, interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y óxido nítrico. Estas interleucinas son responsables de la respuesta inmunitaria con linfocitos T ayudadores de tipo 1 (Th1), que es la adecuada para eliminar gérmenes intracelulares como los amastigotes (CUADRO 6.1).

El huésped produce anticuerpos contra las proteínas de la saliva del vector. La picadura de mosquitos vectores de leishmaniasis que no porten el parásito, contribuye a que el huésped sea resistente a desarrollar la enfermedad si es picado por un vector con parásitos. En ensayos de vacunas anti-*Leishmania*, la adición de proteínas de la saliva del vector como coadyuvantes es una estrategia utilizada para producir una mejor respuesta inmunitaria.



Cuadro 6.1
 Respuesta inmunitaria Th1



FAGOCITOSIS: DESTRUCCIÓN O PERSISTENCIA

Los promastigotes deben ser fagocitados por los macrófagos y transformarse en amastigotes, más resistentes a su acción lítica (FIGURA 6.1). La mayoría de las veces los amastigotes son destruidos por los macrófagos, de tal manera que se puede producir infección sin enfermedad (FIGURA 6.2).

La destrucción o supervivencia del parásito dentro del macrófago depende de la respuesta inmunitaria del huésped. La respuesta inmunitaria Th1 lo elimina (CUADRO 6.1). La respuesta inmunitaria Th2 es mediada por IL-4, IL-6, IL-10 y TGF- β , interleucinas que propician la formación de anticuerpos, inefectivos contra gérmenes intracelulares. Además, estas interleucinas inactivan la acción fagocítica lítica del macrófago.

La instauración de una u otra respuesta depende de muchos factores moleculares, complejos y variables de una especie a otra. Los principales son los receptores a los que se adhiera el promastigote para ser fagocitado, porque de esta unión se originan mensajes intracelulares secundarios que activan genes para generar respuestas inmunitarias diferentes, que pueden destruir el germen o permitir su supervivencia en el macrófago.

Las leishmanias poseen numerosas formas de adherirse y penetrar a los macrófagos sin sufrir daño, lo cual las capacita para parasitar muchos huéspedes.

Los receptores de tipo toll (*toll-like receptors*, TLR) no desencadenan la fagocitosis pero sí activan diferentes vías de señalización en el macrófago para producir una respuesta Th1. Tienen la capacidad de reconocer patrones moleculares asociados a patógenos y ocupan un lugar importante en la respuesta inmunitaria innata contra *Leishmania* spp. Los TLR asociados con el reconocimiento del parásito son los TLR2, TLR3, TLR4 y TLR9, que se unen al lipofosfoglucono del protozoario. Los TLR9, dependiendo de la especie, inducen una respuesta Th1 que destruye el parásito y controla la enfermedad (CUADRO 6.1, FIGURA 6.2).

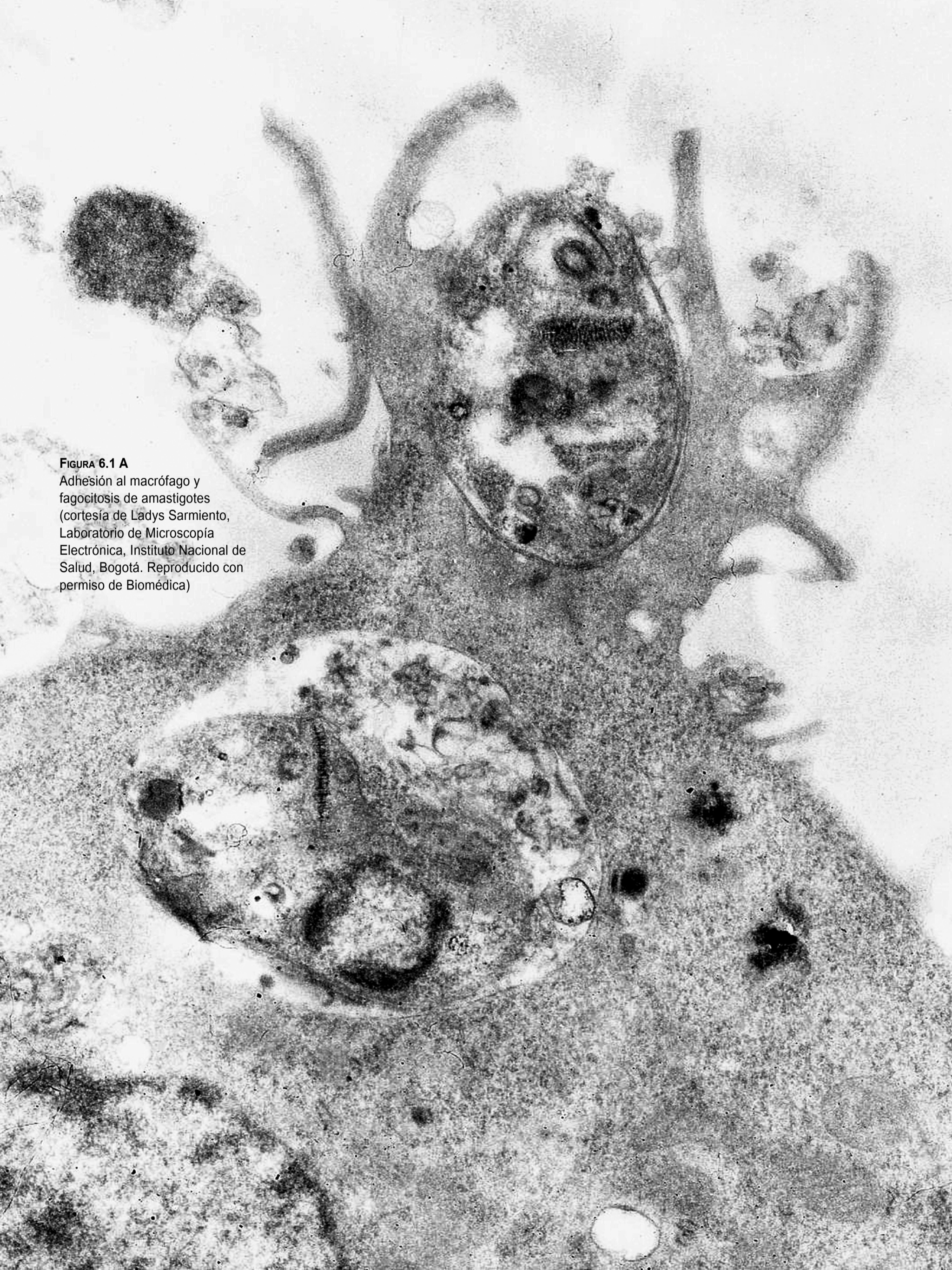


FIGURA 6.1 A

Adhesión al macrófago y fagocitosis de amastigotes (cortesía de Ladys Sarmiento, Laboratorio de Microscopía Electrónica, Instituto Nacional de Salud, Bogotá. Reproducido con permiso de Biomédica)

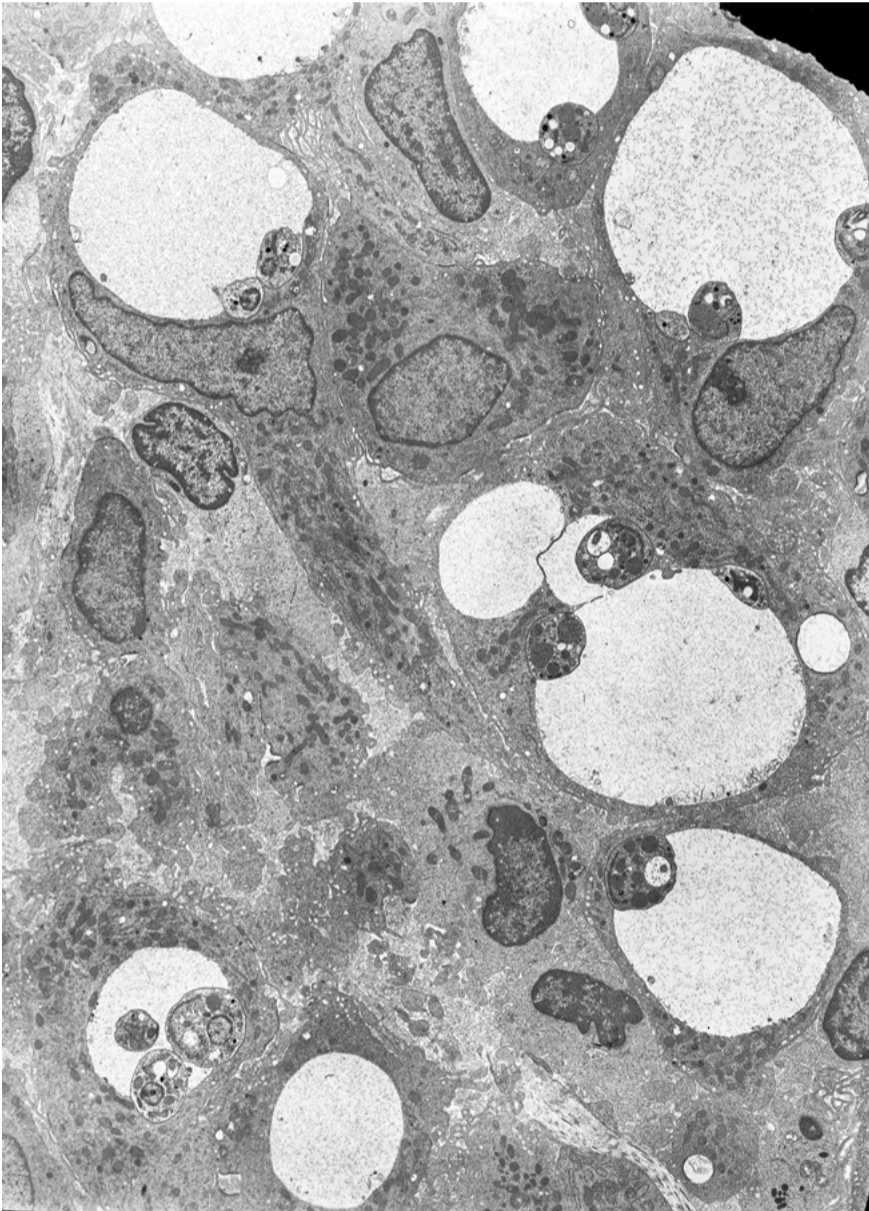


FIGURA 6.1 B

Electromicrografía a bajo aumento. Las grandes y claras vacuolas son fagosomas de macrófagos con amastigotes adheridos a su membrana. Otras células inflamatorias rodean los macrófagos.

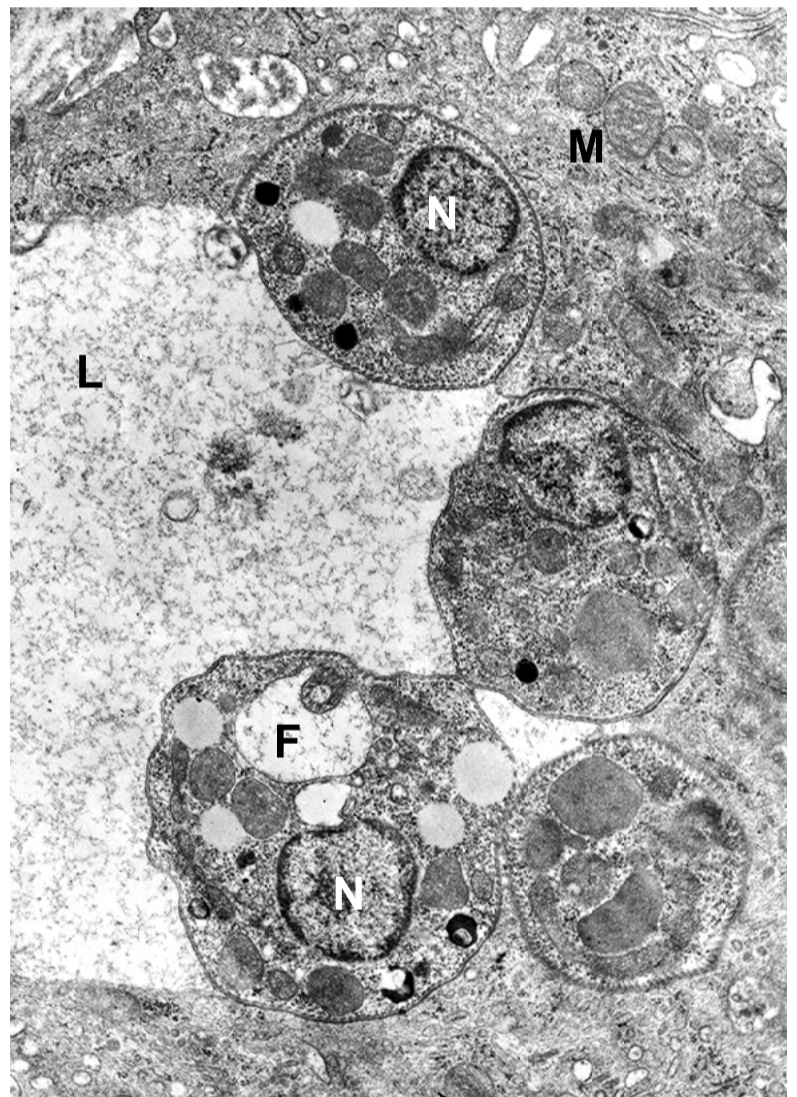


FIGURA 6.1 C

Electromicrografía a gran aumento. Muestra parte de un macrófago (M), con un fagosoma (L) a cuya membrana se adosan 4 amastigotes. N: núcleos de los amastigotes. F: flagelo de un amastigote. Nótese los lisosomas de los parásitos y los microtúbulos por dentro de la membrana celular de los amastigotes (reproducida con autorización de Rev Soc Col Dermatol.).

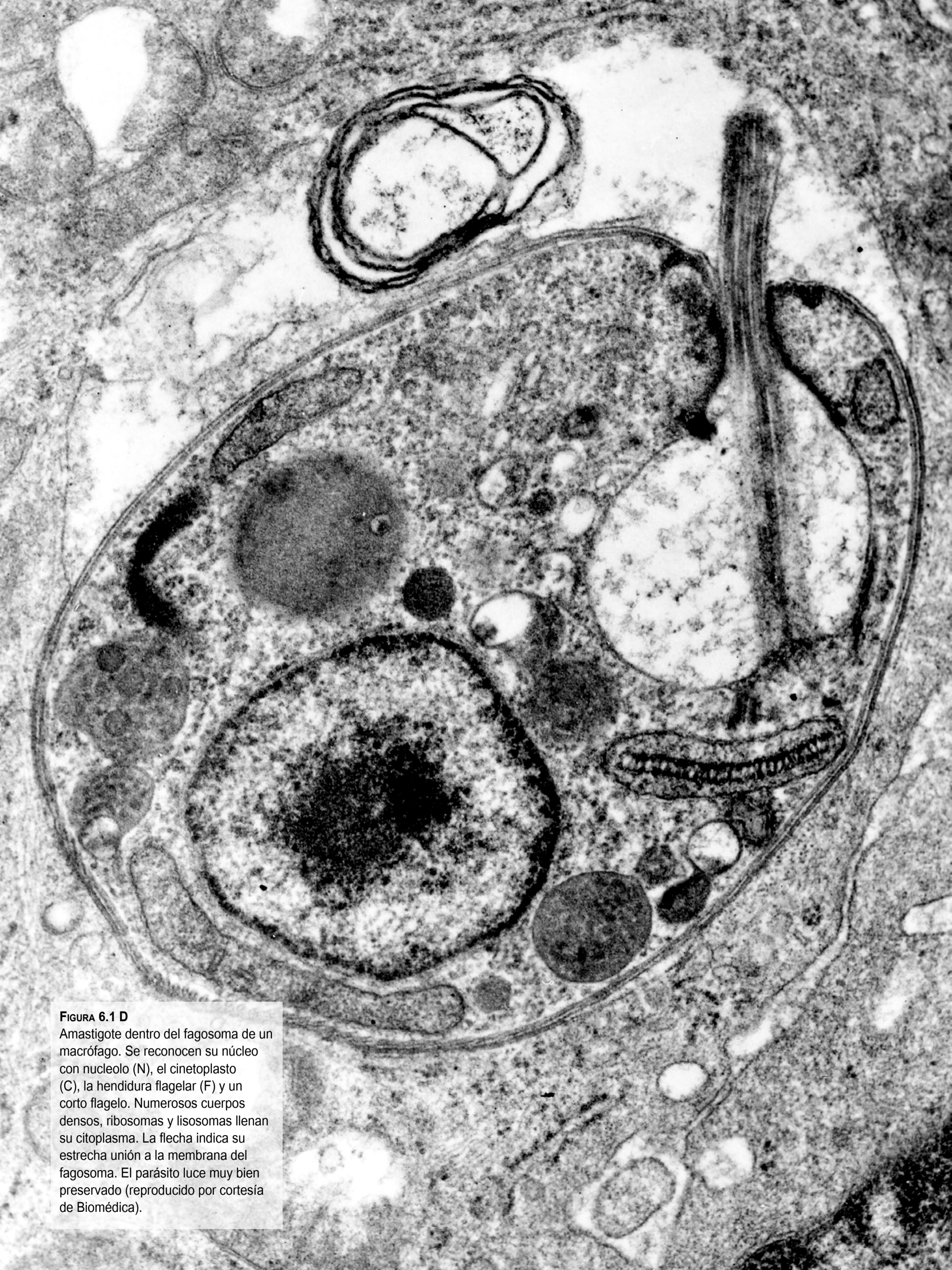


FIGURA 6.1 D

Amastigote dentro del fagosoma de un macrófago. Se reconocen su núcleo con nucleolo (N), el cinetoplasto (C), la hendidura flagelar (F) y un corto flagelo. Numerosos cuerpos densos, ribosomas y lisosomas llenan su citoplasma. La flecha indica su estrecha unión a la membrana del fagosoma. El parásito luce muy bien preservado (reproducido por cortesía de Biomédica).



FIGURA 6.2 A

Este macrófago ha destruido los amastigotes, de los cuales apenas se reconocen algunas de sus estructuras. Se han convertido en "figuras mielinoideas" (M). N: núcleo del macrófago. A: núcleo de un amastigote todavía reconocible.

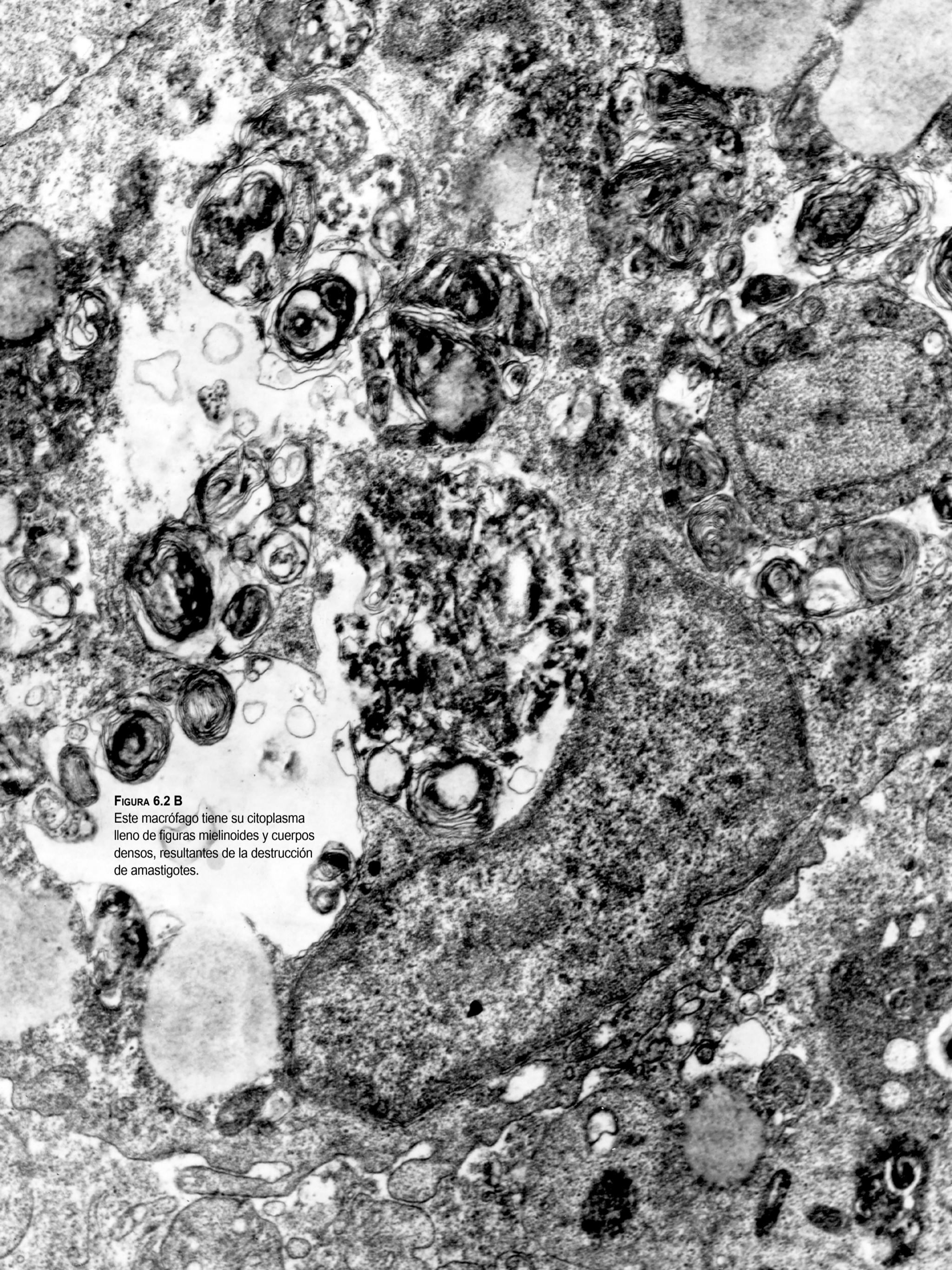


FIGURA 6.2 B

Este macrófago tiene su citoplasma lleno de figuras mielinoideas y cuerpos densos, resultantes de la destrucción de amastigotes.



La adhesión a receptores del macrófago mediante el lipofosfogluano y la glucoproteína 63 (*glycoprotein*, GP63) de estos parásitos, permite que sean fagocitados sin sufrir daño subsiguiente, porque no se desencadena la actividad lítica de los lisosomas del macrófago.

Algunos componentes del lipofosfogluano actúan sobre el complemento, permitiendo que su proteína C3b se convierta en su forma inactiva, C3bi. Esta se une a los receptores CR1 y CR3 del macrófago, y el promastigote es fagocitado sin que se activen los mecanismos fagolisosómicos de destrucción. La respuesta inmunitaria inducida es Th2, y el parásito sobrevive y produce la enfermedad. Además, la unión al receptor CR3 inhibe la producción de IL-12 por el macrófago, esencial para instaurar una respuesta inmunitaria Th1, la indicada para destruir el parásito (CUADRO 6.1).

La proteína C reactiva, reactante de la fase aguda de la inflamación, se une a azúcares fosforilados del lipofosfogluano, como la manosa, unión que lleva a la activación del complemento por lectinas y a la formación de opsoninas que se unen a receptores C1q del macrófago, lo cual conduce a la fagocitosis rápida del promastigote.

Una vez fagocitados, los promastigotes quedan incluidos en el fagosoma, al cual se unen endosomas y lisosomas. Se crea así una vacuola parasitófora que contiene hidrolasas ácidas, moléculas tóxicas como el óxido nítrico y especies reactivas del oxígeno que generan un ambiente altamente microbicida.

La GP63 degrada las enzimas lisosómicas y es más activa a un pH de 4 a 5, que es el mismo del fagolisosoma del macrófago, pero los amastigotes tienen muy poca o ninguna cantidad de GP63 y lipofosfogluano.

Los amastigotes se valen de otros mecanismos para contrarrestar la acción lítica del macrófago, como las enzimas de su superficie, ATP-asa, fosfatasa ácida, superóxido dismutasa y tripanotona.



FIGURA 6.2 C
Amastigote muerto convertido en una figura mielinoide, en el citoplasma de un macrófago. Se reconoce por su silueta y por la persistencia del núcleo (N) (figuras A-C: reproducidas con autorización de Biomédica).



Tres tipos de proteasas de cisteína del amastigote, contenidas en sus megasomas, les permiten destruir proteínas del fagolisosoma, evadir la respuesta inmunitaria y sobrevivir en el macrófago:

1. Las proteasas de cisteína degradan las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II en la vacuola parasitófora, inhiben la producción de IL-12 y propician la de IL-4, que favorece la respuesta Th2, inadecuada para destruir el parásito.
2. La degradación de las proteínas STAT1a por el proteosoma, inhibe la expresión y estimulación génica de la respuesta Th1.
3. La inhibición de la familia proteica NF-kB (*nuclear factor kappa B*) impide la expresión de la sintasa inducible de óxido nítrico (*inducible NO synthase*, iNOS), necesaria para la síntesis de óxido nítrico, el producto final esencial para la destrucción o lisis de gérmenes intracelulares por parte del macrófago (CUADRO 6.1).

El amastigote induce la expresión del factor de crecimiento transformante beta 1 (*Transforming Growth Factor Beta*, TGF- β), que retarda la expresión de iNOS y disminuye la actividad de los linfocitos asesinos naturales (*natural killer*, NK). El TGF- β inhibe la actividad lítica del fagolisosoma del macrófago.

Estos procesos también estimulan la expresión de IL-10, que propicia una respuesta Th2, inútil contra el parásito. El papel de la IL-10 se demuestra en ratones genéticamente despojados de su síntesis. Estos presentan lesiones leishmaniásicas diminutas, con muy pocos amastigotes, comparadas con las de ratones controles.

Dentro del macrófago, los amastigotes se adosan a la membrana del fagolisosoma y toman de él todos los nutrientes que requieren para sobrevivir (FIGURAS 3.3C Y 6.1), tales como purinas, vitaminas, proteínas, aminoácidos, glucoproteínas y lípidos. El fagosoma del macrófago es el sitio ideal para satisfacer estas necesidades del amastigote, que es incapaz de sobrevivir en otras células, como en los polimorfonucleares neutrófilos.



Cuando estos mecanismos defensivos del parásito fallan, el macrófago los destruye (FIGURAS 6.2).

Los amastigotes también secretan péptidos que impiden que el macrófago sufra apoptosis, necrosis celular que les destruiría su hábitat. Sin embargo, esta necrosis ocurre (FIGURAS 6.3 Y 6.4) y atrae nuevos macrófagos que fagocitan los amastigotes liberados.

Los parásitos inducen en el macrófago la expresión de los genes MIP1 y MIP1-B, que producen factores quimiotácticos para otros macrófagos que llegan al sitio de la lesión y fagocitan nuevos parásitos.

Cuando se produce enfermedad, los amastigotes se multiplican dentro del macrófago, como parásitos intracelulares obligados (FIGURA 6.1). Esto es un oxímoron o contrasentido: la célula humana defensiva por excelencia se convierte en refugio de un parásito. La inflamación local no es un triunfo absoluto del amastigote, hay una mezcla de respuestas Th1 y Th2.

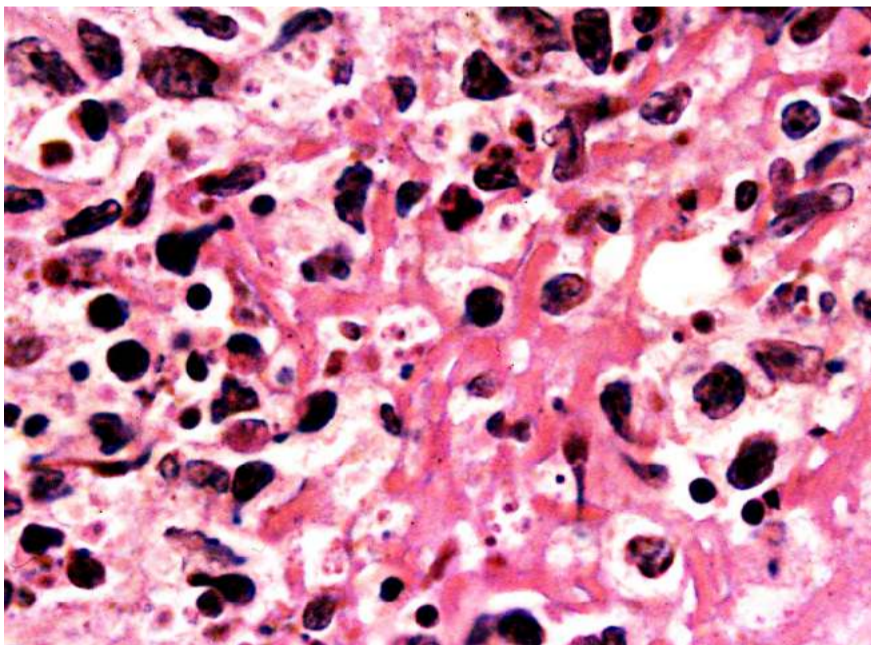


FIGURA 6.3 A

Área de necrosis en leishmaniasis cutánea. Los núcleos son hiper Cromáticos, hay material fibrinoide, eosinófilo, indicador de necrosis y se ven numerosos amastigotes libres. Hematoxilina y eosina, 100X.

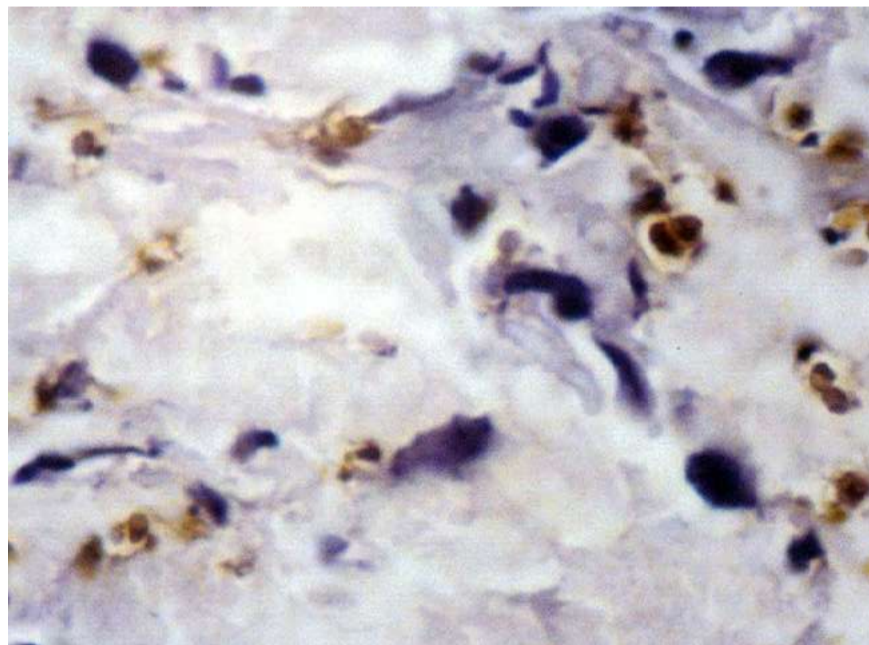


FIGURA 6.3 B

Los amastigotes libres se identifican mejor con inmunohistoquímica, que los tiñe de color marrón, 100X.

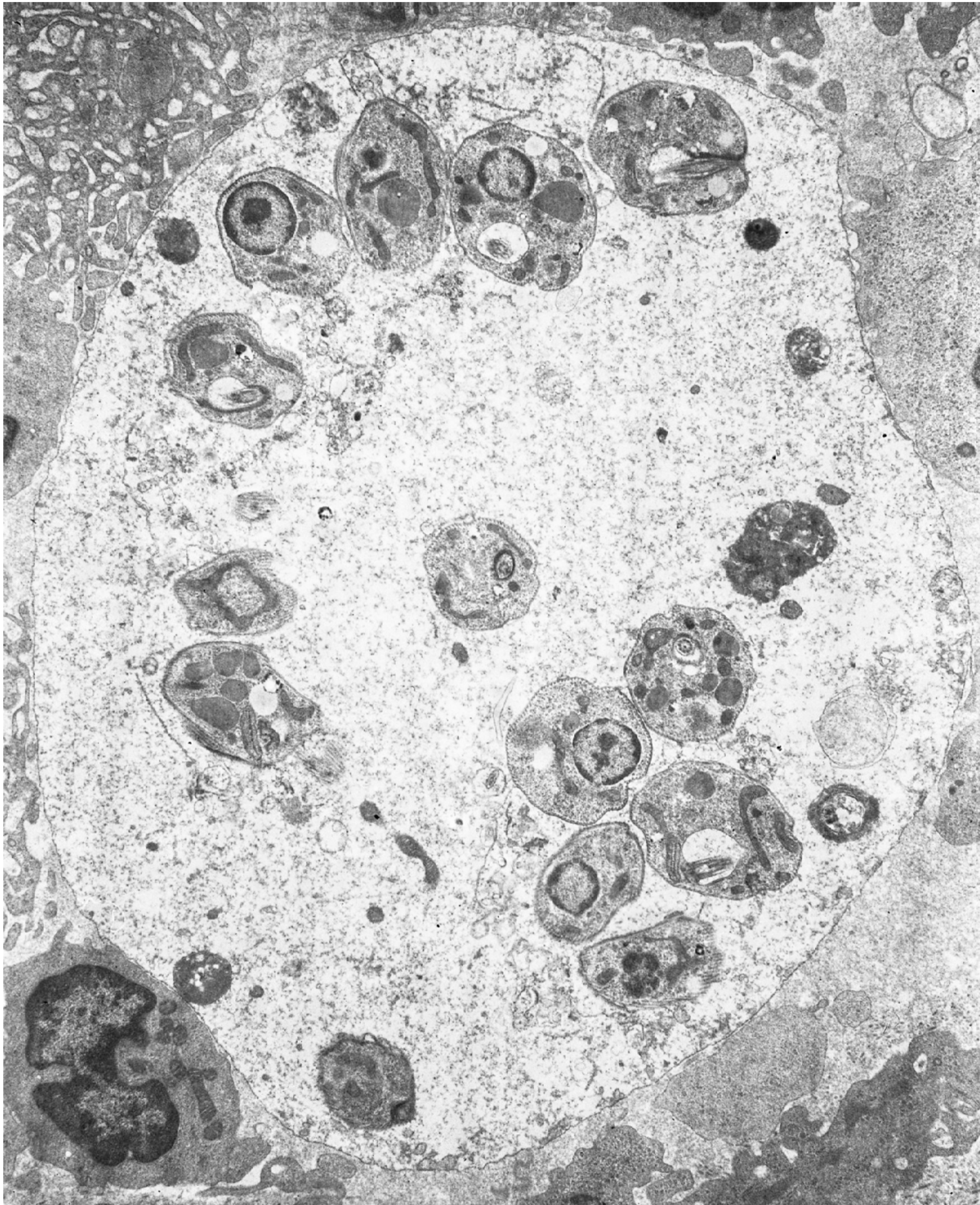


FIGURA 6.4

Electromicrografía que muestra un macrófago necrótico con citoplasma vacuolado rico en amastigotes libres, no adosados a la membrana del fagolisosoma. Hay linfocitos (L) que tocan la membrana celular del macrófago. ¿Qué información obtendrán? (Reproducida con autorización de Biomédica).



OTROS MECANISMOS PATOGENICOS

Algunos macrófagos y células dendríticas (FIGURAS 6.1 A y 6.5) con parásitos fagocitados, migran al ganglio linfático regional en donde presentan antígenos y amplifican la respuesta inmunitaria contra ellos. Se ha sugerido que cuando estas células no llevan la información al ganglio linfático, se produce la leishmaniasis anérgica tegumentaria difusa. Los ratones sometidos a linfadenectomía regional y posterior inoculación de amastigotes en la piel que drena al ganglio extirpado, desarrollan una forma diseminada y mortal de leishmaniasis.

Los macrófagos y los linfocitos de la inflamación cutánea producen una respuesta inmunitaria predominante Th2, mediada por las interleucinas 4 y 10, que propician la síntesis de anticuerpos, inadecuada para controlar los parásitos intracelulares. Por esta razón, los linfocitos B, los plasmocitos y los cuerpos de Russell son muy abundantes en las biopsias de leishmaniasis (FIGURA 6.6). Los anticuerpos producidos por estas células se pueden demostrar por inmunohistoquímica (FIGURA 6.7).

Los anticuerpos en la lesión de la leishmaniasis cutánea son IgG, IgM, IgA e IgE (FIGURA 6.7). Son anticuerpos anti-*Leishmania*, locales y circulantes, con títulos variables, detectables por inmunofluorescencia indirecta (IFI), pero que no se usan para el diagnóstico por su variable y baja sensibilidad. Estos anticuerpos sí son útiles en el estudio de las leishmaniasis mucosa y visceral, en las cuales los títulos iguales o mayores a 1:16 y 1:32, respectivamente, tienen valor diagnóstico.

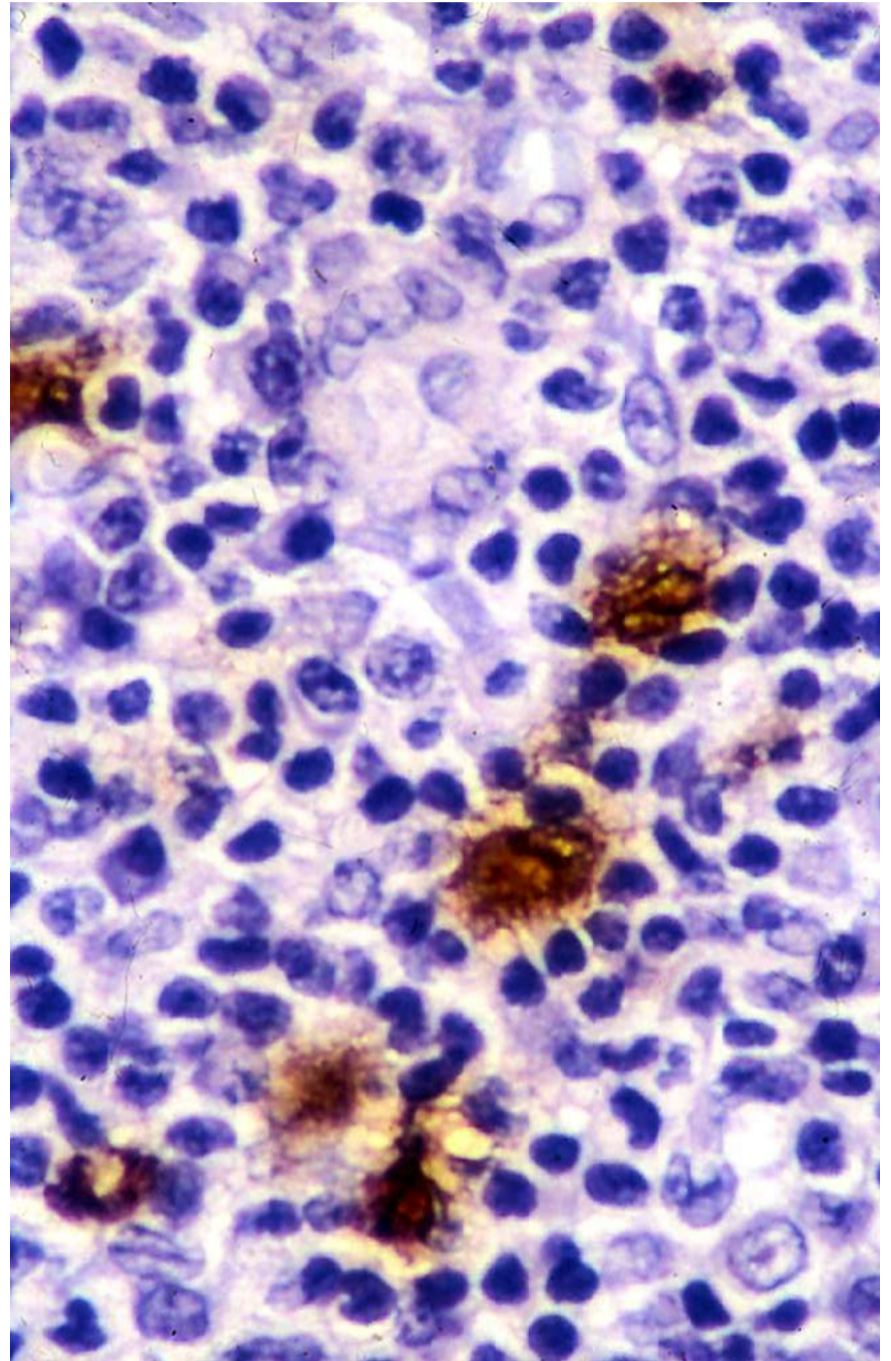
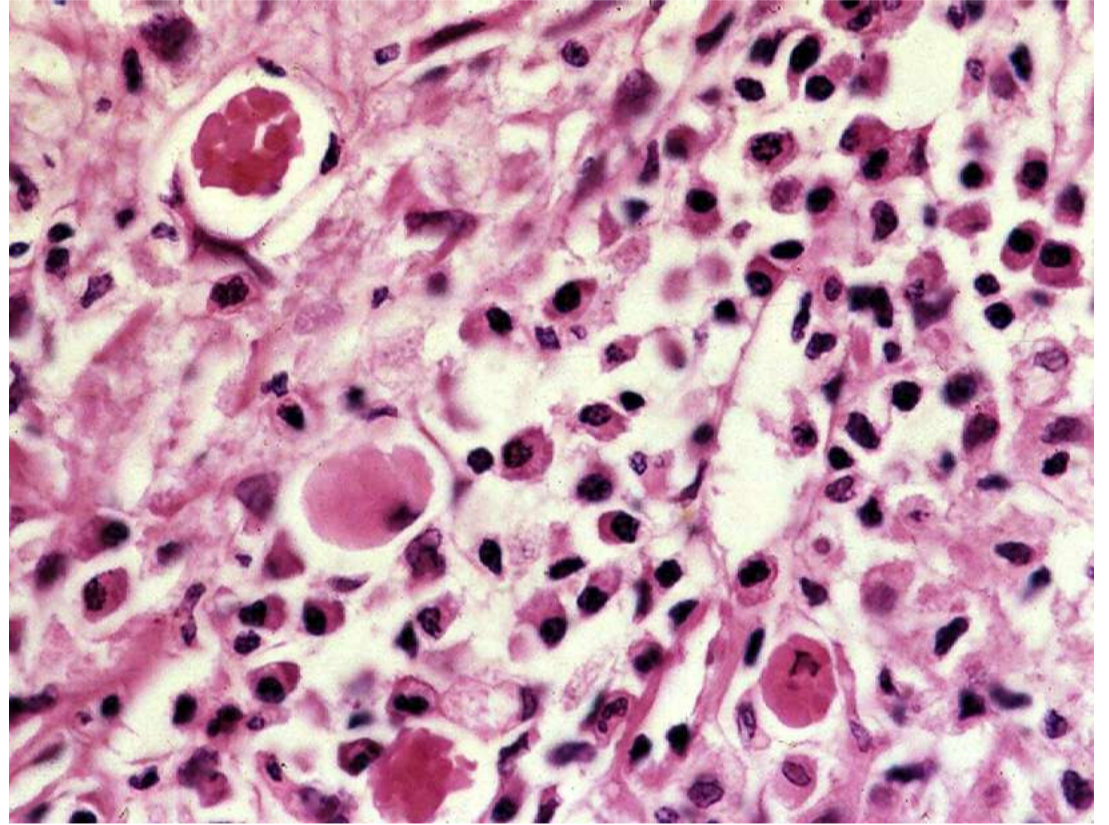
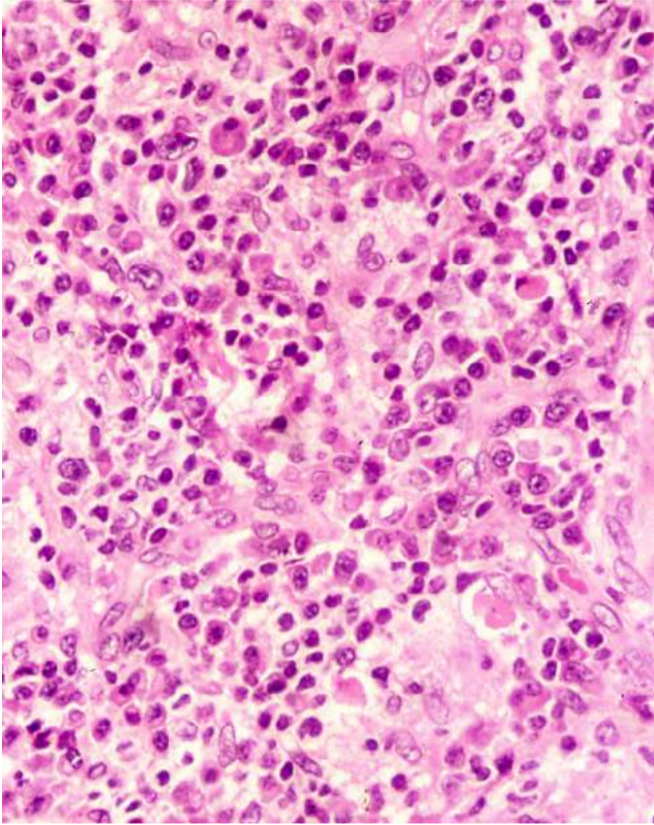


FIGURA 6.5
Inmunohistoquímica para CD1a que demuestra células de Langerhans en la inflamación leishmaniásica, 40X.



FIGURAS 6.6
Biopsia de piel con
leishmaniasis cutánea

FIGURAS 6.6 A Y B
Inflamación difusa rica en plasmocitos
con cuerpos de Russel (flechas), más
aparentes en B. Estos son el estado
final de los plasmocitos, llenos de
anticuerpos que no han alcanzado a
secretar. Hematoxilina y eosina, figura
A, 40X, y figura B, 100X.

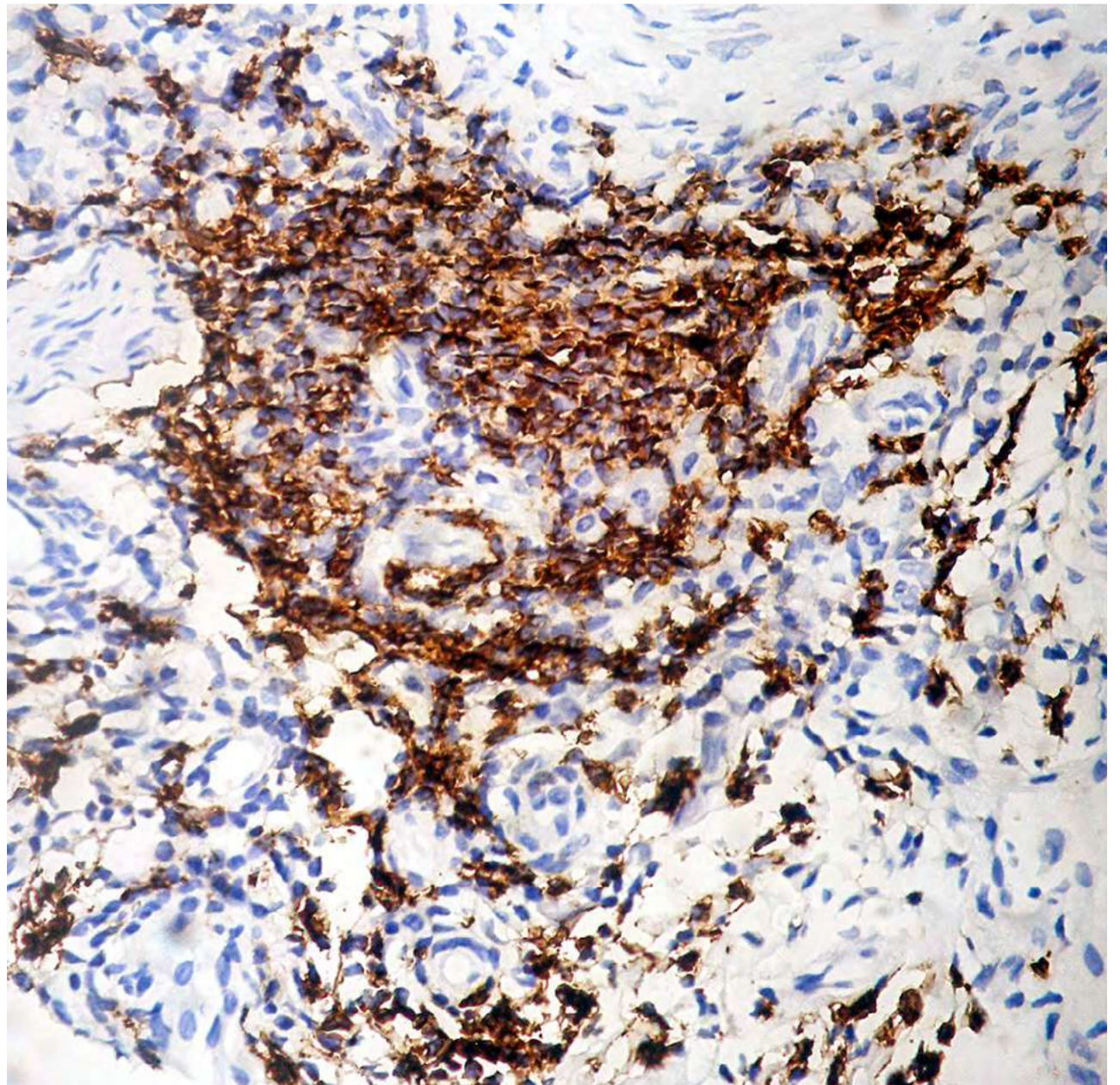
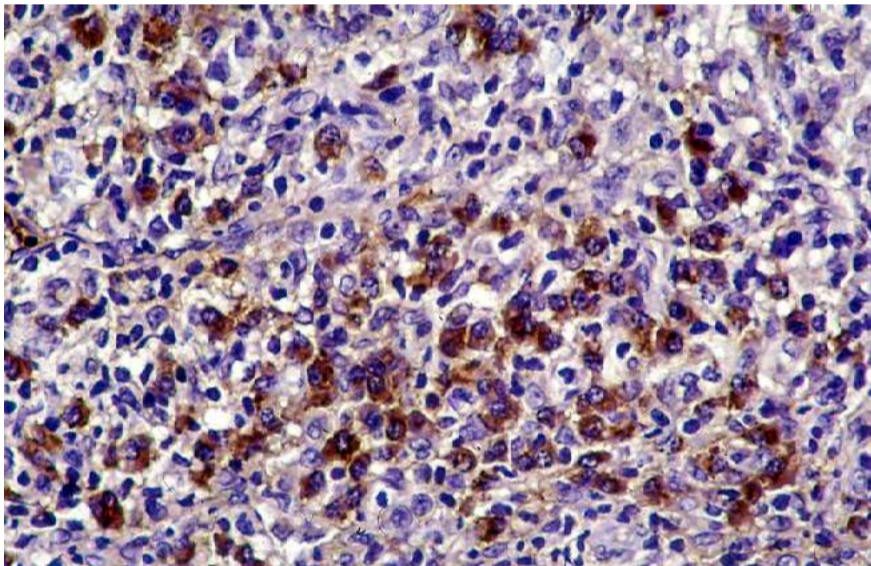
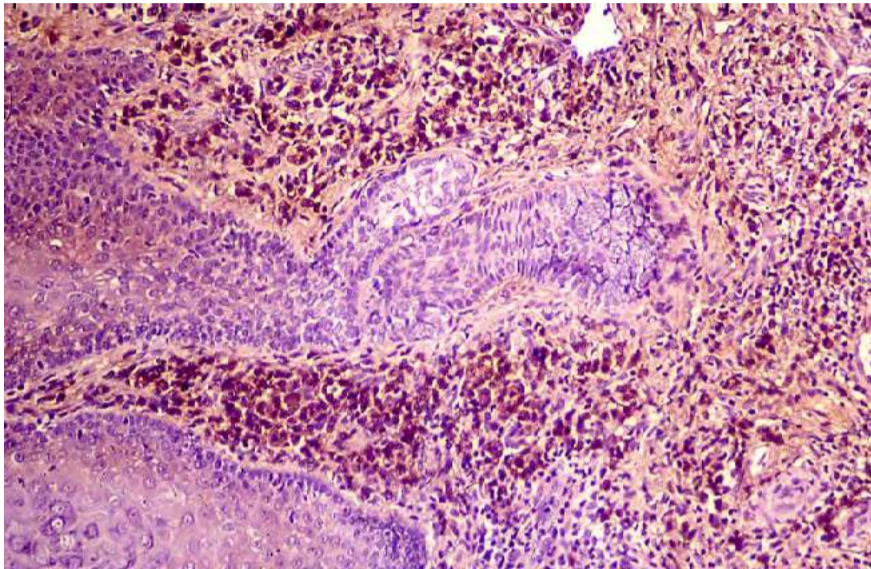


FIGURA 6.6 C
Inmunohistoquímica de leishmaniasis
cutánea con grupo de linfocitos B,
CD20+, productores de anticuerpos.
Inmunohistoquímica, 40X.



FIGURAS 6.7 Y 6.8
 Leishmaniasis cutánea



FIGURAS 6.7 A Y B
 La inmunohistoquímica muestra células productoras de IgG, teñidas de color marrón. Figura A, 10X, y figura B, 40X.

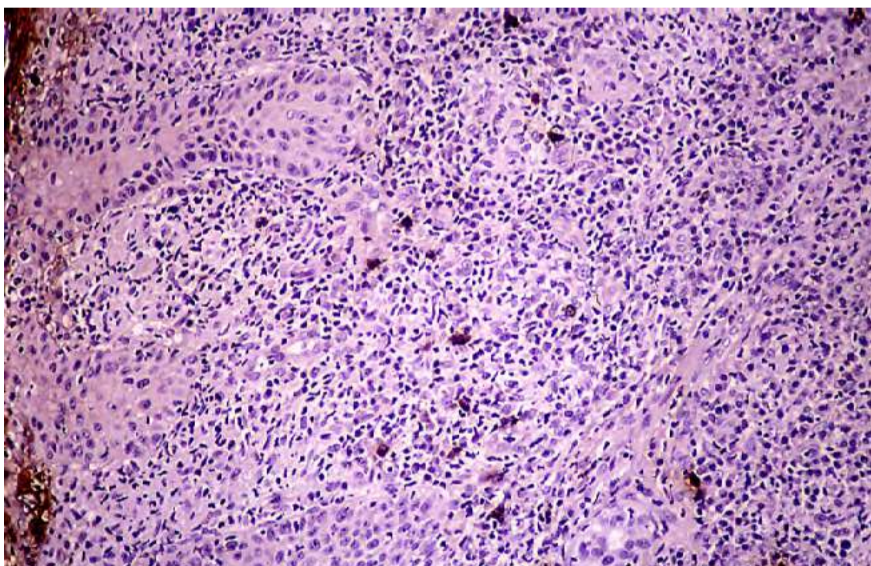


FIGURA 6.7 C
 Inmunohistoquímica, para células productoras de IgM, marrones, escasas en número, 10X.

Los anticuerpos anti-*Leishmania* pueden ser útiles para destruir el parásito si se adhieren a su superficie durante los pocos periodos en que es extracelular, y ligan factores del complemento que se activan y destruyen el germen. Algunos de estos anticuerpos pueden inducir la destrucción de macrófagos con liberación de los amastigotes, una tragedia para estos, pero su liberación induce más inflamación, que no solo daña los tejidos del huésped sino que facilita la fagocitosis de los amastigotes liberados por nuevos macrófagos que llegan al sitio de la inflamación y les evitan así una muerte segura.

Los anticuerpos también pueden ser agravantes de la enfermedad si la IgG antiparasitaria adherida al germen se une al receptor $Fc\gamma$ (*Cell Surface IgG Receptors*) del macrófago, lo cual lo induce a producir IL-10 y TGF- β , que inactivan el macrófago, impiden la producción de IL-12 y lo hacen insensible al IFN- γ .

En las lesiones cutáneas y mucosas existe una mezcla de respuestas inmunitarias Th1 y Th2. Si predomina la Th1, la enfermedad cutánea puede ser controlada por el huésped. Por otro lado, se sabe que la leishmaniasis mucosa no cura espontáneamente.

La respuesta inflamatoria aumenta el daño tisular, lo que conduce a ulceración, necrosis tisular e hiperplasia epidérmica. El predominio de la respuesta Th1 conduce a la “curación espontánea” de la lesión clínica de más del 90 % de las leishmaniasis cutáneas, en tiempo variable según la especie del parásito (FIGURAS 6.8 Y 6.9) (CUADRO 6.2).

ESPECIE	CURACIÓN EN MESES
<i>Leishmania mexicana</i>	3 a 6 (75 %)
<i>Leishmania braziliensis</i>	>6 (10 %)
<i>Leishmania panamensis</i>	6 a 15 (35 %)
<i>Leishmania guyanensis</i>	6 a 15 (35 %)
<i>Leishmania peruviana</i>	6 a 15 (35 %)
<i>Leishmania major</i>	2 a 4
<i>Leishmania tropica</i>	6 a 15

Cuadro 6.2
 Curación espontánea de la leishmaniasis cutánea

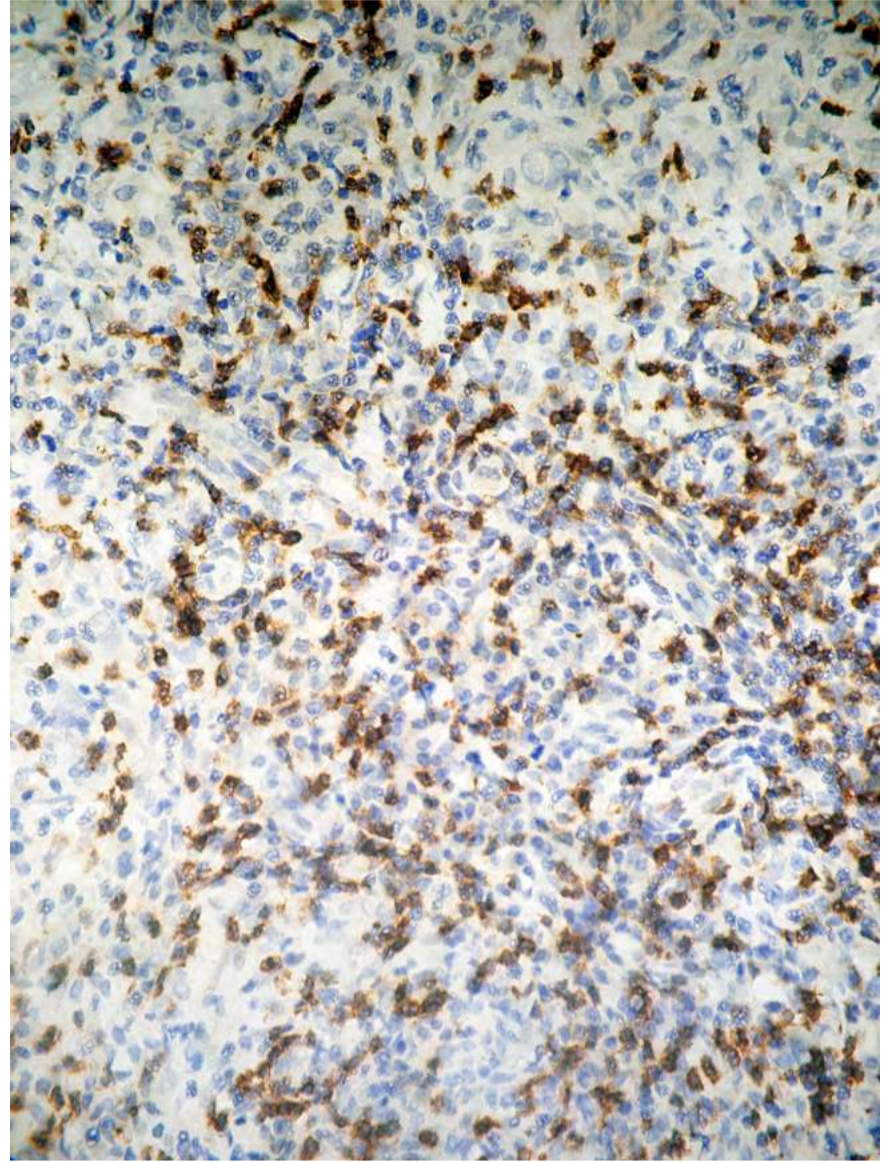
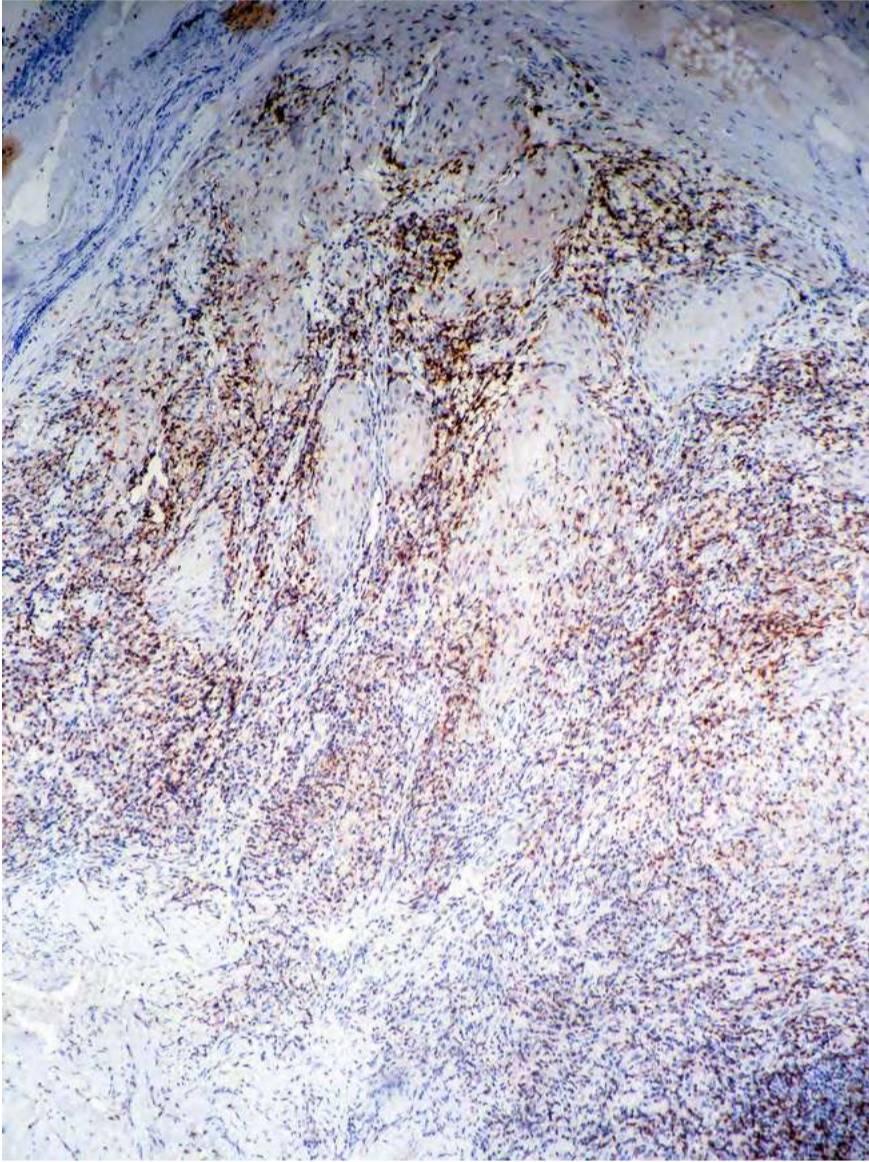


FIGURA 6.8 A
Inmunohistoquímica para linfocitos T CD4, inductores de respuesta Th1, 10X

FIGURA 6.8 B
Inmunohistoquímica que demuestra linfocitos T CD8 +, supresores, que propician una respuesta Th2, dispersos en el infiltrado, 40X.



FIGURA 6.9 A
Las úlceras leishmaniásicas de este paciente están disminuyendo de tamaño y cicatrizando mediante su respuesta inmunitaria.



FIGURA 6.9 B
Cicatrización espontánea de una leishmaniasis cutánea. Cicatriz extensa, atrófica, con centro corrugado, hipocrómico.



Este conocimiento es esencial para valorar los resultados de diferentes tratamientos. Asimismo, es posible que todas estas extraordinarias adaptaciones evolutivas del parásito para sobrevivir fallen y que el huésped las neutralice sin sufrir enfermedad (FIGURA 6.2). Es decir, se configura así la infección sin enfermedad, presente en las poblaciones de áreas endémicas para las formas cutáneas y viscerales que, como se mencionó anteriormente, es la situación más frecuente.

Esta condición se puede demostrar por técnicas inmunológicas, como la reacción de leishmanina o prueba de Montenegro, que se torna positiva, sin historia de enfermedad (FIGURA 6.10). Algunos campesinos colombianos aceptan la enfermedad como una condición natural de su ambiente; no consultan ni reciben atención médica en la búsqueda activa de casos, y en ellos la enfermedad cutánea ha tenido una duración promedio de siete años.

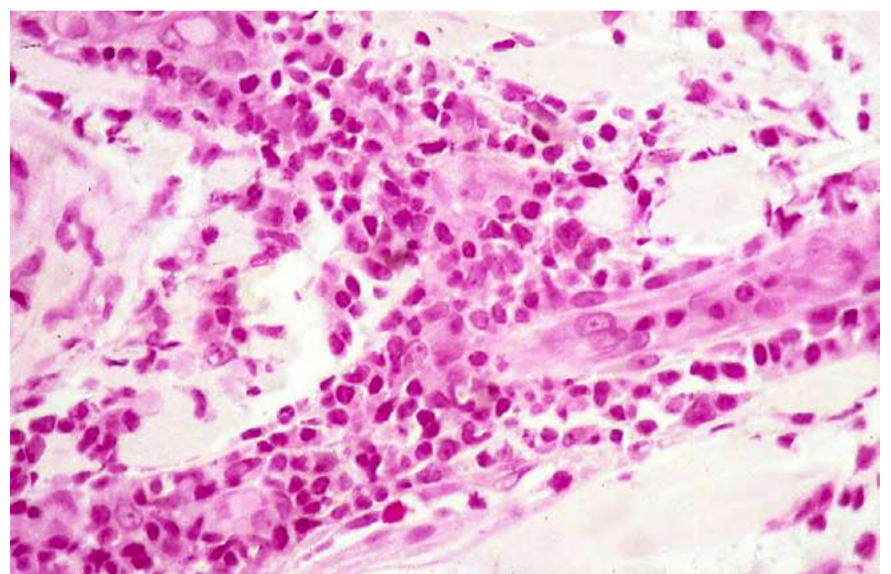
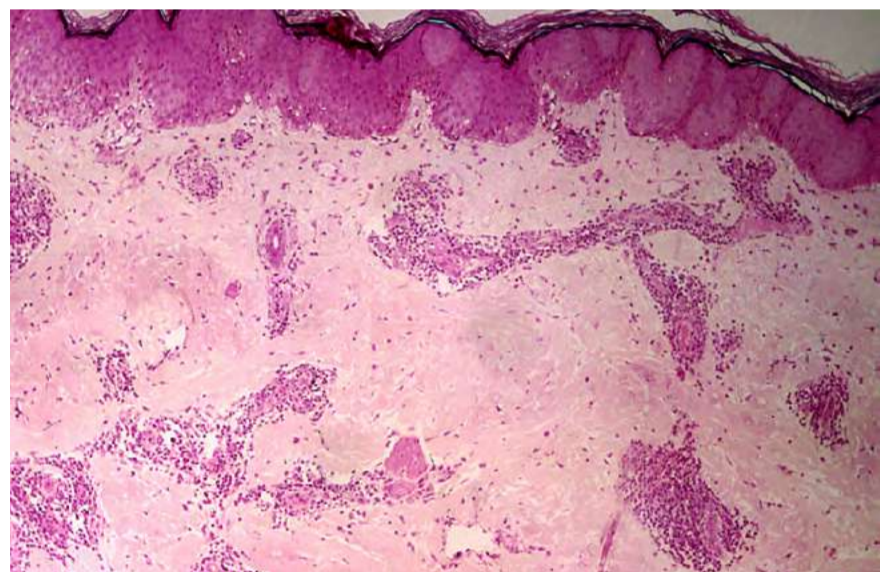
Por alguna razón que se desconoce, la leishmaniasis de los pabellones auriculares es especialmente crónica y no cura espontáneamente. Esto nos recuerda los diferentes grados de enfermedad según el sitio de la piel en la que se inoculan los parásitos en animales experimentales.

Tanto en la curación espontánea como en la obtenida por tratamiento específico, pueden persistir parásitos en los macrófagos locales de la cicatriz, en la piel vecina, en monocitos sanguíneos, en las mucosas nasal, conjuntival, faríngea y amigdalina, o en las vísceras.

En los monocitos sanguíneos de un paciente curado de leishmaniasis cutánea 30 años antes, se demostró el ADN parasitario. También, se han demostrado los amastigotes o su ADN en sangre de donantes aparentemente sanos en áreas endémicas de leishmaniasis visceral, en Brasil y Europa. Esto indica que los amastigotes son parásitos latentes o persistentes, vitalicios.



FIGURA 6.10 A
Pápula eritematosa de reacción positiva a la leishmanina



FIGURAS 6.10 B Y C
La reacción positiva a la leishmanina está dada por infiltrados dérmicos perivasculares de linfocitos T CD4 que reconocen y reaccionan ante el antígeno inyectado en la intradermorreacción. Hematoxilina y eosina, 6,3X y 40X.



La infección cutánea humana persistente por *Leishmania* spp. permanece asintomática en la mayoría de los casos. La persistencia vitalicia de amastigotes en el huésped se relaciona con un estímulo inmunológico que evita reinfecciones o recaídas. Además, propicia que el hombre sea reservorio del parásito –posibilidad demostrada por xenodiagnóstico–, que sobrevivan los gérmenes resistentes al tratamiento y que, si la inmunidad del huésped falla, reaparezca la enfermedad.

Estos huéspedes pueden presentar enfermedad franca si desarrollan inmunosupresión, como en casos de sida, cáncer, enfermedades autoinmunitarias o desnutrición, o con el uso de medicamentos inmunomoduladores. Los portadores también pueden transmitir el parásito a personas que reciban su sangre o el trasplante de un órgano infectado, como la médula ósea.

La persistencia o predominio de la respuesta Th2 produce lesiones crónicas, cada vez más numerosas. En estos casos, en las lesiones se encuentran linfocitos T reguladores CD4+CD25+, células que producen IL-10 y TGF- β 1 que inhiben o disminuyen la respuesta Th1. La respuesta inmunitaria con predominio de Th2 es la responsable de la leishmaniasis anérgica o difusa, de la visceral y, en buena parte, de la leishmaniasis mucosa.

LEISHMANINA O REACCIÓN DE MONTENEGRO

La respuesta inmunitaria Th1 se puede medir mediante la reacción intradérmica de leishmanina o reacción de Montenegro. Esta consiste en inocular en la dermis 0,1 ml de promastigotes muertos de *L. panamensis* y *L. amazonensis*, cuyos antígenos son reconocidos por linfocitos T sensibilizados. Si la reacción es positiva, en la dermis inoculada se origina una placa o pápula eritematosa mayor de 5 mm de diámetro, 48 horas después de la inoculación. En la leishmaniasis cutánea, la leishmanina se torna positiva entre la tercera y cuarta semana de evolución de la enfermedad (FIGURA 6.10).



La reacción positiva corresponde a inflamación linfocitaria T perivascular (FIGURAS 6.10, B Y C) e indica que los linfocitos identificaron los antígenos inoculados, y que se tiene resistencia y conocimiento del germen. No es diagnóstica de enfermedad, sino de exposición previa al parásito.

Si una persona tiene leishmaniasis y su leishmanina es negativa, su respuesta ante el parásito es pobre, de tipo Th2. Esto sucede en la leishmaniasis difusa y en la visceral.

DISEMINACIÓN DEL PARÁSITO Y FORMAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD

La propagación de macrófagos con el parásito por los vasos linfáticos de la piel, origina lesiones escalonadas, nodulares o acordonadas, que se ulceran y constituyen las formas clínicas esporotricoides o linfangíticas de la enfermedad. Cuando llegan a los ganglios linfáticos, inducen la adenopatía leishmaniásica (VÉASE CAPÍTULO 7. CLÍNICA).

Leishmania braziliensis, *L. panamensis* y *L. guyanensis* no solo afectan la piel, sino que son transportadas por macrófagos circulantes a la mucosa nasal y bucofaríngea, en donde producen lesiones graves, destructivas y mutilantes, que no curan espontáneamente. La circulación de los parásitos en macrófagos se ha demostrado en lesiones antiguas y recientes. Mientras más crónica sea la úlcera cutánea, mayor es la posibilidad de que se produzcan lesiones mucosas. *Leishmania braziliensis* y *L. panamensis* son las principales especies productoras de lesiones mucosas, y *L. guyanensis* las produce con menor frecuencia.

En Brasil, en 1939, Villela demostró la presencia de amastigotes en el tabique nasal de personas sin lesión clínica en este sitio, pero con úlceras activas de leishmaniasis cutánea. Este hallazgo se ha confirmado en el Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM) de Cali, con estudios moleculares recientes usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) e hibridación (*Southern blot*). De 26 pacientes con leishmaniasis cutánea, 21 (81 %) fueron positivos para ADN del cineplasto de especies



de *Leishmania (Viannia)* spp. en muestras tomadas con escobillones de la mucosa nasal, de la conjuntiva y de amígdalas sanas. Se demostró la presencia precoz del parásito en las mucosas sanas, por un método sencillo, rápido y no invasivo. Este mismo grupo demostró que hay ARN de *Leishmania* spp. en los monocitos circulantes, en la nasofaringe y en la piel normal vecina a la lesión, lo cual significa que son parásitos viables.

Estos hallazgos son importantes para explicar recidivas y la posibilidad de que el hombre sea reservorio de la enfermedad. La eventual aparición de leishmaniasis mucosa requiere otros factores, como trauma y respuesta inmunitaria permisiva del huésped. En las lesiones mucosas, la respuesta inmunitaria es mixta, Th1 y Th2, y la leishmanina es positiva.

Los parásitos llegan a la mucosa nasal desde el comienzo de la enfermedad cutánea, pero la expresión de la enfermedad mucosa ocurre usualmente años o meses después de desaparecida la úlcera cutánea, espontáneamente o por tratamiento insuficiente. La presencia simultánea de lesiones cutáneas y mucosas es poco frecuente en nuestro medio (VÉASE CAPÍTULO 7. CLÍNICA).

La mucosa nasal es un sitio preferido por numerosos gérmenes, bacterianos, parasitarios y fúngicos, porque tiene menor temperatura (27 a 32 °C), humedad importante, y numerosos vasos sanguíneos dilatados, con estasis e hipoxia, que dificultan la fibrinólisis, factores que propician una menor capacidad para desarrollar una respuesta inmunitaria eficiente. Las leishmaniasis son más destructivas en las áreas corporales más frías, como la mucosa nasal y los pabellones auriculares.

Otra especie del parásito, *L. chagasi* (*L. infantum*), migra desde su sitio de inoculación cutáneo a la médula ósea, los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado, en donde parasita los macrófagos. Puede soportar los 37 °C que hay en estos órganos.



Ocasionalmente, *L. chagasi* (*L. infantum*) produce sólo úlceras cutáneas, como cualquier otra especie de *Leishmania*. Se atribuye este comportamiento a una menor capacidad coadyuvante del maxadilán de la saliva del vector para inducir el compromiso visceral. Tanto en Europa como en Centroamérica, donde ocurre esta forma atípica de leishmaniasis cutánea, puede presentarse luego leishmaniasis visceral en niños desnutridos.

Leishmania donovani resiste mejor las defensas naturales, lo que facilita su colonización del macrófago y la afectación visceral. Ocasionalmente, una especie no viscerotropa puede llegar a los macrófagos viscerales y producir la enfermedad, por ejemplo, *L. amazonensis*.

RELACIÓN LEISHMANIA-MACRÓFAGO Y EXPRESIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD

En resumen, la relación entre leishmania y macrófago, que revela la respuesta inmunitaria del huésped ante diversas especies, origina presentaciones diversas como las siguientes:

1. Infección sin enfermedad. En áreas endémicas las personas presentan reacción positiva a la leishmanina, sin historia clínica del padecimiento.
2. Úlceras que curan espontáneamente y dejan una cicatriz (FIGURA 6.9). Constituye el “índice de cicatrices”, que indica curación por la respuesta inmunitaria Th1.
3. Enfermedad clínica con úlceras cutáneas únicas o múltiples. Corresponde a la evolución natural de la enfermedad.
4. Leishmaniasis diseminada. Se presentan numerosas lesiones, a veces centenares, sin anergia, ya que el paciente reacciona a la leishmanina.
5. Leishmaniasis linfangítica, esporotricoides. Corresponde a la propagación de la enfermedad a lo largo de los vasos linfáticos cutáneos.



6. Leishmaniasis difusa o anérgica diseminada. Se presentan lesiones múltiples, nodulares, no ulceradas, cada vez más numerosas. La leishmanina es negativa y la respuesta inmunitaria es Th2. La producen *L. amazonensis* y *L. mexicana*, en América, y *L. aethiopica*, en África.
7. Adenopatía leishmaniásica. Como manifestación concomitante, anterior o posterior a la úlcera cutánea; aumenta el tamaño del ganglio linfático que drena el área afectada.
8. Leishmaniasis mucosa o mucocutánea. Consiste en lesiones de la mucosa nasal, oral, palatina o faringolaríngea, y de la piel vecina, cuando el agente productor es *L. braziliensis*, *L. panamensis* o *L. guyanensis*.

LEISHMANIASIS OPORTUNISTA

1. Leishmaniasis cutánea y visceral asociada con el sida o con otras causas de inmunosupresión. Cursa con lesiones múltiples muy ricas en parásitos.
2. Recidiva local y reinfección. La enfermedad aparentemente curada se reactiva a partir de amastigotes sobrevivientes en macrófagos locales o el paciente recibe una nueva especie del parásito para la cual no tiene inmunidad cruzada con la causante de la lesión inicial.
3. Leishmaniasis visceral. *Leishmania infantum* (*L. chagasi*), en Europa y América, y *L. donovani*, en Asia y África, son los agentes etiológicos que prefieren los macrófagos del bazo, la médula ósea y el hígado.



LECTURAS RECOMENDADAS

- Akilov OE, Donovan MJ, Stepinac T, Carter C, Whitcomb JP, Hasan T, *et al.* T helper type 1 cytokines and keratinocyte growth factor play a critical role in pseudoepitheliomatous hyperplasia initiation during cutaneous leishmaniasis. *Arch Dermatol Res.*2007;299:315-25.
- Al-Gindan Y, Kubba R, El-Hassan AM, Omer AHS, Kutty MK, Saeed MBM. Dissemination in cutaneous leishmaniasis.III. Lymph node involvement. *Int J Dermatol.* 1989;28:248-54.
- Al-Gindan Y, Kubba R, El-Hassan AM, Omer AHS, Kutty MK, Saeed MBM. Dissemination in cutaneous leishmaniasis. III. Satellite papules and subcutaneous nodules. *Int J Dermatol.* 1988;27:702-6.
- Assis RR, Ibraim IC, Noronha FS, Turco SJ, Soares RP. Glycoinositol phospholipids from *Leishmania braziliensis* and *L. infantum*: Modulation of innate immune system and variations in carbohydrate structure. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1543.
- Bogdan C. Mechanisms and consequences of persistence of intracellular pathogens: Leishmaniasis as an example. *Cell Microbiol.* 2008;10:1221-34.
- Bomfim G, Andrade B, Santos S, Clarencio J, Barrel-Netto M, Barral A. Cellular analysis of cutaneous leishmaniasis lymphadenopathy: Insights into the early phases of human disease. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77:854-9.
- Campanelli AP, Roselino AM, Cavassani KA, Pereira M, Mortara RA, Brodskyn CI, *et al.* CD4+ CD25+ T cells in skin lesions of patients with cutaneous leishmaniasis exhibit phenotypic and functional characteristics of natural regulatory T cells. *J Invest Dermatol.*2006;193:1313-22.
- Carneiro EP, De Magalhaes AV, Couto AJA, Bocca AL, Muniz-Junqueira MI, Sampaio NR. FoxP3 expression in lesions of different clinical forms of American tegumentary leishmaniasis. *Parasite Immunol.* 2009;31:646-51.
- Carvalho AM, Magalhaes A, Carvalho LP, Bacellar O, Scott P, Carvalho EM. Immunologic response and memory T cells in subjects cured of tegumentary leishmaniasis. *BMC Infect Dis.*2013;13:529-32.
- Casas M, Angulo VM, Fajardo E. Kala-azar en Colombia. *Acta Med Col.* 1983;8:301-9.
- Cerf BT, Jones TC, Badaro R, Sampaio D, Texeira R, Johnson WD. Malnutrition as a risk factor for severe visceral leishmaniasis. *J Infect Dis.* 1987;156:1030-3.
- Chang KP, Reed SG, McGwire BS, Soong L. Leishmania model for microbial virulence: The relevance of parasite multiplication and pathoantigenicity. *Acta Tropica.* 2003;85:375-90.
- Chen X, Zhou B, Li M, Deng Q, Wu X, Le X, *et al.* CD4+ CD25+ FoxP3+ regulatory T cells suppress Mycobacterium tuberculosis immunity in patients with active disease. *Clin Immunol.* 2007;123:50-9.
- de Jesus Fernandes Covas C, Cardoso CC, Gomes-Silva A, Santos Oliveira JR, Da-Cruz AM, Moraes MO. Candidate gene case-control and functional study shows macrophage inhibitory factor (MIF) polymorphism is associated with cutaneous leishmaniasis. *Cytokine.* 2013;6:168-72.
- Faria DR, Souza PEA, Duraes FV, Carvalho EM, Gollob KJ, Machado PR, *et al.* Recruitment of CD8+ T cells expressing granzyme A is associated with lesion progression in human cutaneous leishmaniasis. *Parasite Immunol.* 2009;31:432-9.
- Handman E, Bullen D. Interaction of *Leishmania* with the host macrophage. *Trends Parasitol.* 2002;18:332-4.
- Isnard A, Shio MT, Olivier M. Impact of *Leishmania* metalloprotease GP63 on macrophage signaling. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:72.



LECTURAS RECOMENDADAS

- Jochim RC, Teixeira C. *Leishmania* commanders the host inflammatory response through neutrophils. Trends Parasitol. 2009;25:145-7.
- Kane MM, Mosser DM. The role of IL-10 in promoting disease progression in leishmaniasis. J Immunol. 2001;166:1141-7.
- Kubba R, Al-Gindan Y, El-Hassan AM, Omer AHS, Kuttly MK, Saeed MBM. Dissemination in cutaneous leishmaniasis. II. Satellite papules and subcutaneous nodules. Int J Dermatol. 1988;27:702-6.
- Kubba R, El-Hassan AM, Al-Gindan Y, Omer AHS, Kuttly MK, Saeed MBM. Dissemination in cutaneous leishmaniasis. I. Subcutaneous nodules. Int J Dermatol. 1987;26:300-4.
- Li L, Lao S, Wu C. Increased frequency of CD4CD25 high Treg cells inhibit BCG-specific induction of IFN- γ by CD4+ T cells from TB patients. Tuberculosis. 2007;87:526-34.
- Liese J, Schleicher U, Bogdan C. The innate immune response against *Leishmania* parasites. Immunobiology. 2008;213:377-87.
- Majumder S, Dey R, Bhattacharjee S, Rub A, Gupta G, Bhattacharyya MS, et al. *Leishmania*-induced biphasic ceramide generation in macrophages is crucial for uptake and survival of the parasite. J Infect Dis. 2012;205:1607-16.
- Massone C, Nunzi E, Ribeiro-Rodriguez R, Talhari C, Talhari S, Schettini MAP, et al. T regulatory cells and plasmacytoid dendritic cells in Hansen disease: A new insight into pathogenesis? Am J Dermatopathol. 2010;32:251-6.
- McConville MJ, Handman E. The molecular basis of *Leishmania* pathogenesis. Int J Parasitol. 2007;37:1047-51.
- Mendez S, Recking SK, Piccirillo CA, Sacks D, Belkaid Y. Role for CD4+ CD25+ regulatory T cells in reactivation of persistent leishmaniasis and control of concomitant immunity. J Exp Med. 2004;200:201-10.
- Moore KJ, Matlashewski G. Intracellular infection by *Leishmania donovani* inhibits macrophage apoptosis. J Immunol. 1994;152:2930-7.
- Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Advances in leishmaniasis. Lancet. 2005;366:1651-77.
- Naderer T, McConville J. The *Leishmania*-macrophage interaction: A metabolic perspective. Cel Microbiol. 2008;10:301-8.
- Olivier M, Atayde VD, Isnard A, Hassani K, Shio MT. *Leishmania* virulence factors: Focus on the metalloprotease GP63. Microbes Infect. 2012;14:1377-89.
- Osorio Y, Melby PC, Primez C, Chandrasekar B, Guarín N, Travi BL. The site of cutaneous infection influences the immunological response and clinical outcome of hamsters infected with *Leishmania panamensis*. Parasite Immunol. 2003;25:139-48.
- Ovalle-Bracho C, Londoño-Barbosa DA, Franco-Muñoz C, Clavijo-Ramírez C. Functional evaluation of gene silencing on macrophages derived from U937 cells using interference RNA (shRNA) in a model of macrophages infected with *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Parasitology. 2015;142:1682-92.
- Ovalle-Bracho C, Franco-Muñoz C, Londoño-Barbosa D, Restrepo-Montoya D, Clavijo-Ramírez C. Changes in macrophage gene expression associated with *Leishmania (Viannia) braziliensis* infection. PloS One. 2015;10:e0128934.
- Palma GI, Saravia N. *In situ* characterization of the human host response to *Leishmania panamensis*. Am J Dermatopathol. 1997;19:585-90.
- Peters N, Sacks D. Immune privilege in sites of chronic infection: *Leishmania* and regulatory T cells. Immunol Rev. 2006;213:159-79.



LECTURAS RECOMENDADAS

- Quereshi AA, Asahina A, Ohnuma M, Tajima M, Grandstein RD, Lerner EA. Immunomodulatory properties of maxadilan, the vasodilator peptide from sand fly salivary gland extracts. *Am J Trop Med Hyg.* 1996;54:665-71.
- Reithinger R, Dujardin J-C, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. *Lancet.* 2007;7:581-96.
- Rodrigues FM, Coelho Neto GT, Menezes JG, Gama ME, Goncalves EG, Silva AR, *et al.* Expression of Foxp3, TGF-beta and IL-10 in American cutaneous leishmaniasis lesions. *Arch Dermatol Res.* 2013;306:163-71.
- Rogers KA, DeKrey Gk, Mbow L, Gillespie D, Brodskyn CI, Titus RG. Type 1 and type 2 responses to *Leishmania major*. *FEMS Microbiol Lett.* 2002;209:1-7.
- Rodríguez G. Patogénesis de las leishmaniasis. *Acta Med Col.* 1988;13:83-7.
- Rogers ME. The role of *Leishmania* proteophosphoglycans in sand fly transmission and infection of the mammalian host. *Front Microbiol.* 2012;3:223.
- Romero GAS, Orge MGO, Guerra MVF, Paes MG, Macedo VO, Carvalho EM. Antibody response in patients with cutaneous leishmaniasis infected by *Leishmania (Viannia) braziliensis* or *Leishmania (Viannia) guyanensis* in Brazil. *Acta Tropica.* 2005;93:49-56.
- Sarmiento L, Ayala M, Peña S, Rodríguez G, Fermín Z, Tapia FJ. Estudio ultraestructural de la fagocitosis de promastigotes y amastigotes de *Leishmania mexicana* por la línea de células dendríticas FSDC. *Biomédica.* 2006;26(Supl.1):17-25.
- Srivastava S, Pandey SP, Jha MK, Chandel HS, Saha B. *Leishmania* expressed lipophosphoglycan interacts with Toll-like receptor (TLR)-2 to decrease TLR-9 expression and reduce anti-leishmanial responses. *Clin Exp Immunol.* 2013;172:403-9.
- Suffia I, Reckling SK, Salay G, Belkaid Y. A role for CD103 in the retention of CD4+CD25+ Treg and control of *Leishmania major* infection. *J Immunol.* 2005;174:5444-55.
- Tripathi P, Singh V, Naik S. Immune response to *Leishmania*: Paradox rather than paradigm. *Immunol Med Microbiol.* 2007;51:229-42.
- Turco SJ, Spath GF, Beverley SM. Is lipophosphoglycan a virulence factor? A surprising diversity between *Leishmania* species. *Trends Parasitol.* 2001;17:223-6.
- Vieira EL, Keesen TS, Machado PR, Guimaraes LH, Carvalho EM, Dutra WO, *et al.* Immunoregulatory profile of monocytes from cutaneous leishmaniasis patients and association with lesion size. *Parasite Immunol.* 2013;35:65-72.
- Von Stebut E. Immunology of cutaneous leishmaniasis: The role of mast cells, phagocytes and dendritic cells for protective immunity. *Eur J Dermatol.* 2007;17:115-22.
- Weigle K, Saravia NG. Natural history, clinical evolution, and the host-parasite interaction in New World cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol.* 1996;14:433-50.
- Zanger P, Kotter I, Kremsner PG, Gabrysch S. Tumor necrosis factor alpha antagonist drugs and leishmaniasis in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:670-6.



LECTURAS RECOMENDADAS

LEISHMANIASIS LATENTE

- Bimal S, Das VN, Sinha PK, Gupta AK, Verma N, Ranjan A, *et al.* Usefulness of the direct agglutination test in the early detection of subclinical *Leishmania donovani* infection: A community-based study. *Ann Trop Med Parasitol.* 2005;99:743-9.
- Fakhar M, Motazedian MH, Hatam GR, Asgari Q, Kalantari M, Mohebbali M. Asymptomatic human carriers of *Leishmania infantum*: Possible reservoirs for Mediterranean visceral leishmaniasis in southern Iran. *Ann Trop Med Parasitol.* 2008;102:577-83.
- Figueroa RA, Lozano LE, Romero IC, Cardona MT, Prager M, Pacheco R, *et al.* Detection of *Leishmania* in unaffected mucosal tissues of patients with cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia)* species. *J Invest Dermatol.* 2009;2009:638-46.
- Fitzpatrick MA, Caicedo JC, Stosor V, Ison MG. Expanded infectious diseases screening program for Hispanic transplant candidates. *Transpl Infect Dis.* 2010;12:336-41.
- Guevara P, Rojas E, González N, Scorza JV, Añez N, Valera M, *et al.* Presence of *Leishmania braziliensis* in blood samples from cured patients or at different stages of immunotherapy. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1994;1:385-9.
- Hasker E, Kansal S, Malaviya P, Gidwani K, Picado A, Singh RP, *et al.* Latent infection with *Leishmania donovani* in highly endemic villages in Bihar, India. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e2053.
- Le Fichoux Y, Quaranta JF, Aueuvre JP, Lelievre A, Marty P, Suffia I, *et al.* Occurrence of *Leishmania infantum* parasitemia in asymptomatic blood donors living in an area of endemicity in Southern France. *J Clin Microbiol.* 1999;37:1953-7.
- Mendonça MG, Brito M, Rodrigues E, Bandeira V, Jardim MI, Abath F. Persistence of *Leishmania* parasites in scars after clinical cure of American cutaneous leishmaniasis: Is there a sterile cure? *J Infect Dis.* 2004;189:1018-23.
- Ostyn B, Gidwani K, Khanal B, Picado A, Chappuis F, Singh SP, *et al.* Incidence of symptomatic and asymptomatic *Leishmania donovani* infections in high-endemic foci in India and Nepal: A prospective study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5:e1284.
- Otero A, Da Silva V, Luz K, Palatnik M, Pirmez C, Fernandes O, *et al.* Short report: Occurrence of *Leishmania donovani* DNA in donated blood from seroreactive Brazilian blood donors. *Am J Trop Med Hyg.* 2000;62:128-31.
- Romero I, Téllez J, Suárez Y, Cardona M, Figueroa R, Zelazny A, *et al.* Viability and burden of *Leishmania* in extranodal sites during human dermal leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4:e819.
- Scarlata F, Li Vecchi V, Abbadessa V, Giordano S, Infurnari L, Saporito L, *et al.* Serological screening for *Leishmania infantum* in asymptomatic blood donors and HIV+ patients living in an endemic area. *Infect Med.* 2008;16:21-7.
- Schubach A, Haddad F, Neto POM, Degraive W, Pirmez C, Grimaldi GJr, *et al.* Detection of *Leishmania* DNA by polymerase chain reaction in scars of treated human patients. *J Invest Dermatol.* 1998;178:911-4.
- Schubach A, Marzochi MCA, Cuzzi-Maya T, Oliveira AV, Araujo ML, Oliveira ALC, *et al.* Cutaneous scars in American tegumentary leishmaniasis patients: A site of *Leishmania (Viannia) braziliensis* persistence and viability eleven years after antimonial therapy and clinical cure. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;58:824-7.



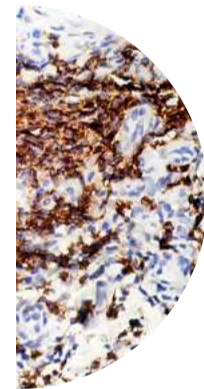
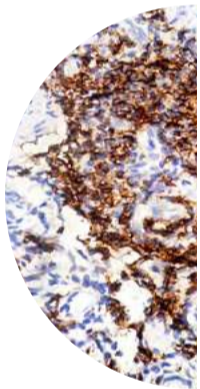
LECTURAS RECOMENDADAS

- Vergel C, Palacios R, Cadena H, Posso CJ, Valderrama L, Pérez M, *et al.* Evidence for *Leishmania (Viannia)* parasites in the skin and blood of patients before and after treatment. *J Invest Dermatol.* 2006;194:503-11.

LEISHMANIASIS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

- García-Vidal C, Rodríguez-Fernández S, Teijon S, Esteve M, Rodríguez-Carballeira M, Lacasa JM, *et al.* Risk factors for opportunistic infections in infliximab-treated patients: The importance of screening in prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28:331-7.
- Hernández-Torres A, García-Vázquez E, Frías-Iniesta J, Herrero-Martínez JA, Gómez-Gómez J. Cutaneous leishmaniasis in a patient receiving infliximab. *Scand J Infect Dis.* 2013;45:567-9.
- Moreno D, Martínez P, Berbegal J, Femenia M. Visceral leishmaniasis infection in a rheumatoid arthritis patient treated with adalimumab: A case description and literature review. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:261-2.
- Tektonidou MG, Skopouli FN. Visceral leishmaniasis in a patient with psoriatic arthritis treated with infliximab: Reactivation of a latent infection? *Clin Rheumatol.* 2008;27:541-2.

CAPÍTULO 7
CLÍNICA





LEISHMANIASIS CUTÁNEA

La leishmaniasis cutánea puede afectar cualquier área de la piel, inclusive el cuero cabelludo, cuando este es alopecico. Es más frecuente en la cara y en las extremidades, áreas más expuestas a la picadura del mosquito.

Comienza como una pápula eritematosa que en pocos días o semanas evoluciona a un nódulo que se ulcera (FIGURAS 7.1 Y 7.2). La lesión más frecuente es la úlcera única, indolora, de bordes gruesos bien definidos y fondo granuloso (FIGURA 7.1), que ocurre en 70 a 80 % de los casos y es de fácil diagnóstico clínico. La presencia de lesiones múltiples es también frecuente.

Las variadas formas clínicas y su cronicidad producen cuadros de difícil diagnóstico (FIGURA 7.3). Existen formas clínicas bien definidas, como la leishmaniasis diseminada, la anérgica difusa, la úlcera de los chicleros y la leishmaniasis cutánea atípica. Las lesiones son proteiformes en las diversas formas clínicas. Las úlceras pueden ser dolorosas cuando están sobreinfectadas.



FIGURAS 7.1 A, B Y C

Úlceras típicas con bordes gruesos, acordonados, regulares y fondo limpio, granular. La cubierta homogénea, amarilla, representa fibrina, eritrocitos, restos epiteliales y abundantes polimorfonucleares con algunas colonias bacterianas.



FIGURAS 7.2
Lesiones incipientes de leishmaniasis cutánea



FIGURA 7.2 A
Pápula eritemato-edematosa de 10 días de evolución



FIGURA 7.2 B
Pápula eritematosa exulcerada de menos de un mes de evolución



FIGURA 7.2 C
Placa edematosa, eritematosa, con costra serosa central

FIGURAS 7.3
Lesiones leishmaniásicas de diagnóstico clínico difícil



FIGURA 7.3 A
Placa malar conformada por pápulas brillantes, eritematosas con costra serosa central



FIGURA 7.3 B
Placas y pápulas eritematosas confluentes de bordes irregulares, algunas con centro hiperqueratósico



FIGURA 7.3 C
Placa hiperpigmentada de bordes irregulares con áreas de piel sana y centro cicatricial



FIGURA 7.3 D
Extensa placa ulcerada de bordes acordonados, regulares y centro granular



FIGURA 7.3 E
Extensa úlcera de bordes regulares de más de 10 años de evolución



FIGURA 7.3 F
Extensa úlcera de fondo limpio, destructiva, con amputación de artejos, de más de 10 años de evolución. En la figuras E y F es indispensable descartar un carcinoma escamocelular, lo cual se hizo en estos pacientes.



FIGURAS 7.4 A 7.10
Leishmaniasis auricular



FIGURAS 7.4 A, B Y C
Placas eritematosas, edematosas con secreción serosa y exulceración en B.

Tienden a denominarse según su localización (por ejemplo, auricular) o por el tipo de lesión: anular, queloidiana, nodular, tumoral o verrugosa, y según su semejanza clínica con otras enfermedades cutáneas: lupoide, acneiforme, erisipeloides, psoriasiforme, esporotricoides o zosteriforme.

El espectro clínico de la leishmaniasis cutánea es enorme. A continuación se presentan ejemplos de las formas clínicas especiales y otras según la localización de la enfermedad.

FORMAS CLÍNICAS ESPECIALES

- Úlcera de los chicleros o leishmaniasis auricular
- Leishmaniasis verrugosa
- Leishmaniasis lupoide
- Leishmaniasis linfangítica
- Leishmaniasis cutánea diseminada
- Leishmaniasis anérgica cutánea difusa o leishmaniasis difusa
- Leishmaniasis cutánea atípica
- Leishmaniasis dérmica posterior a kala-azar

Úlcera de los chicleros o leishmaniasis auricular

Recibe este nombre porque los primeros pacientes con esta afección eran trabajadores mexicanos dedicados a recoger la goma del árbol del caucho, para usos industriales.

Se presenta como placas eritematosas, nódulos o úlceras del pabellón auricular, extremadamente crónicas, indoloras y costrosas (FIGURAS 7.4 A 7.10). No curan espontáneamente. En su forma crónica, a veces de décadas –hasta 40 a 50 años de evolución–, originan deformación y mutilación considerable del pabellón auricular (FIGURAS 7.9 Y 7.10).



FIGURA 7.5
Placa eritematosa, edematosa, ulcerada, impetiginizada, con pápulas y pústulas satélite exulceradas



FIGURA 7.6 A
Lesión de aspecto tumoral que compromete el lóbulo auricular y la piel preauricular, debajo de la cual hay una típica úlcera leishmaniásica.



FIGURA 7.6 B
Úlcera de la cara posterior del lóbulo auricular con nódulo satélite



FIGURA 7.6 C
Úlcera preauricular de bordes regulares, acordonados y fondo limpio que se extiende al trago. Nótese la adenopatía retroauricular.



FIGURA 7.7 A
Placa ulcerada de la hélice



FIGURA 7.7 B
Placa ulcerada, eritematosa de aspecto granuloso



FIGURA 7.7 C
Placa ulcerada costrosa lineal que compromete toda la hélice. Típica úlcera de los chichleros.



FIGURA 7.8 A
Placa edematosa, costrosa y verrugosa, con secreción serosa

FIGURA 7.8 B
Pápulas y placas costrosas que se extienden a la piel adyacente



FIGURA 7.9
Placas ulceradas costrosas de la cara, con destrucción de la oreja



FIGURA 7.10
Leishmaniasis auricular y mucosa concomitantes: esta coexistencia es rara. La destrucción y la deformación del pabellón auricular son notorias. Placas costrosas, ulceradas de la nariz y del labio superior; se confirmó extensión a la mucosa nasal.



El parásito es difícil de demostrar en las lesiones por frotis directo o por biopsia.

En su descripción inicial, en México, el agente etiológico era *Leishmania mexicana*, por lo tanto, no se acompañaba de lesiones mucosas. No obstante, otras especies (*L. panamensis*, *L. braziliensis*) también pueden producir leishmaniasis auricular, por lo cual es posible su asociación con leishmaniasis mucosa (FIGURA 7.10).

Leishmaniasis verrugosa

Se manifiesta como placas hiperqueratósicas, vegetantes, cubiertas por escamocostras (FIGURAS 7.11 A 7.13). Junto con la tuberculosis verrugosa cutis, algunas formas clínicas de esporotricosis, cromomicosis, paracoccidiodomicosis y lobomicosis, constituyen el síndrome verrugoso tropical.

El aspecto verrugoso se debe a la hiperplasia epidérmica secundaria a la inflamación difusa y granulomatosa de la dermis, y a una voluminosa capa córnea.



FIGURAS 7.11 A 7.13
Leishmaniasis verrugosa



FIGURA 7.11 A
Pápula incipiente

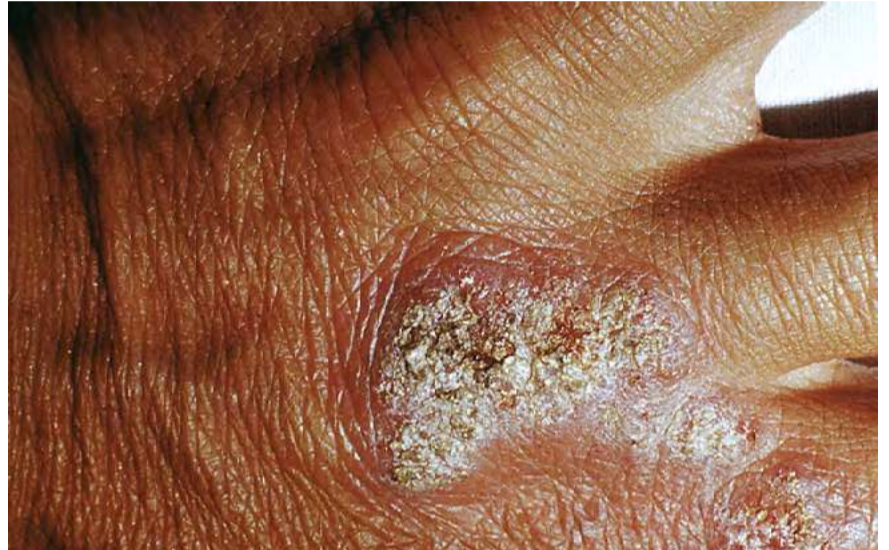


FIGURA 7.11 B
Placas verrugosas de distribución linfagítica



FIGURA 7.11 C
Placas verrugosas exuberantes



FIGURA 7.11 D
Placas verrugosas exuberantes



FIGURA 7.11 E
Placas verrugosas exuberantes con ulceración



FIGURA 7.12 A
Úlceras y placas verrugosas del brazo: síndrome verrugoso tropical.



FIGURA 7.12 B
Úlceras y placas verrugosas del brazo: síndrome verrugoso tropical



FIGURA 7.13 A
Placas verrugosas exuberantes hiperqueratósicas con eritema notorio perilesional



FIGURA 7.13 B
Placas verrugosas exuberantes hiperqueratósicas



FIGURAS 7.14
Leishmaniasis recidivante



FIGURA 7.14 A
Placa eritemato-violácea costrosa sobre cicatriz de enfermedad previa que se ve deprimida y lineal en el centro.



FIGURA 7.14 B
Cicatriz atrófica con pápulas de recidiva en su periferia

Leishmaniasis lupoide

Semeja clínicamente al lupus vulgar (FIGURAS 7.14 A Y B). Se presenta como pápulas situadas en el borde o en la periferia de la cicatriz dejada por una lesión previa, uno a 15 años atrás.

Es una forma recidivante de leishmaniasis (*leishmaniasis recidivans*) que usualmente afecta la cara, y tiende a ser crónica y destructiva. Su tratamiento es difícil.

Su diagnóstico no es fácil. En la biopsia se encuentran granulomas epitelioides con células gigantes, sin amastigotes. La leishmanina es fuertemente positiva.

Algunas leishmaniasis recidivantes no semejan el lupus vulgar, no afectan la cara y reaccionan bien al tratamiento con antimoniales (FIGURA 7.14 C).



FIGURA 7.14 C
Placas eritematosas con úlceras de recidiva en el centro y en la periferia



Leishmaniasis linfangítica

Consiste en la propagación de macrófagos parasitados a lo largo de los vasos linfáticos de la piel, a partir de la úlcera inicial, desde su vecindad hacia el extremo proximal al cuerpo. En su trayecto se forman cúmulos inflamatorios, localizados en la dermis profunda, en la unión dermo-hipodérmica o en la hipodermis, que adquieren aspecto de cordones fibrosos, pápulas o nódulos, sin ulceración (FIGURA 7.15).

Con el transcurso del tiempo se ulceran y semejan los nódulos escalonados de la esporotricosis, por lo cual a esta variante clínica se le ha llamado también “leishmaniasis esporotricóide” (FIGURAS 7.15 Y 7.16). Finalmente, los macrófagos con el parásito pueden llegar al ganglio linfático regional y originar la adenopatía leishmaniásica (FIGURA 7.17).

FIGURAS 7.15
Leishmaniasis linfangítica

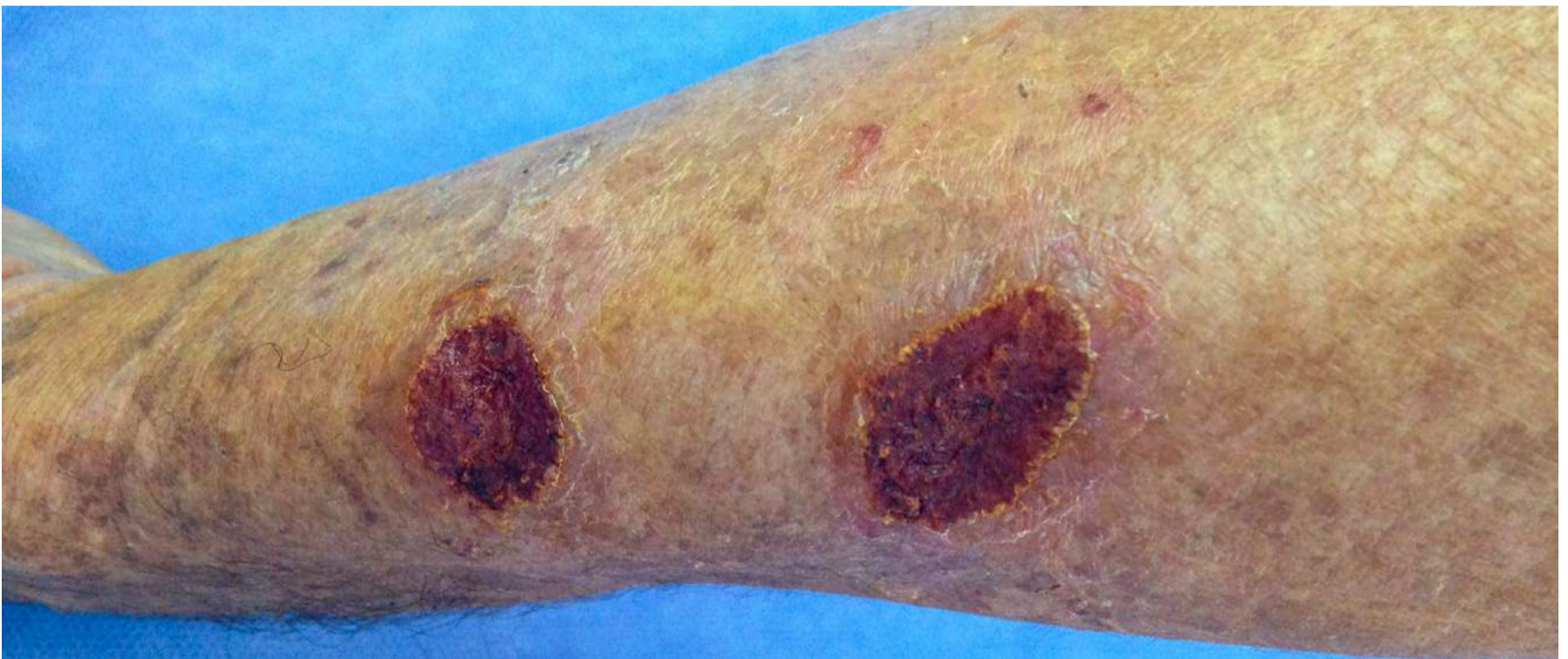


FIGURA 7.15 A
Dos úlceras leishmaniásicas en el dorso del antebrazo



FIGURA 7.15 B
Úlcera leishmaniásica del dorso de la mano
y nódulos escalonados del antebrazo



FIGURA 7.15 C
Úlcera leishmaniásica de la muñeca y cordón
fibroso del brazo como expresión de leishmaniasis
linfangítica confirmada por biopsia



FIGURA 7.15 C
Cordón fibroso del tercio inferior del brazo



FIGURAS 7.16 A, B Y C

Leishmaniasis linfangítica: ulceración de los antiguos nódulos cutáneos



FIGURAS 7.17

Adenopatía leishmaniásica



FIGURA 7.17 A
Cicatriz de leishmaniasis en la pierna y en la rodilla; cicatriz de la biopsia de la adenopatía inguinal. La adenopatía fue más llamativa que las úlceras cutáneas.



FIGURAS 7.17 B Y C
Adenopatías retroauriculares secundarias a leishmaniasis cutánea



Adenopatía leishmaniásica

En 10 a 80 % de los casos de las formas cutáneas o mucosas de Brasil puede detectarse una adenopatía regional moderada. En Colombia se ha encontrado en 70 % de los casos. Puede anteceder, ser concomitante o aparecer después de la úlcera cutánea (FIGURA 7.17).

Representa la inflamación granulomatosa secundaria a la colonización de la corteza ganglionar por macrófagos con el parásito. Puede ser concomitante con la leishmaniasis linfangítica, es decir, la afección nodular cutánea profunda se puede dar, probablemente, por propagación del parásito por los vasos linfáticos cutáneos, o presentarse sin este compromiso.

La llegada de macrófagos o células dendríticas con amastigotes al ganglio linfático, es una condición necesaria para montar una respuesta inmunitaria adecuada contra el parásito. Los ratones sometidos a linfadenectomía regional y posterior inoculación de amastigotes en la piel que drena al ganglio extirpado, desarrollan una forma diseminada y mortal de leishmaniasis. La leishmaniasis difusa se atribuye a una respuesta inmunitaria inadecuada que se produce al no llegar macrófagos con parásitos al ganglio linfático.

Los ganglios linfáticos más comúnmente afectados en las leishmaniasis cutáneas son los epitrocleares, submentonarios, retroauriculares e inguinales (FIGURA 7.17). La leishmaniasis visceral también compromete ganglios periféricos, además de los peritoneales y torácicos.



FIGURAS 7.18 A 7.21
Leishmaniasis diseminada

Leishmaniasis diseminada

Cursa con más de diez y hasta centenares de lesiones papulosas, acneiformes e hiperqueratósicas (FIGURAS 7.18 A 7.21), que no tienden a ulcerarse y que comprometen dos o más segmentos corporales. Por lo general, no se presentan nódulos. Puede cursar con leishmaniasis mucosa concomitante. No debe confundirse con la leishmaniasis difusa o anérgica diseminada.

El paciente no está inmunosuprimido y la leishmanina es positiva. En la biopsia, los parásitos no son especialmente abundantes. El tratamiento convencional cura la enfermedad.



FIGURAS 7.18 A, B Y C

Paciente con más de 100 pápulas y placas eritematosas diseminadas; obsérvese el compromiso del área alopécica del cuero cabelludo.





FIGURAS 7.19 A Y B

Múltiples pápulas y placas, algunas ulceradas, en el tronco y los brazos. El paciente tenía también lesiones en las piernas.



FIGURA 7.19 C

Placa conformada por pápulas acneiformes, algunas costrosas



FIGURAS 7.20 A Y B
Pápulas acneiformes múltiples agrupadas que forman placas; además, el paciente tenía lesiones en el tórax y las extremidades.



FIGURA 7.21
Pápulas y placas queratósicas (cortesía de Clara Jaramillo, Medellín).



FIGURAS 7.22 A 7.26
Leishmaniasis difusa

Leishmaniasis difusa

Es la forma anérgica de la enfermedad producida en América, principalmente, por *L. mexicana* y *L. amazonensis* y, en África, por *L. aethiopica*. Muy ocasionalmente la producen otras especies en ambos continentes. Se llama también leishmaniasis anérgica tegumentaria difusa. Las primeras observaciones de la entidad se hicieron en Venezuela en 1946 y en Bolivia en 1948 (FIGURA 7.22).

Comienza como una pápula o nódulo de superficie lisa y límites bien definidos. Después de tres meses a varios años de aparecida esta lesión, se presentan otras, numerosas y semejantes, que cada vez aumentan más en número (FIGURAS 7.23 Y 7.24). No tienden a ulcerarse, aunque pueden hacerlo (FIGURAS 7.24 D Y 7.25 D), y no afectan las mucosas.

Es poco frecuente, pero muy importante, porque en su evolución crónica es resistente a muchos tratamientos, por la anergia del paciente ante el parásito. La leishmanina es negativa (FIGURA 7.26). Los amastigotes son muy abundantes en las lesiones y el aspecto de la biopsia es característico (VÉASE CAPÍTULO 8. PATOLOGÍA).

Se han registrado cerca de medio centenar de casos en Venezuela, de donde provienen estudios significativos. Existe un foco en República Dominicana. En Colombia se ha confirmado una veintena de casos.

El tratamiento con calor local de una lesión inicial fue satisfactorio. Algunos pacientes se han curado con tratamientos múltiples y prolongados (VÉASE CAPÍTULO 11. TRATAMIENTO).



FIGURA 7.22
Paciente boliviano con placas y nódulos en la cara y en las orejas (reproducida con permiso de: Prado Barrientos L. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1948;46:415-24).



FIGURAS 7.23 A Y B
Nódulo voluminosos como única expresión de inicio de la enfermedad (cortesía de Biomédica)



FIGURAS 7.24 A Y B

Lesiones incipientes: pápulas confluentes que forman placas.



FIGURAS 7.24 C Y D

Lesiones diseminadas nodulares en el mismo paciente un año después, algunas ulceradas (cortesía de Pedro Miguel Román (q.e.p.d.), Cúcuta). (Figura C, reproducida con autorización de Rev Soc Col Dermatol).



FIGURAS 7.25 A, B, C Y D

Leishmaniasis difusa. Niña de 14 años con incontables pápulas agrupadas que forman extensas placas; hay algunas lesiones ulceradas en las piernas (D) (Figura 7.25A: Reproducida con autorización de Rev Soc Col Dermatol. Figura 7.25 C: reproducida con autorización de: Rodríguez G, Orozco LC, eds. Lepra. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1996).



Leishmaniasis cutánea atípica

Se presenta en América Central (Costa Rica, El Salvador, Nicaragua y Honduras). Es producida por *L. chagasi* y afecta niños menores de cinco años y adultos jóvenes.

Las lesiones consisten en dos a tres nódulos de 3 a 30 mm de diámetro, no ulcerados, que pueden durar años sin diseminarse y sin afección mucosa ni visceral.

En el 20 % de los pacientes la leishmanina es nehativa (FIGURA 7.26). Algunos niños de las mismas zonas pueden presentar leishmaniasis visceral; son de menor edad y desnutridos, comparados con los que solo sufren leishmaniasis cutánea por la misma especie del parásito. Se trata, entonces, de una especie de *L. chagasi* que se comporta como dermatropa o viscerotropa, según el estado inmunitario del huésped.

Se ha sugerido que el vector de *L. chagasi* en Costa Rica tiene poco maxadilán, lo cual influye en que el parásito no comprometa las vísceras.

Leishmania chagasi es la causa de leishmaniasis cutánea en el sur de Europa y en el Medio Oriente; produce nódulos ulcerados que curan espontáneamente en 8 a 12 meses y dejan inmunidad.

En Colombia, se han confirmado pocos casos de leishmaniasis cutánea producidos por *L. chagasi*, con placas y úlceras extensas.



FIGURA 7.26
Leishmanina negativa (cortesía de Biomédica)



Leishmaniasis dérmica posterior a kala-azar

Su agente etiológico es *L. donovani* y se manifiesta clínicamente por numerosas pápulas, placas y nódulos que rara vez se ulceran.

No se conocen casos originarios de América Latina. Se presenta en la India y en Sudán. En la India se manifiesta uno a seis años después de tratada la forma visceral, es persistente, extensa y requiere tratamiento. En Sudán se presenta durante el tratamiento de la leishmaniasis visceral o uno a seis meses después de terminado este. Involuciona espontáneamente, por lo menos, en 25 % de los casos.

Leishmaniasis según su localización

Cualquier zona de la piel puede presentar lesiones leishmaniásicas, bien sea por picadura del vector o por extensión o diseminación de la lesión inicial. Generalmente, el cuero cabelludo no se afecta, aunque las personas calvas pueden presentar lesiones en la cabeza. Las lesiones de los dedos de las manos y de los pies generan discapacidad y no es rara su presentación como perionixis leishmaniásica.

Algunas localizaciones muy raras de úlceras leishmaniásicas, por ejemplo, perianales, deben hacer sospechar inmunosupresión y asociación con sida. A continuación se ilustran lesiones de diversas zonas corporales (FIGURAS 7.27 A 7.45).

FIGURAS 7.27
Leishmaniasis nasal



FIGURAS 7.27 A y B
Úlceras leishmaniásicas típicas



FIGURAS 7.27 E Y F
Ejemplos de leishmaniasis mucocutánea, con extensión de la lesión a la mucosa, por contigüidad; además, muestran placa costrosa malar, con pápulas periféricas de extensión de la enfermedad.

FIGURAS 7.27 C Y D
Leishmaniasis mucocutánea, placa ulcerada que compromete la punta nasal y que insinúa extensión a la mucosa.





FIGURAS 7.28
Leishmaniasis cutánea de la cara



FIGURA 7.28 A
Nódulo ulcerado



FIGURA 7.28 B
Úlcera típica



FIGURA 7.28 C
Placa verrugosa, infiltrada



FIGURA 7.28 D
Úlcera con pápulas satélites ulceradas



FIGURA 7.28 E
Placa de centro cicatricial y borde verrucoso. Las lesiones en D y E se extienden a la piel vecina frontal alopécica



FIGURA 7.28 F
Extensa placa eritematosa, costrosa que compromete la frente, la nariz y los párpados.



FIGURAS 7.29
Leishmaniasis cutánea palpebral



FIGURA 7.29 A
Placa exulcerada del canto externo



FIGURA 7.29 B
Placa ulcerada extensa



FIGURA 7.29 C
Nódulo ulcerado



FIGURA 7.29 D
Placa eritemato-edematosa, extensa y ulcerada



FIGURA 7.29 E
Placa eritematosa, edematosa y descamativa



FIGURA 7.29 F
Placa eritematosa y descamativa, manejada inicialmente como eccema palpebral



FIGURA 7.30
Placas ulceradas edematosas de la frente, los párpados y la nariz. Se sugirió clínicamente carcinoma basocelular.



FIGURAS 7.31
Leishmaniasis cutánea del cuello



FIGURA 7.31 A
Nódulo ulcerado eritematoso y pápula satélite

FIGURA 7.31 B
Placa exuberante de bordes gruesos y pápulas satélite





FIGURAS 7.32 Y 7.33
Leishmaniasis cutánea del tronco



FIGURA 7.32 A
Placa ulcerada extensa con borde eritematoso y múltiples pápulas satélite



FIGURA 7.32 B
Múltiples pápulas, algunas ulceradas y costrosas. No había lesiones en otro segmento corporal, por lo cual no se diagnosticó como leishmaniasis diseminada.



FIGURA 7.33 A
Leishmaniasis zosteriforme: placa lineal en el flanco izquierdo



FIGURA 7.33 B
Placa eritematosa extensa, ulcerada y con pápulas satélite ulceradas



FIGURA 7.33 C
Placa verrugosa fisurada perianal



FIGURAS 7.34 A 7.36
Leishmaniasis cutánea de los brazos y las manos



FIGURA 7.34 A
Úlcera de borde acordonado con varias pápulas satélite



FIGURA 7.34 C
Nódulo bien definido en el codo. Debe tenerse precaución de que no represente el inicio de una leishmaniasis difusa.



FIGURA 7.34 B
Extensa úlcera irregular del brazo, de borde grueso y fondo granuloso, con áreas amarillentas en la superficie. El diagnóstico clínico fue de pioderma gangrenoso.



FIGURAS 7.35 A, B, C, D Y E
Úlceras típicas, una de ellas con pápulas satélite



FIGURA 7.36 A
Extensa placa edematosa, ulcerada e irregular, que se extiende a los dedos.



FIGURA 7.36 B
Extensa úlcera en la muñeca, cubierta por algunas costras hemáticas.





FIGURAS 7.37 A 7.38
Leishmaniasis cutánea de los dedos



FIGURA 7.37 A
Nódulo ulcerado sobre la falange media



FIGURA 7.37 B
Placa eritematosa, edematosa, ulcerada



FIGURA 7.37 C
Placa eritematosa, edematosa, ulcerada



FIGURA 7.37 D
Úlceras con borde costroso y fondo granular, con compromiso óseo



FIGURAS 7.38 A, B Y C
Perionixis leishmaniásica. Placas edematosas, ulceradas periungulares y costrosas.



FIGURAS 7.39 A 7.44

Leishmaniasis cutánea del muslo, las piernas y los pies



FIGURA 7.39 A

Nódulos ulcerados de la cara anterior del muslo



FIGURA 7.39 B

Úlcera de fondo limpio y varias pápulas satélite ulceradas



FIGURA 7.40 A

Úlcera típica infrapatelar



FIGURA 7.40 B

Úlcera típica en la cara interna de la rodilla



FIGURA 7.40 C

Placa ulcerada costrosa en la pierna, con áreas cicatriciales y varias pápulas satélite



FIGURA 7.41 A
Placa ulcerada
eritematosa con edema
perilesional importante



FIGURA 7.41 B
Úlcera maleolar interna



FIGURA 7.41 C
Úlcera plantar típica



FIGURA 7.42 A
Placa ulcerada, edematosa con
amplia extensión a la piel adyacente



FIGURAS 7.42 B Y C
Úlceras leishmaniásicas
típicas



FIGURA 7.44
Placa edematosa, eritematosa y vegetante, del dedo gordo del pie, con perionixis

FIGURAS 7.43 A Y B

Placa extensa ulcerada que compromete todo el dedo gordo del pie por su cara ventral y dorsal, con pérdida de la uña.

FIGURAS 7.45

Leishmaniasis del pene



FIGURAS 7.45 A, B Y C
Úlceras leishmaniásicas típicas



LEISHMANIASIS MUCOSA

Es la forma que afecta la mucosa nasal, bucal, faringo-laríngea, conjuntival y genital (FIGURAS 7.46 A 7.57). Esta presentación es propia de la leishmaniasis americana, en la cual *L. braziliensis*, *L. panamensis* y *L. guyanensis* son los agentes etiológicos. Ocasionalmente, *L. aethiopica* produce lesiones mucosas en Etiopía, Kenia y Uganda; en Europa, *L. infantum* también produce lesiones mucosas que pueden permanecer como tales o conducir a leishmaniasis visceral.

Según la Organización Panamericana de la Salud, la proporción anual de casos de leishmaniasis mucosa en el 2013 fue de 1 % en Colombia, de 3 % en Brasil, de 11 % en Argentina, de 16 % en Bolivia y de 45 % en Paraguay.

Se le llama también 'leishmaniasis mucocutánea' porque las lesiones de la mucosa se pueden extender a la piel vecina o viceversa (FIGURAS 7.46 A 7.51) o porque pueden encontrarse simultáneamente lesiones cutáneas y mucosas (FIGURA 7.57). También, porque el origen del compromiso mucoso puede ser la propagación del parásito desde una lesión de la piel a la mucosa nasal, oral, faringo-laríngea y, excepcionalmente, a la conjuntiva.

La leishmaniasis mucosa auténtica es la que sigue a una lesión cutánea, distante de la mucosa afectada. La mucosa nasal se compromete en 90 a 100 % de los casos de este tipo de la enfermedad (FIGURAS 7.48 A 7.55 Y 7.58), por lo cual, cuando no existe este compromiso nasal, debe pensarse en otras posibilidades diagnósticas.

La mucosa nasal es el sitio más frecuente de las lesiones producidas por *L. braziliensis*, aunque también puede afectar la de la boca, la faringe y la laringe (FIGURA 7.56).



La propagación del parásito a la nariz puede ocurrir por vía sanguínea, linfática o por contacto directo. La menor temperatura de la nariz (27 a 33 °C) y la congestión vascular del tabique nasal anterior y del piso nasal, favorecen el desarrollo del parásito. Los factores que facilitan su presentación se presentan en el [CUADRO 7.1](#).

- Sexo masculino
- Edad: adultos, viejos
- Migrantes de áreas sin leishmaniasis a zonas endémicas de la forma cutánea
- Duración prolongada de la enfermedad cutánea
- Lesiones por encima de la cintura pélvica
- Lesiones diseminadas o numerosas con compromiso de la cara
- Úlceras cutáneas extensas
- Desnutrición
- Enfermedades concomitantes
- Lesión previa, crónica, sin tratamiento
- Uso de esteroides en el tratamiento de la lesión cutánea

CUADRO 7.1

Factores de riesgo para desarrollar leishmaniasis mucosa



FIGURAS 7.46
Leishmaniasis mucocutánea



FIGURAS 7.46 A
Nódulo ulcerado del labio superior y nódulo ovoide hiperqueratósico del ala y la punta nasal izquierdas, sin compromiso de la mucosa nasal, en una mujer joven



FIGURA 7.46 B
Placa eritematosa, infiltrada y ulcerada, del mentón y la piel del labio inferior, junto con placa eritematosa, infiltrada y erosionada del ala nasal, con compromiso mucoso



FIGURA 7.46 C
Nódulo ulcerado con pápulas satélites en el mentón y la piel del labio inferior, y úlcera de fondo limpio en el labio superior



FIGURAS 7.47 A y B
Placas muy edematosas, eritematosas y ulceradas



FIGURAS 7.47 C y D
Extensas placas eritematosas muy edematosas y exulceradas



FIGURAS 7.48

Leishmaniasis mucocutánea de la nariz y del labio superior

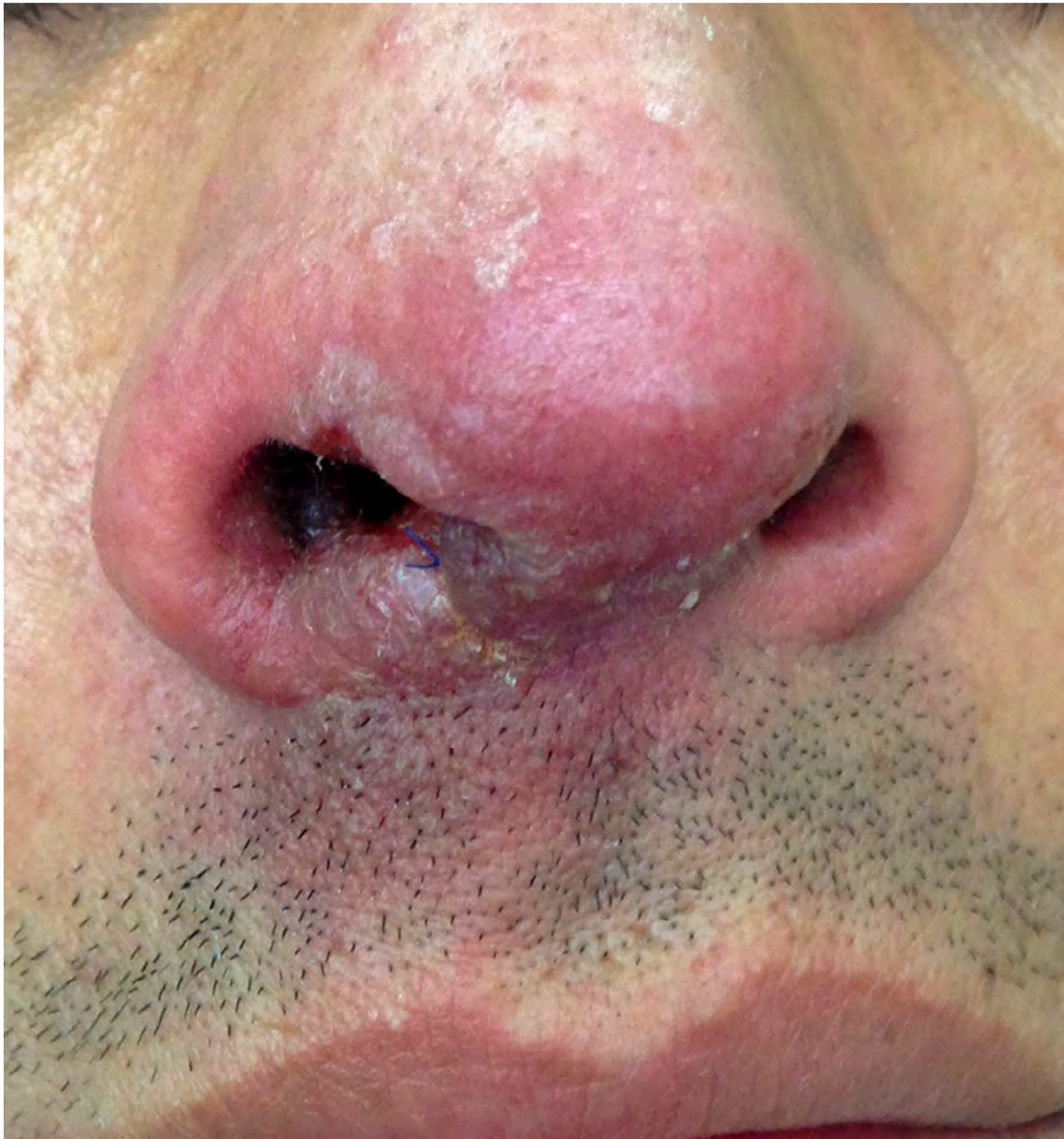


FIGURA 7.48 A

Placa eritematosa, infiltrada de la punta y el ala nasal con extensión a la mucosa y a la piel de labio superior



FIGURA 7.48 B

Placa eritematosa, con costras hemáticas y engrosamiento del ala nasal, que se extiende a la mucosa.



FIGURA 7.48 C

Placa eritematosa e infiltrada, con rinorrea serosa y amplio compromiso de la mucosa nasal, desde donde se ha extendido a la piel del labio superior, que muestra una placa ulcerada con costra hemática.

FIGURAS 7.49 A A 7.51

Leishmaniasis mucocutánea



FIGURAS 7.49 A Y B

Estas dos mujeres presentan leishmaniasis de la mucosa nasal, que deforma la nariz y compromete la región malar y la piel del labio superior.



FIGURA 7.49 C

Úlcera que compromete la parte superior del *filtrum* y la columela.



FIGURA 7.49 D

Placa eritematosa y edematosa de la nariz y la piel del labio superior. En el examen clínico se encontró compromiso mucoso nasal bilateral.



FIGURA 7.50 A Y B

La lesión de la mucosa nasal ha inducido la pérdida de la columela, lo cual hace que haya caída de la punta nasal, con deformidad. La lesión se extiende a las alas nasales, y a la piel y mucosa del labio superior, que muestran placas extensas, ulceradas y costrosas, con pápulas satélite.



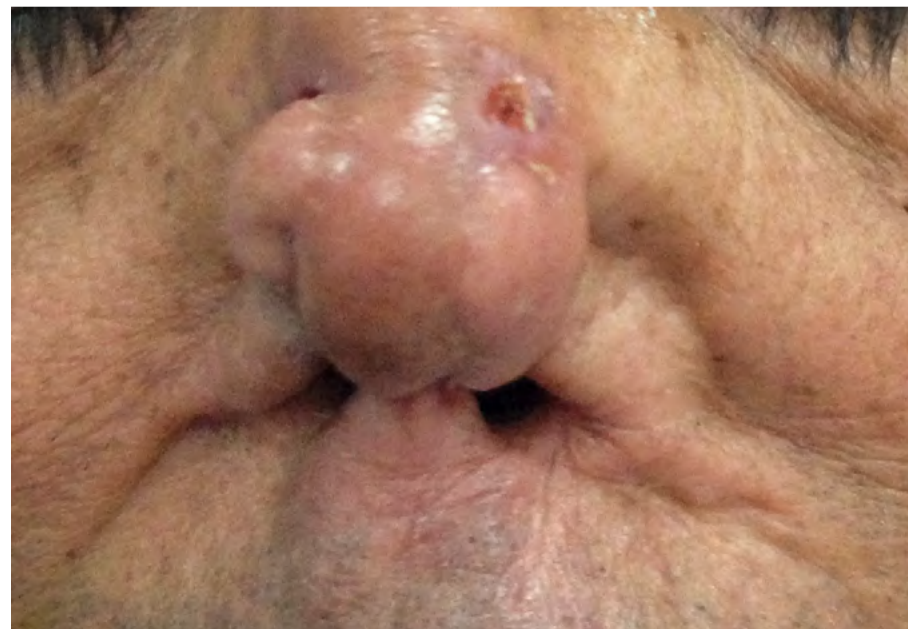
FIGURA 7.51 A

Paciente de 17 años con amputación parcial de la nariz, deformidad y extensas placas ulceradas en los labios e infiltración de las encías, con extensión de las úlceras a la piel del maxilar inferior. Además, tenía compromiso de faringe y laringe; falleció por bronconeumonía.



FIGURAS 7.51 B Y C

Dstrucción del tabique nasal, columela y *filtrum*, con compromiso del labio superior (B reproducida con permiso de Biomédica).



FIGURAS 7.51 D Y E

Dstrucción y deformidad importante de la nariz, con extensión al labio superior en D. La lesión en E es residual y cicatricial. La placa ulcerada del surco y la vertiente nasal izquierdos sugirió recidiva de la leishmaniasis, pero la biopsia confirmó que se trataba de un carcinoma basocelular trabecular.



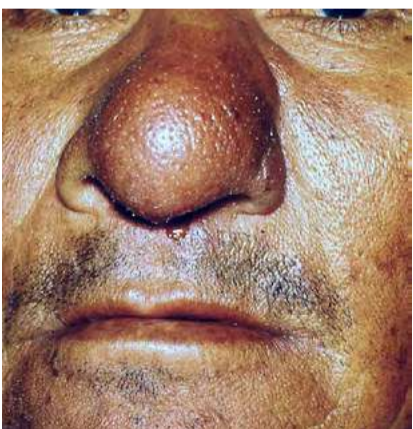
FIGURA 7.52
Leishmaniasis mucosa nasal. Amputación completa de la nariz con persistencia de la lesión en su base



FIGURA 7.53
Leishmaniasis mucocutánea. Compromiso mucoso nasal extenso con deformación notoria de la nariz por compromiso de la columela y extensión a la piel malar y del labio superior.



FIGURA 7.54
Leishmaniasis de la mucosa nasal. Placa eritematosa infiltrada y ulcerada, con perforación del tabique nasal.



FIGURAS 7.55 A, B, C, D Y E
Leishmaniasis de la mucosa nasal. Destrucción del tabique y de la columela, con nariz caída que toma el aspecto de la nariz de tapir.



FIGURAS 7.56
Leishmaniasis de la mucosa oral



FIGURAS 7.56 A, B Y C
Placas infiltradas de aspecto granuloso, en empedrado, que comprometen el paladar duro, el blando y la faringe.



FIGURA 7.56 D
Lesiones cicatriciales con pérdida de los pilares anteriores y posteriores y de la úvula, después del tratamiento



FIGURA 7.56 E
Cicatrices cutáneas atróficas, hipopigmentadas, con surcos deprimidos, del mismo paciente de la figura anterior. Estas cicatrices corresponden a leishmaniasis cutánea curada espontáneamente 20 años antes.



FIGURAS 7.57
Leishmaniasis cutánea y mucosa simultáneas



FIGURA 7.57 A
Placa ulcerada costrosa en el codo; nariz, con pérdida de la columela y perforación del tabique.

FIGURA 7.57 B
Amplia úlcera del codo y lesión de la mucosa nasal que se extiende al labio superior (reproducida con autorización de Biomédica).



FIGURA 7.58 A Y B
Leishmaniasis mucosa. Indígena colombiano con placa costrosa en la mucosa nasal y la piel del labio superior, y placas granulosas del paladar blando.



FIGURA 7.58 C
Este mismo paciente presentaba una cicatriz de leishmaniasis cutánea curada de forma espontánea un año antes, lo cual es una ayuda diagnóstica considerable.



Con técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha demostrado que en 81 % de las personas con lesiones cutáneas producidas por *L. panamensis* y *L. braziliensis*, hay ADN del parásito en su mucosa nasal, amigdalina y conjuntival desde las fases tempranas de la enfermedad cutánea.

Cuando no se refiere una lesión cutánea previa, es posible que el parásito se haya establecido inicialmente en la zona de transición cutáneo-mucosa o que la lesión cutánea inicial fuera mínima y pasajera.

La lesión mucosa puede ser simultánea con la cutánea (4 %) (FIGURA 7.57), o presentarse meses o años después de curada esta última (FIGURAS 7. 51, 7.56 Y 7.58). La mayoría de los casos se presentan antes del año de haber curado la lesión cutánea o después de uno a cinco años de haberse iniciado. La presencia de la cicatriz cutánea es una ayuda considerable para el diagnóstico de la leishmaniasis mucosa (FIGURAS 7.56 E Y 7.58).

Hemos atendido pacientes con leishmaniasis mucosa que se manifestó 60 años después de haber curado la úlcera de la piel. Las lesiones mucosas iniciales pueden ser pequeñas y poco sintomáticas, por lo que es muy importante una buena inspección clínica del caso sospechoso. Los síntomas iniciales incluyen prurito nasal, formación de costras, epistaxis, congestión, obstrucción, secreción seromucosa nasal crónica, sensación de masa y disfonía.

La infiltración, ulceración y perforación del tabique ocurren más tarde, con destrucción parcial o total de la pirámide nasal y de otras partes afectadas de la boca y los labios (FIGURAS 7.49 A 7.55). Estas lesiones no curan espontáneamente, destruyen gravemente el tejido mucoso y perforan el tabique nasal, más comúnmente en su parte anterior. La deformación nasal puede semejar la nariz de un tapir (FIGURA 7.55 C Y D). Además, se pueden presentar infecciones bacterianas secundarias, potencialmente letales (FIGURAS 7.49 A 7.55).



La leishmaniasis mucosa es un diagnóstico difícil de hacer. Se deben recordar los siguientes criterios propios de la entidad:

1. Produce lesiones destructivas, crónicas y granulomatosas, de la mucosa naso-buco-faríngea.
2. En el 92 % de los casos existe el antecedente de úlcera cutánea leishmaniásica, que curó espontáneamente o con tratamiento completo o incompleto.
3. En Colombia, es excepcional el compromiso mucoso sin cicatriz cutánea previa; es posible que la lesión cutánea haya sido discreta y tenue.

La concomitancia de lesión cutánea y de la mucosa es baja: de 2 a 4 % (FIGURA 7.57).

La leishmanina es fuertemente positiva (96 %) (FIGURA 7.60). En la biopsia se observa inflamación difusa con granulomas mal definidos, sin conglomerados de células epitelioides o gigantes, y abundantes plasmocitos. Se encuentran amastigotes, escasos, en el 50 % de los casos (VÉASE CAPÍTULO 8. PATOLOGÍA).

La leishmaniasis mucosa debe estudiarse con varios métodos que incluyen clínica, epidemiología, cultivo, títulos de anticuerpos por IFI, leishmanina y PCR (VÉASE CAPÍTULO 9. DIAGNÓSTICO).



FIGURA 7.59
Cicatriz cutánea atrófica, estelar, hiperpigmentada y de borde grueso. Paciente con leishmaniasis mucosa.

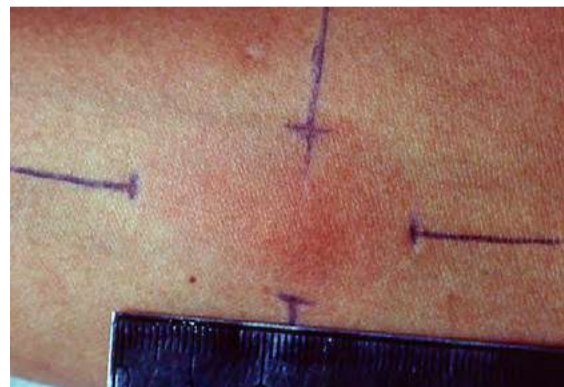


FIGURA 7.60
Leishmanina fuertemente positiva en un paciente con leishmaniasis mucocutánea



FIGURAS 7.61 Y 7.62
Leishmaniasis visceral

LEISHMANIASIS VISCERAL

Es una enfermedad rural, suburbana y urbana, según la adaptación del vector y de los reservorios. Es producida por *L. chagasi* (*L. infantum*) en América, por *L. donovani* en Asia y África, y por *L. infantum* en el sur de Europa.

En Colombia, menos del 1 % de los casos anuales de leishmaniasis son viscerales y cerca del 90 % de los afectados son niños menores de 10 años de edad. Entre el 2008 y el 2012, se confirmaron 106 casos de leishmaniasis visceral en Colombia. *Leishmania infantum* afecta principalmente a los niños, mientras que *L. donovani* afecta a pacientes de cualquier edad.

El uso de drogas intravenosas en pacientes con sida es una importante forma de transmisión de *L. infantum* y de producir la forma visceral en varios países europeos del Mediterráneo, lo cual ha sustituido la necesidad del vector.

El periodo de incubación es de dos a seis meses, pero hay casos en que es muy corto (10 días) o en los que puede ser de más de un año. Hay casos de infección sin enfermedad, de curación espontánea o con enfermedad leve que el sistema inmunitario termina controlando.

Los niños presentan retraso del desarrollo, pérdida de peso, apatía, anorexia, fiebre prolongada con dos picos diarios, micropoliadenopatías y hepato-esplenomegalia (FIGURAS 7.61 Y 7.62). La esplenomegalia es muy notoria, lo cual ha generado el nombre de “enfermedad del bulto” para esta leishmaniasis, en varias regiones colombianas, como los departamentos de Tolima y Huila.

La leishmaniasis visceral es mortal sin tratamiento y, con atención médica, tiene de 7 a 10 % de letalidad.

La leucopenia notoria, que varía entre 2.000 y 4.000 células por mm³, corresponde a neutropenia y eosinopenia. También hay anemia, aumento de la velocidad de sedimentación globular e hipoalbuminemia. El estímulo inmunológico persistente induce hipergammaglobulinemia; por esta razón, el suero del paciente sufre diversos

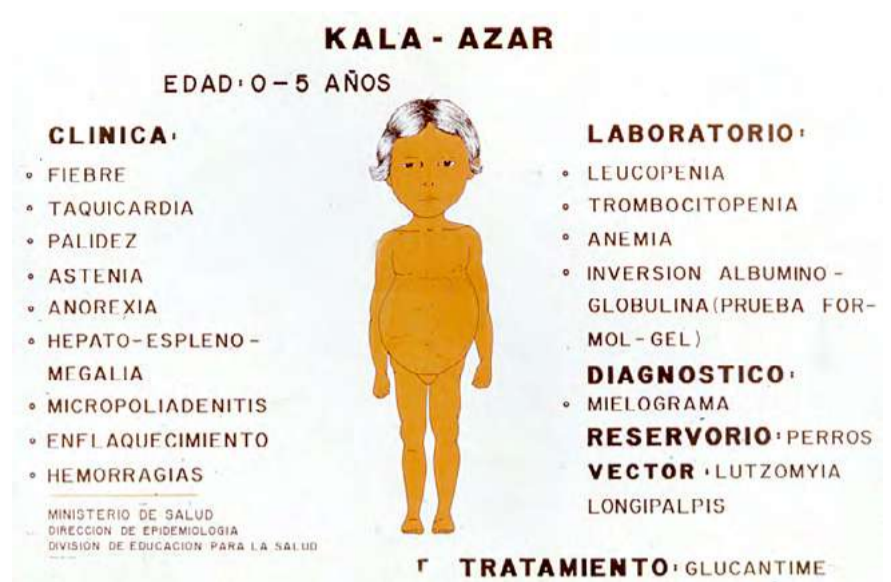


FIGURA 7.61
Afiche educativo para su diagnóstico, realizado en el Instituto Nacional de Salud en 1970. La prueba de formol-gel no se recomienda en la actualidad.



FIGURA 7.62 A
Gemelos de El Espinal (Tolima) con hepatoesplenomegalia (cortesía de Pablo López)



FIGURA 7.62 B
Hepatoesplenomegalia en niña de cuatro años



FIGURA 7.62 C
Niña de un año de edad del área urbana de Cartagena con hepatoesplenomegalia (cortesía de Pilar Zambrano y Martha Ayala, Instituto Nacional de Salud, Bogotá)



grados de coagulación cuando se le añade una gota de formol (prueba de Napier), método que está en desuso por su baja sensibilidad y especificidad (VÉASE CAPÍTULO 9. DIAGNÓSTICO). Estos datos fueron resumidos en un cartel para prevenir la enfermedad, desarrollado en el Instituto Nacional de Salud, hacia los años 70 del siglo pasado, y que sigue teniendo vigencia (FIGURA 7.61).

La distribución de la enfermedad en nuestro país sigue la presencia de los vectores *Lutzomyia longipalpis* y *Lu. evansi*, e incluye los departamentos de Cundinamarca, Tolima, Huila, Santander, Cesar, Córdoba y Bolívar (FIGURA 5.9, APÉNDICE 5). Por lo tanto, en un niño de esta procedencia, con síndrome febril prolongado, anemia, leucopenia y hepatoesplenomegalia, se debe sospechar de inmediato la posibilidad de leishmaniasis visceral.

El diagnóstico se confirma, en primer lugar, por aspirado de bazo o médula ósea, antes de proceder a la biopsia de médula ósea, ganglionar, hepática o esplénica, o por determinación de títulos de anticuerpos en la sangre. Las biopsias de hígado o bazo requieren hospitalización y personal especializado para practicarlas. La PCR en sangre periférica es muy sensible, específica y poco invasiva, y requiere un laboratorio especializado (VÉASE CAPÍTULO 9. DIAGNÓSTICO). La prueba de rK39, que permite medir los anticuerpos en sangre, es barata, rápida y poco invasiva (VÉASE CAPÍTULO 9. DIAGNÓSTICO). Rara vez es posible encontrar el parásito en un frotis de sangre periférica.

La madre embarazada con leishmaniasis visceral puede transmitir transplacentariamente la enfermedad al recién nacido, quien comenzará a presentar síntomas a los seis meses de nacido. Es una posibilidad excepcional.



FIGURAS 7.63 A 7.67
Leishmaniasis en niños



FIGURA 7.63 A
Lesión incipiente constituida por pápula eritematosa de 8 mm de diámetro



FIGURA 7.63 B
Placa eritematosa, costrosa y edematosa, de límites indefinidos. Las pápulas eritematosas pueden corresponder a lesiones satélite de leishmaniasis cutánea.



CONDICIONES ESPECIALES

Leishmaniasis en niños

Cualquiera de las formas clínicas de leishmaniasis puede presentarse en niños. En Colombia, el 90 % de los casos de leishmaniasis visceral se presenta en niños y ya se discutió en la sección anterior. Aquí se incluyen las formas mucocutáneas. En las **FIGURAS 7.63 A 7.70** se ilustran lesiones de leishmaniasis cutánea y mucocutánea.

Las lesiones afectan la cara en 65 a 75 % de los casos y los miembros superiores se afectan en segundo lugar. Las úlceras son múltiples en la tercera parte de los casos, lo cual, además de la localización facial, se considera un factor de riesgo para desarrollar leishmaniasis mucosa.

En Brasil, un factor de riesgo importante para la leishmaniasis en los niños, es la presencia de una persona que haya tenido la enfermedad en la misma casa del niño, especialmente en el último año. Esto sugiere la posibilidad de que el hombre sea el reservorio y la fuente de infección.

Además, se presentan condiciones epidemiológicas especiales, entre ellas, la presencia intradomiciliaria o peridomiciliaria del vector. Otro aspecto importante de la leishmaniasis infantil, es que el metabolismo del antimonio de meglumina (Glucantime®) es más rápido en niños, por lo cual este tratamiento debe suministrarse y controlarse con especial cuidado.

FIGURA 7.63 C
Placa costrosa, eritematosa y extensa



FIGURA 7.64 A
Placa eritematosa con ulceración
en los extremos



FIGURA 7.64 B Y C
Úlceras típicas de leishmaniasis cutánea



FIGURA 7.64 D
Úlcera cubierta por gruesa costra hemática



FIGURA 7.64 E
Úlcera con costra hemática y borde infiltrado



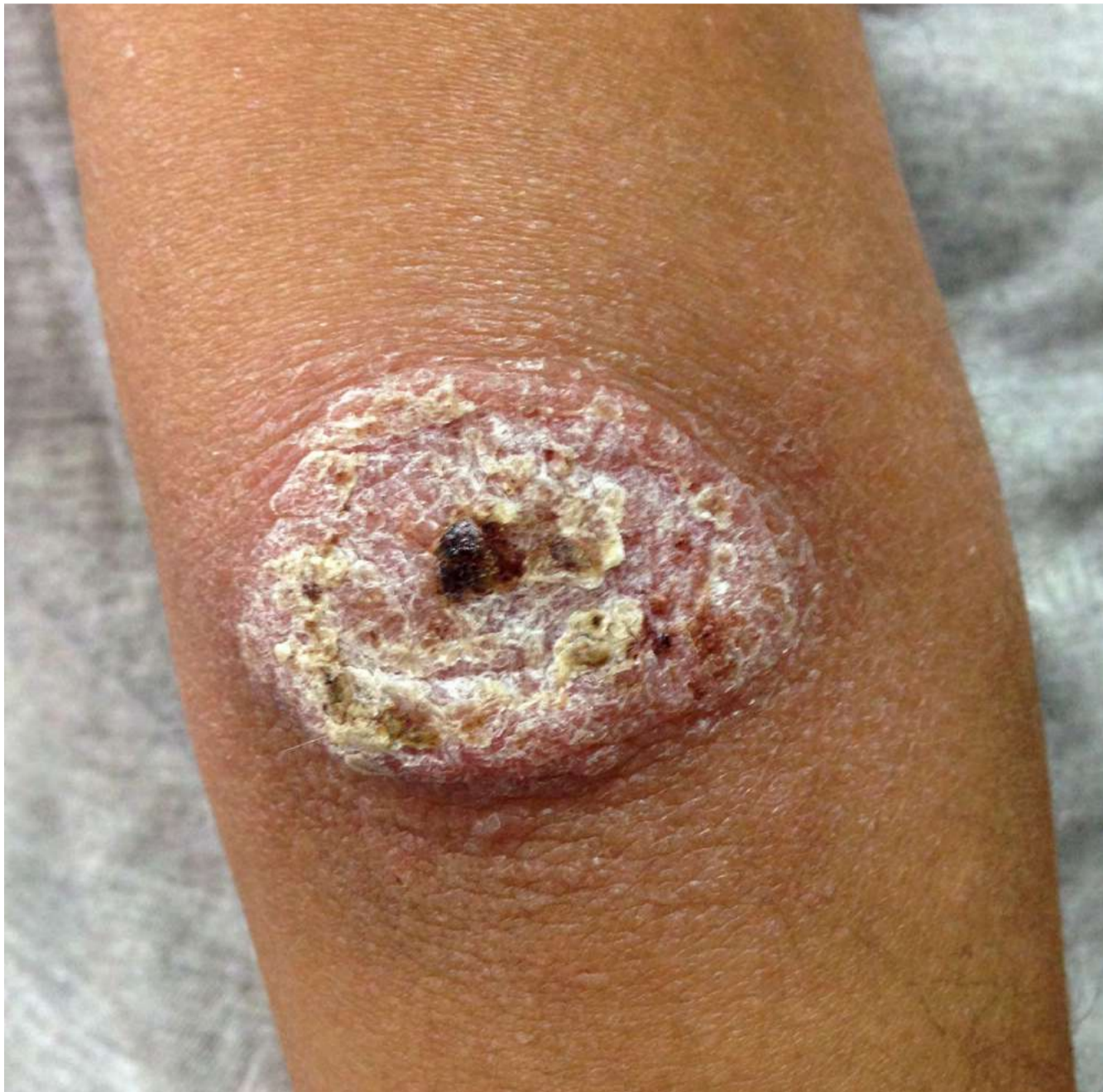
FIGURA 7.65 A
Nódulo verrugoso de borde grueso



FIGURA 7.65 B
Extensa placa hiperqueratósica verrugosa, ulcerada
y con borde grueso bien definido



FIGURA 7.65 C
Placa eritematosa, edematosa y ulcerada



FIGURAS 7.66 A, B, C Y D
Úlceras de fondo granuloso y borde grueso bien definido, verrugosa en D



FIGURAS 7.67 A Y B
Extensa placas con ulceración periférica, pápulas satélite y amplia zona de cicatrización central (A, cortesía de Ángel Jaimes, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá)

FIGURAS 7.68 Y 7.69
Leishmaniasis mucocutánea en niños



FIGURA 7.68 A
Placa eritematosa, costrosa, que se inició en la piel nasal y se ha extendido a la mucosa adyacente.



FIGURA 7.68 B
Placa costrosa que comenzó en la piel de la nariz y se extendió a la mucosa nasal; hay una pápula satélite.



FIGURA 7.68 C
Leishmaniasis mucosa ulcerada del labio superior y placa hiperqueratósica en el cuello



FIGURA 7.69 A
Niño de siete meses de edad con extensas placas costrosas que comenzaron en la piel y se extendieron a la mucosa nasal, con destrucción y deformación de la nariz.



FIGURA 7.69 B
Amputación nasal con ulceración de la piel del labio superior



FIGURA 7.70 A, B Y C
Leishmaniasis recidivante en niños. Pápulas ulceradas sobre la cicatriz y sobre sus bordes.



Leishmaniasis y embarazo

En el embarazo disminuye la inmunidad celular y aumenta la humoral. La concomitancia de leishmaniasis y embarazo es ocasional. Se han descrito casos de leishmaniasis visceral durante el embarazo en India, Sudán, Europa mediterránea y Brasil; en este último país se han diagnosticado 11 casos. La leishmaniasis visceral puede inducir aborto espontáneo, retardo en el crecimiento intrauterino, leishmaniasis congénita y mortinatos. La forma cutánea también se ha presentado en mujeres embarazadas.

La leishmaniasis visceral durante la gestación representa una situación especial por varias eventualidades, como son:

1. presentación o reactivación de la enfermedad;
2. enfermedad más grave, con anemia intensa;
3. posibilidad de transmisión de la enfermedad al feto si la madre no recibe tratamiento;
4. dificultad de tratamiento porque varios medicamentos antileishmaniásicos están contraindicados en el embarazo por su toxicidad y teratogenicidad.

En 26 mujeres brasileñas embarazadas con leishmaniasis cutánea, las lesiones fueron voluminosas, vegetantes, exofíticas y persistentes durante toda la gestación; los abortos y los mortinatos fueron más frecuentes. En las biopsias se observó mayor inflamación, con abundancia de neutrófilos.

La mujer embarazada con leishmaniasis debe recibir tratamiento. Los antimoniales están contraindicados por la posibilidad de que induzcan aborto, retraso mental o mielomeningocele en el feto y alteraciones hepato-renales en la madre. La anfotericina B liposómica es curativa e impide que la enfermedad se transmita al feto. No produce especial toxicidad materna ni fetal.



En la leishmaniasis cutánea, el calor local es una alternativa terapéutica. Las compresas calientes durante cinco minutos, sin sensación de quemadura, tres veces al día, son útiles. Otro esquema es la termoterapia con una a tres aplicaciones de calor local (50 °C durante 30 segundos), una vez por semana. En pacientes no gestantes, la termoterapia ha demostrado efectividad en Colombia y Guatemala en cerca del 70 % de los casos, controlados hasta tres meses después del tratamiento.

No hay experiencias sobre el tratamiento antileishmaniásico durante la lactancia.

Leishmaniasis y sida

Por la inmunosupresión que genera, el sida propicia una mayor gravedad en cualquier forma de leishmaniasis. La asociación entre VIH y leishmaniasis se comenzó a detectar en el sur de Europa en 1985 y, en Brasil, en 1987. Esta asociación favorece la persistencia y la multiplicación de ambos gérmenes. Algunos componentes de *Leishmania spp.* propician la expresión viral y el VIH induce una respuesta inmunitaria de tipo Th2, que no afecta al parásito. La expresión de la leishmaniasis aumenta cuando la cantidad de linfocitos T CD4 es menor de 200 por mm³ y se convierte en mortal con un recuento menor de 100 por mm³.

En los pacientes con sida e inmunosuprimidos, la leishmaniasis se comporta como una enfermedad oportunista en sus formas cutánea, mucosa o visceral, que puede aparecer 8 a 12 años después del tratamiento anti-*Leishmania*. Esto nos recuerda que, una vez que una persona se infecta con una especie de *Leishmania*, algunos parásitos persisten de por vida en sus macrófagos.

La leishmaniasis visceral en pacientes con sida puede ser producida por cualquier especie del parásito, que es capaz de generalizarse y afectar cualquier órgano, incluyendo el sistema nervioso central.



Las lesiones cutáneas son numerosas y consisten en manchas eritematosas, pápulas, placas psoriasiformes o semejantes a las lesiones de la dermatomiositis, nódulos verruciformes y úlceras simples (FIGURAS 7.71 A 7.73).

Las lesiones mucosas de la nariz, la boca y la rinofaringe son frecuentes, lo mismo que las de los genitales externos. El compromiso mucoso puede ser anterior o concomitante con el cutáneo.

La localización aberrante de las lesiones cutáneas de leishmaniasis puede sugerir la coexistencia de sida: una úlcera leishmaniásica perianal condujo al diagnóstico de leishmaniasis y sida.

En pacientes con sida, la leishmaniasis puede presentarse sobre otras lesiones de la piel, como sarcoma de Kaposi, criptococosis, angiomatosis bacilar, infecciones por micobacterias atípicas, o en la piel aparentemente normal, en los conductos sudoríparos y sobre tatuajes.

La leishmaniasis puede manifestarse en la piel como expresión del síndrome de reconstitución inmunitaria (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*) que se presenta en pacientes con sida que reciben tratamiento antirretroviral. Paradójicamente, se presenta cuando disminuye la carga viral y aumenta el número de linfocitos T. Entonces, estos reaccionan contra un germen existente antes del tratamiento antirretroviral. En general, esto sucede entre las cuatro y las ocho semanas de iniciado este tratamiento. Se presentan pápulas y placas eritematosas generalizadas. El síndrome de reconstitución inmunitaria ocurre con micobacterias, hongos, virus herpes, hepatitis viral, lepra o leishmaniasis, entre otras enfermedades infecciosas.

La leishmaniasis visceral en Europa se aceptó e incluyó entre las enfermedades indicadoras de sida. En España, Francia, Italia y Portugal, tener sida aumenta 100 a 1.000 veces el riesgo de sufrir leishmaniasis visceral; en estos países se presenta en 1,5 a 9 % de los pacientes con sida.

FIGURAS 7.71 A 7.73

Leishmaniasis cutánea difusa en diferentes fases evolutivas, en un paciente de 29 años, con sida (cortesía de Yoanet Solías y Carlos Pérez, Hospital Militar Central, Bogotá).



FIGURAS 7.71 A y B

Máculas y placas eritematosas, violáceas, con pápulas y nódulos en su superficie, costrosos, algunos exulcerados. Nótese el compromiso periungular en la última imagen.



FIGURAS 7.71 C, D, E Y F
Máculas y placas eritematosas, violáceas, con pápulas y nódulos en su superficie, costrosos, algunos exulcerados. Nótese el compromiso periungual en la última imagen.



En general, en los casos de sida, la leishmaniasis visceral presenta las manifestaciones clínicas habituales de esta enfermedad. En el 20 % de los casos no hay hepatomegalia ni esplenomegalia y puede cursar con lesiones cutáneas en 8 a 18 % de los pacientes.

En los países europeos anteriormente mencionados, la leishmaniasis visceral dejó de ser predominante en los niños, para afectar adultos en el 75 % de los casos. Por lo general, son drogadictos que comparten agujas con sus compañeros, las cuales pueden portar el parásito y, por consiguiente, el vector ya no es imprescindible.

En general, cuando el sida se asocia con leishmaniasis visceral, esta cursa con fiebre, malestar general, escalofríos, pérdida de peso, anorexia y malestar en el epigastrio. Puede haber linfadenopatías, inclusive como única manifestación clínica.

En pacientes con leishmaniasis visceral y gran compromiso del sistema inmunitario, puede haber afectación de sitios atípicos como tubo digestivo, peritoneo, pulmón, espacio pleural y piel. La leishmaniasis esofágica puede causar disfagia y odinofagia, que debe distinguirse de otras causas de esofagitis, como la candidiasis.

Se sospecha que una leishmaniasis puede estar asociada con sida cuando recidiva después de un tratamiento adecuado, cuando las lesiones son numerosas y muy ricas en amastigotes, o cuando tienen localización inusual. En quienes no reciben tratamiento antirretroviral, la recurrencia de la leishmaniasis visceral es del 90 %, aunque también se presenta en los que lo reciben.

Con PCR se demuestra la persistencia del ADN del parásito, a pesar del tratamiento, y las lesiones se hacen recurrentes y subintrantes.

El estudio histopatológico de las biopsias de piel muestra acantosis leve e infiltración dérmica difusa de macrófagos vacuolados, con plasmocitos y pocos linfocitos. El número de amastigotes es exuberante (VÉASE CAPÍTULO 8. PATOLOGÍA).



FIGURAS 7.72 A, B Y C
Pápulas y placas costrosas, exulceradas sobre piel con eritema difuso



FIGURAS 7.73 A y B

Nódulos simétricos de superficie lisa y pápulas y placas eritematosas. Nótese las placas eritematosas digitales y periungulares.



LECTURAS RECOMENDADAS

LEISHMANIASIS CUTÁNEA

- Aara N, Khandelwal K, Bumb RA, Mehta RD, Ghiya BC, Jakhar R, *et al.* Clinico-epidemiologic study of cutaneous leishmaniasis in Bikaner, Rajasthan, India. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89:111-5.
- Ampuero J, Macedo V, Marsden P. Características clínicas da leishmaniose tegumentar em crianças de 0 a 5 anos em uma área endêmica de *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39:22-6.
- Ampuero J, Urdaneta M, Macedo VO. Factores de riesgo para la transmisión de leishmaniasis cutánea en niños de 0 a 5 años en un área endémica de *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Cad Saúde Publ.* 2005;21:161-70.
- Antinori S, Schifanella L, Corbellino M. Leishmaniasis: New insights from an old and neglected disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:109-18.
- Añez N, Rojas A, Vargas-Díaz E, Medina V, Crisante G, Yepes JY. Estudio epidemiológico sobre leishmaniasis visceral en la región del occidente de Venezuela con especial referencia a la detección de infecciones inaparentes. *Bol Mal Salud Amb.* 2012;52:245-56.
- Bari AU, Rahman SB. Many faces of cutaneous leishmaniasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74:23-7.
- Bari AU. Clinical spectrum of cutaneous leishmaniasis: An overview from Pakistan. *Dermatol Online J.* 2012;18:4.
- Belli A, Garcia D, Palacios X, Rodríguez B, Valle S, Videa E, *et al.* Widespread atypical cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (L) chagasi* in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;61:380-5.
- Bongiorno M, Pistone G, Aricò M. Unusual clinical variants of cutaneous leishmaniasis in Sicily. *Int J Dermatol.* 2009;3:286-9.
- Calvopina M, Gómez EA, Uezato H, Kato H, Nonaka S, Hashiguchi Y. Atypical clinical variants in New World cutaneous leishmaniasis: Disseminated, erysipeloid, and recidiva cutis due to *Leishmania (V.) panamensis*. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73:281-4.
- Calvopina M, Martínez L, Hashiguchi Y. Cutaneous leishmaniasis “chiclero’s ulcer” in subtropical Ecuador. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89:195-6.
- Clayton R, Grabczynska S. Mucocutaneous leishmaniasis presenting as facial cellulitis. *J Laryngol Otol.* 2005;119:567-9.
- Douba MD, Abbas O, Wali A, Nassany J, Aouf A, Tibbi MS, *et al.* Chronic cutaneous leishmaniasis, a great mimicker with various clinical presentations: 12 years experience from Aleppo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:1224-9.
- El-Hassan AM, Zijlstra EE. Leishmaniasis in Sudan. 1. Cutaneous leishmaniasis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 2001;95(Suppl.1):1-17.
- Ganguly S, Das NK, Barbhuiya JN, Chatterjee M. Post-kala-azar dermal leishmaniasis –an overview. *Int J Dermatol.* 2010;49:921-31.
- García-Almagro D. Leishmaniasis cutánea. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:1-24.
- Grimaldi G, Tesh RB. Leishmaniasis of the New World: Current concepts and implications for future research. *Clin Microbiol Rev.* 1993;6:230-50.
- Handler MZ, Patel PA, Kapila R, Al-Qubati Y, Schwartz RA. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:897-908.
- Iftikhar N, Bari I, Ejaz J. Rare variants of cutaneous leishmaniasis: Whitlow, paronychia, and sporotrichoid. *Int J Dermatol.* 2003;42:807-9.



LECTURAS RECOMENDADAS

- Islam S, Kenah E, Bhuiyan MA, Rahman KM, Goodhew B, Ghalib CM, *et al.* Clinical and immunological aspects of post-kala-azar dermal leishmaniasis in Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89:345-53.
- Marsden PD. Clinical presentations of *Leishmania braziliensis braziliensis*. *Parasitol Today.* 1985;1:129-33.
- Morales CA, Palacio J, Rodríguez G, Camargo YG. Zosteriform cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) panamensis* and *Leishmania (Viannia) braziliensis*: Report of three cases. *Biomédica.* 2014;34:340-4.
- Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Advances in leishmaniasis. *Lancet.* 2005;366:1651-77.
- Omidian M, Mapar MA. Chronic zosteriform cutaneous leishmaniasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2006;72:41-2.
- Pérez C, Solías, Rodríguez G. Leishmaniasis difusa en un paciente con sida. *Biomédica.* 2006;26:485-97.
- Reithinger R, Dujardin J-C, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. *Lancet.* 2007;7:581-96.
- Rodríguez-Barraquer I, Góngora R, Prager M, Pacheco R, Montero LM, Navas A, *et al.* Etiologic agent of cutaneous leishmaniasis in Tolima, Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78:276-82.
- Rodríguez G. Leishmaniasis. *Biomédica.* 1983;3:77-99.
- Rodríguez G, Corredor A, Cáceres E, Cassiano G, Arroyo C, Paláu MT, Boshell J. Leishmaniasis difusa. *Biomédica.* 1985;5:95-111.
- Rodríguez G. Leishmaniasis difusa. *Rev Asoc Col Dermatol.* 2000;8:33-7.
- Saldanha ACR, Costa AA, Gama M, Elkoury AN, Barral A, Bezerril AC, *et al.* Cura clínica da leishmaniose cutânea difusa no Brasil. *Gazeta Med Bahia.* 2009;79(Supl.3):52-61.
- Salmanpour R, Handjani F, Zerehsaz F, Ardehali S, Panjehshahin MR. Erysipeloid leishmaniasis: An unusual clinical presentation. *Eur J Dermatol.* 1999;9:458-9.
- Singh S, Sharma U, Mishra J. Post-kala-azar dermal leishmaniasis: Recent developments. *Int J Dermatol.* 2011;50:1099-108.
- Turetz ML, Machado PR, Ko AL, Alves F, Bittencourt A, Almeida RP, *et al.* Disseminated leishmaniasis: A new and emerging form of leishmaniasis observed in northeastern Brazil. *J Infect Dis.* 2002;186:1828-34.
- Vélez ID, Agudelo S, Robledo S, Jaramillo L, Segura I, Soccol V, *et al.* Diffuse cutaneous leishmaniasis with mucosal involvement in Colombia, caused by an enzymatic variant of *Leishmania panamensis*. *Trans R. Soc Trop Med Hyg.* 1994;88:199.
- World Health Organization. Control of the leishmaniasis. Technical report series 949. Geneva: WHO; 2010.
- Wortmann GW, Aronson NE, Miller RS, Blazes D, Oster CN. Cutaneous leishmaniasis following local trauma: A clinical pearl. *Clin Infect Dis.* 2000;31:199-201.
- Zijlstra EE, El-Hassan AM. Leishmaniasis in Sudan. 4. Post kala-azar dermal leishmaniasis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 2001;95(Suppl.1):59-76.

LEISHMANIASIS LINFANGÍTICA

- Al-Gindan Y, Kubba R, El-Hassan AM, Omer AHS, Kutty MK, Saeed MBM. Dissemination in cutaneous leishmaniasis. II. Satellite papules and subcutaneous nodules. *Int J Dermatol.* 1988;27:702-6.



LECTURAS RECOMENDADAS

- Al-Gindan Y, Kubba R, El-Hassan AM, Omer AHS, Kutty MK, Saeed MBM. Dissemination in cutaneous leishmaniasis. III. Lymph node involvement. *Int J Dermatol.* 1989;28:248-50.
 - Azadeh B. "Localized" leishmania lymphadenitis: A light and electron microscopic study. *Am J Trop Med Hyg.* 1985;34:447-55.
 - Barral A, Guerreiro J, Bomfim G, Correia D, Barral-Netto M, Carvalho EM. Lymphadenopathy as the first sign of human cutaneous infection by *Leishmania braziliensis*. *Am J Trop Med Hyg.* 1995;53:256-9.
 - Berger TG, Meltzer MS, Oster CN. Lymph node involvement in leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol.* 1985;12:993-6.
 - Daneshbod K. Localized lymphadenitis due to *Leishmania* simulating toxoplasmosis. *Am J Clin Pathol.* 1978;69:462-7.
 - Kubba R, Al-Gindan Y, El-Hassan AM, Omer AHS, Kutty MK, Saeed MBM. Dissemination in cutaneous leishmaniasis. II. Satellite papules and subcutaneous nodules. *Int J Dermatol.* 1988;27:702-6.
 - Kubba R, El-Hassan AM, Al-Gindan Y, Omer AHS, Kutty MK, Saeed MBM. Dissemination in cutaneous leishmaniasis. I. Subcutaneous nodules. *Int J Dermatol.* 1987;26:300-4.
 - Masmoudi A, Ayadi N, Khabir A, Bouzid L, Bouassida S, Meziou TJ, *et al.* Sporotrichoid cutaneous leishmaniasis in Tunisia: A clinical and histological study. *Ann Dermatol Venereol.* 2008;135:63-7.
 - Rodríguez G. Adenopatía leishmaniásica. *Biomédica.* 1986;6:14-20.
 - Rodríguez G. Leishmaniasis y sistema linfático. *Acta Méd Col.* 2000;25:199-203.
- ### LEISHMANIASIS Y EMBARAZO
- Adam GK. Maternal and perinatal outcomes of visceral leishmaniasis (kala-azar) treated with sodium stibogluconate in eastern Sudan. *Int J Gynecol Obst.* 2009;107:208-10.
 - Caldas AJM, Costa JML, Gama MEA, Ramos EAG, Barral A. Visceral leishmaniasis in pregnancy: A case report. *Acta Tropica.* 2003;88:39-43.
 - Eltoun IA, Zijlstra EE, Ali M, Ghalib HB, Satti MM, Eltoun B, *et al.* Congenital kala-azar and leishmaniasis in the placenta. *Am J Trop Med Hyg.* 1992;46:57-62.
 - Figueiró-Fihlo EA, El Beitune P, Queiroz GT, Somensi RS, Morais NO, Dorval ME, *et al.* Visceral leishmaniasis and pregnancy: Analysis of cases reported in a central-western region of Brazil. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;278:13-6.
 - Figueiró-Filho EA, Duarte G, El-Beitune P, Quintana SM, Maia TL. Visceral leishmaniasis (kala-azar) and pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2004;12:31-40.
 - Kumar A, Mittal M, Prasad S. Treatment of leishmaniasis in pregnancy. *Int J Gynecol Obstetr.* 2001;72:189-90.
 - Mescouto-Borges MRM, Maués E, Costa DL, Pranchevicius MCS, Romero GAS. Congenitally transmitted visceral leishmaniasis: Report of two Brazilian cases. *Br J Infect Dis.* 2013;17:263-6.
 - Morgan DJ, Guimaraes LH, Machado PRL, D'Óliveira Jr A, Almeida RP, Lago EL, *et al.* Cutaneous leishmaniasis during pregnancy: Exuberant lesions and potential fetal complications. *Clin Infect Dis.* 2007;45:478-82.
 - Mueller M, Balasegaram M, Koummuki Y, Ritmeijer K, Santana MR, Davidson R. A comparison of liposomal amphotericin B with sodium stibogluconate for the treatment of visceral leishmaniasis in pregnancy in Sudan. *J Antimicrob Chemoth.* 2006;58:811-5.



LECTURAS RECOMENDADAS

- Pagliano P, Carannante N, Rossi M, Gramiccia M, Gradoni L, Faella FS, *et al.* Visceral leishmaniasis in pregnancy: A case series and a systematic review of the literature. *J Antimicrobiol Chem.* 2005;55:229-33.
- Topno RK, Pandey K, Das VNR, Kumar N, Bimal S, Verma RB, *et al.* Visceral leishmaniasis in pregnancy-the role of Amfotericin B. *Ann Trop Med Parasitol.* 2008;102:267-70.
- Turine-Neto P, Figueiró-Filho E, Oliveira V, Coelho L, Breda I, Melo L, *et al.* Visceral leishmaniasis and pregnancy: A retrospective study of cases reported in Brazil. *Int J Gynecol Obstet,* 2009;107(Suppl 2):S364.
- Halpert E, Rodríguez G, Hernández CA. Leishmaniasis. In: Irvine A, Hoeger P, editors. *Textbook of Pediatric Dermatology.* Third edition. London: Blackwell Publishing Ltd.; 2011.
- Jones J, Bowling J, Watson J, Vega-López F, White J, Higgins E. Old World cutaneous leishmaniasis infection in children: A case series. *Arch Dis Child.* 2005;90:530-1.
- Kafetzis DA. An overview of paediatric leishmaniasis. *J Postgrad Med.* 2003;49:31-8.
- Kharfi M, Benmously R, El Fekin N, Daoud M, Fitoure Z, Mokhtar I, *et al.* Childhood leishmaniasis: Report of 106 cases. *Dermatol Online J.* 2004;10:6.

LEISHMANIASIS EN NIÑOS

- Ampuero J, Macedo V, Marsden P. Características clínicas da leishmaniose tegumentar em crianças de 0 a 5 anos em uma área endêmica de *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39:22-6.
- Ampuero J, Urdaneta M, Macedo VO. Factores de riesgo para la transmisión de leishmaniasis cutánea en niños de 0 a 5 años en un área endémica de *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Cad Saúde Pública.* 2005;21:161-70.
- Blanco VM, Cossio A, Martínez JD, Saravia NG. Clinical and epidemiologic profile of cutaneous leishmaniasis in Colombian children: Considerations for local treatment. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89:359-64.
- Delgado O, Silva S, Coraspe V, Ribas MA, Rodríguez-Morales AJ, Navarro P, *et al.* American cutaneous leishmaniasis in children and adolescents from north-central Venezuela. *Trop Biomed.* 2008;25:178-83.
- Guerra JAO, Barbosa MGV, Oureiro ACP, Coelho C, Rosa GG, Coelho LI. Leishmaniose tegumentar americana em crianças: aspectos epidemiológicos de casos atendidos em Manaus, Amazonas, Brasil. *Cad Saúde Pública.* 2007;23:2215-23.
- Sharifi I, Fekri AR, Aflatoonian MR, Khamesipour A, Mahboudi F, Dowlati Y, *et al.* Leishmaniasis recidivans among school children in Bam, South-east Iran, 1994-2006. *Int J Dermatol.* 2010;49:557-61.
- Talari SA, Talaei R, Shajari G, Vakili Z, Taghaviardakani A. Childhood cutaneous leishmaniasis: Report of 117 cases from Iran. *Kor J Parasitol.* 2006;44:355-60.
- Zaraa I, Ishak F, Kort R, El Euch D, Mokni M, Chaker E, *et al.* Childhood and adult cutaneous leishmaniasis in Tunisia. *Int J Dermatol.* 2010;49:790-3.

LEISHMANIASIS Y SIDA

- Berry A, Abraham B, Dereure J, Pinzani V, Bastien P, Reynes J. Two case reports of symptomatic visceral leishmaniasis in AIDS patients concomitant with immune reconstitution due to antiretroviral therapy. *Scand J Infect Dis.* 2004;36:225-7.
- Colasanti J, Altamirano J, Espinoza L. An unwelcome synergy: Leishmaniasis and HIV. *Am J Med.* 2013;126:114-6.



LECTURAS RECOMENDADAS

- Colomba C, Saporito L, Vitale F, Reale S, Vitale G, Casuccio A, *et al.* Cryptic *Leishmania infantum* infection in Italian HIV infected patients. *BMC Infect Dis.* 2009;9:199-205.
 - Cota GF, de Sousa MR, de Freitas Nogueira BM, Gomes LI, Oliveira E, Assis TS, *et al.* Comparison of parasitological, serological, and molecular tests for visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: A cross-sectional delayed-type study. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89:570-7.
 - Farooq U, Choudhary S, Chacon AH, Lebrun E, Shiman MI, Hernández J, *et al.* Post-kala-azar dermal leishmaniasis in HIV-infected patients with AIDS: A report of two cases diagnosed in the USA. *Int J Dermatol.* 2013;52:1098-104.
 - Lindoso JAL, Barbosa RN, Posada-Vergara MP, Duarte MIS, Oyafuso LK, Amato VS, *et al.* Unusual manifestations of tegumentary leishmaniasis in AIDS patients from New World. *Br J Dermatol.* 2009;160:311-8.
 - Mishra S, Shukla A, Tripathi AK, Kumar A. Visceral leishmaniasis with HIV co-infection and cervical lymphadenopathy. *BMJ Case Rep.* 2013 doi:10.1136/bcr-2012-008433
 - Okwor I, Uzonna JE. The immunology of *Leishmania*/HIV co-infection. *Immunol Res.* 2013;56:163-71.
 - Pérez C, Solías Y, Rodríguez G. Leishmaniasis cutánea difusa en un paciente con sida. *Biomédica.* 2006;26:485-97.
 - Posada-Vergara M, Lindoso JA, Tolezano JE, Pereira-Chiocola VL, Silva MV, Goto H. Tegumentary leishmaniasis as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome in 2 patients with AIDS. *J Infect Dis.* 2005;192:1819-22.
 - Sinha S, Fernández G, Kapila R, Lambert WC, Schwartz RA. Diffuse cutaneous leishmaniasis associated with the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J Dermatol.* 2008;47:1263-70.
- ### LEISHMANIASIS MUCOSA
- Benmously-Mlika R, Fenniche S, Kerkeni N, Aoun K, Khedim A, Mokhtar I. Primary *Leishmania infantum* MON-80 endonasal leishmaniasis in Tunisia. *Ann Dermatol Venereol.* 2008;135:389-92.
 - Clayton R, Grabczynska S. Mucocutaneous leishmaniasis presenting as facial cellulitis. *J Laryngol Otol.* 2005;119:567-9.
 - Cuervo P, Cupolillo E, Nehme N, Hernández V, Saravia N, Fernandes O. *Leishmania (Viannia)*: Genetic analysis of cutaneous and mucosal strains isolated from the same patient. *Exp Parasitol.* 2004;108:59-66.
 - Di Lelia F, Vincenti V, Zennaro D, Afeltra A, Baldi A, Giordano D, *et al.* Mucocutaneous leishmaniasis: Report of a case with massive involvement of nasal, pharyngeal and laryngeal mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006;35:870-2.
 - Dorta ML, Oliveira MA, Fleuri AK, Duarte FB, Pinto SA, Pereira LI, *et al.* Improvements in obtaining New World *Leishmania* sp. from mucosal lesions: Notes on isolating and stocking parasites. *Exp Parasitol.* 2012;132:300-3.
 - El-Hassan AM, Zijlstra EE. Leishmaniasis in Sudan. 3. Mucosal leishmaniasis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 2001;95(Suppl.1):19-26.
 - Faucher B, Pomares C, Fourcade S, Benyamine A, Marty P, Pratlong L, *et al.* Mucosal *Leishmania infantum* leishmaniasis. Specific pattern in a multicentre survey and historical cases. *J Infection.* 2011;63:76-82.
 - Ferreira MP, Roselino AM, Nascimento MM, Aires JM, Figueiredo JF. Sensitivity of an immunoenzymatic test for detection of anti-*L. brasiliensis* antibodies compared to other tests used for the diagnosis of American cutaneous leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2006;48:215-7.



LECTURAS RECOMENDADAS

- Lessa MM, Lessa HA, Castro TWN, Oliveira A, Scherifer A, Machado P, *et al.* Mucosal leishmaniasis: Epidemiological and clinical aspects. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2007;73:843-7.
- Marsden PD, Llanos-Cuentas EA, Lago EL, Cuba CC, Barreto AC, Costa J, *et al.* Human mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahía-Brazil an area of *Leishmania braziliensis braziliensis* transmission. III. Mucosal disease presentation and initial evolution. *Rev Soc Brasil Med Trop.* 1984;17:179-86.
- Marsden PD. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* in Três Braços, Bahía-Brazil. *Rev Soc Brasil Med Trop.* 1994;7:93-101.
- Mencia-Gutiérrez E, Gutiérrez-Díaz E, Rodríguez-Peralto JL, Monsalve-Córdova J. Old World eyelid cutaneous leishmaniasis: A case report. *Dermatol Online J.* 2005;11:29.
- Mignogna MD, Celentano A, Leuci S, Cascone M, Adamo D, Ruoppo E, *et al.* Mucosal leishmaniasis with primary oral involvement: A case series and a review of the literature. *Oral Dis.* 2015;21:e70-8.
- Oliveira AG, Brito PD, Schubach AO, Oliveira RV, Saheki MN, Lyra MR, *et al.* Influence of the nutritional status in the clinical and therapeutical evolution in adults and elderly with American tegumentary leishmaniasis. *Acta Trop.* 2013;128:36-40.
- Osorio LE, Castillo CM, Ochoa MT. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) panamensis* in Colombia: Clinical characteristics. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;59:49-52.
- Rodríguez G, Sarmiento L, Hernández CA. Leishmaniasis mucosa y otras lesiones destructivas centofaciales. *Biomédica.* 1994;14:215-29.
- Shirian S, Oryan A, Hatam GR, Daneshbod K, Daneshbod Y. Molecular diagnosis and species identification of mucosal leishmaniasis in Iran and correlation with cytological findings. *Acta Cytol.* 2012;56:304-9.
- Strazzulla A, Cocuzza S, Pinzone MR, Postorino MC, Cosentino S, Serra A, *et al.* Mucosal leishmaniasis: An underestimated presentation of a neglected disease. *Biomed Res Int.* 2013. doi.org/10.1155/2013/805108
- Weller PF, Durand ML, Pilch BZ. Case 4-2005: A 35-year-old man with nasal congestion, swelling, and pain. *N Engl J Med.* 2005;352:609-15.
- Zajtchuk JT, Casler JD, Netto EM, Grogl M, Neafie RC, Hessel Cr, *et al.* Mucosal leishmaniasis in Brazil. *Laryngoscope.* 1989; 99:925-39.

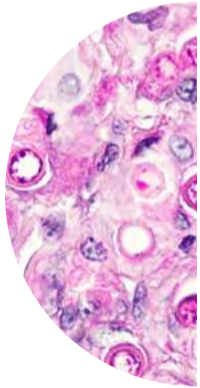
LEISHMANIASIS VISCERAL

- Albuquerque P, da Silva Júnior G, Freire CC, Oliveira S, Almeida DM, da Silva HF, *et al.* Urbanization of visceral leishmaniasis (kala-azar) in Fortaleza, Ceará, Brazil. *Rev Panam Salud Pública.* 2009;26:330-3.
- Añez N, Rojas A, Vargas-Díaz E, Medina V, Crisante G, Yépez JY. Estudio epidemiológico sobre leishmaniasis visceral en la región semiárida del occidente de Venezuela con especial referencia a la detección de infecciones inaparentes. *Bol Mal Salud Amb.* 2012; 52:245-56.
- Campos M, Limpas L, Arango F, Charry H. Leishmaniasis visceral en el Huila. Informe de 25 casos. *Acta Med Col.* 1982;7:161-70.
- Cannova D, Cañate R, Castillo L, Cruces M, Zambrano G, Simons MI. Evaluación del antígeno recombinante K39 para serodiagnóstico de leishmaniasis visceral mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA). *Rev Fac Cienc Salud.* 2007;11:26-9.

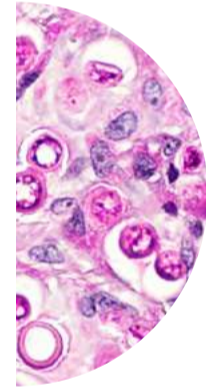


LECTURAS RECOMENDADAS

- Cárdenas R, Sandoval CM, Rodríguez-Morales A, Franco-Paredes C. Impact of clima variability in the occurrence of leishmaniasis in northeastern Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75:273-7.
- Casas M, Angulo VM, Fajardo E. Kala-azar en Colombia. *Acta Med Col.* 1983;8:301-9.
- Cerf BT, Jones TC, Badaro R, Sampaio D, Teixeira R, Johnson Jr, WD. Malnutrition as a risk factor for severe visceral leishmaniasis. *J Infect Dis.* 1987;156:1030-3.
- Corredor A, Gallego JF, Tesh RB, Morales A, Ferro C, Young D, *et al.* Epidemiology of visceral leishmaniasis in Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 1989;40:480-6.
- Disch J, Oliveira MC, Orsini M, Rabello A. Rapid clearance of circulating *Leishmania* kinetoplast DNA after treatment of visceral leishmaniasis. *Acta Tropica.* 2004;92:279-83.
- Mattashewski G, Arana B, Kroeger A, Battacharya S, Sundar S, Das P, *et al.* Visceral leishmaniasis: Elimination with existing interventions. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:322-5.
- Mondal S, Bhattacharya P, Ali N. Current diagnosis and treatment of visceral leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:919-44.
- Palumbo E. Visceral leishmaniasis in children: A review. *Minerva Pediátrica.* 2010;62:389-95.
- Pinzón-Redondo H, Orta-López C, Pérez-Yapes C, Juliao-Cardona L, Agamez-De Ávila I, Matorel-Bello E, *et al.* Leishmaniasis visceral y cutánea en zona urbana de Cartagena, Colombia: reporte de un caso. *Rev Cienc Biomed.* 2012;3:149-54.
- Romero GAS, Boelaert M. Control of visceral leishmaniasis in Latin America –A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4:e584.
- Salgado D, Panqueba CA, Rodríguez JA. Leishmaniasis visceral en niños: afecta principalmente a menores de dos años. Revisión de 20 años de experiencia. *Pediatría* 1998;33:160-5.
- Selma MBJ, Duggal P, Braz FSR, Cheng C, Monteiro RGG, Nascimento ET, *et al.* An emerging peri-urban pattern of infection with *Leishmania chagasi*, the protozoan causing visceral leishmaniasis in Northeast Brasil. *Scand J Infect Dis.* 2004;36:443-9.
- Van Griensven J, Diro E. Visceral Leishmaniasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2012;26:309-22.
- Zijlstra EE, El-Hassan AM. Leishmaniasis in Sudan. 3. Visceral Leishmaniasis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 2001;95(Suppl.1):27-58.



CAPÍTULO 8
HISTOPATOLOGÍA





LEISHMANIASIS CUTÁNEA

La biopsia de piel del borde de una úlcera, por escisión (losange) o con sacabocado de 4 x 4 mm, y que incluya hipodermis, es la ideal para hacer un diagnóstico preciso de leishmaniasis y para diferenciarla de otras entidades (FIGURA 8.1). Las biopsias de pápulas pequeñas periféricas a la lesión principal, pueden no revelar cambios típicos, ni demostrar los amastigotes.

Se ha intentado establecer patrones histológicos de las leishmaniasis semejantes a los de la lepra, pero en las leishmaniasis no son tan definidos, no obstante, tanto para la cutánea como para la mucosa, se pueden establecer los siguientes cuatro patrones: dermatitis difusa, dermatitis granulomatosa de tipo epitelioides, dermatitis granulomatosa de tipo tuberculoide y dermatitis difusa con macrófagos vacuolados.

1. La dermatitis difusa se presenta cubierta por epidermis hiperplásica, ulcerada, con escamocostras (FIGURAS 8.1 A 8.3); el infiltrado es tan denso que “prácticamente no hay espacio para incluir otra célula inflamatoria”. La inflamación puede penetrar a la hipodermis (FIGURA 8.1).

FIGURAS 8.1 A 8.11
Leishmaniasis cutánea

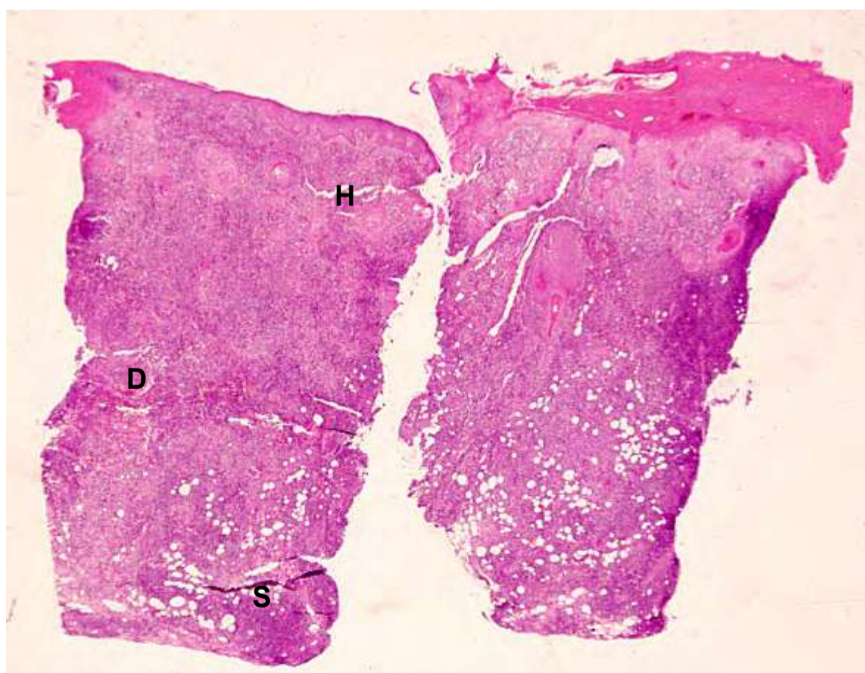


FIGURA 8.1
Biopsia de leishmaniasis cutánea. La imagen panorámica muestra un cilindro de piel de 4 x 5 mm con hiperplasia epidérmica (H), y con inflamación dérmica (D) e hipodérmica difusa (S). Hematoxilina y eosina, 1X.

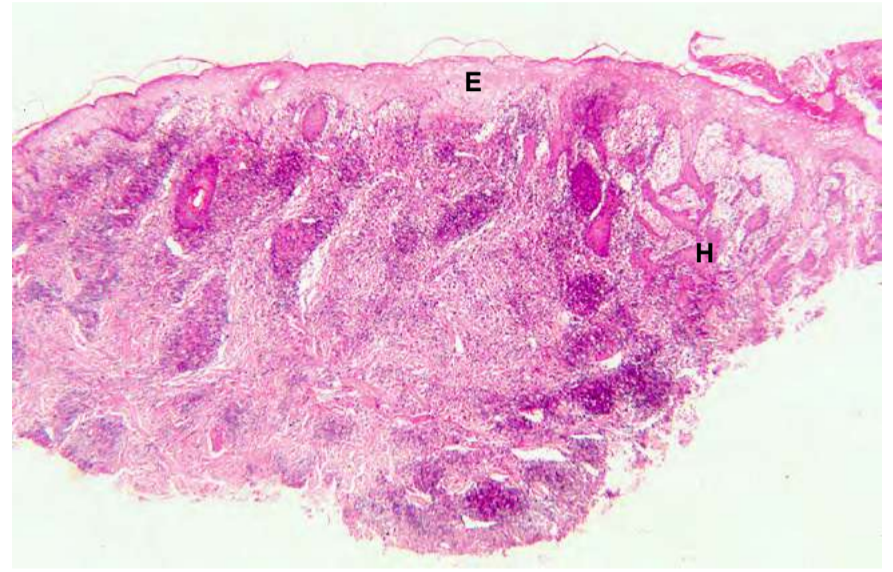
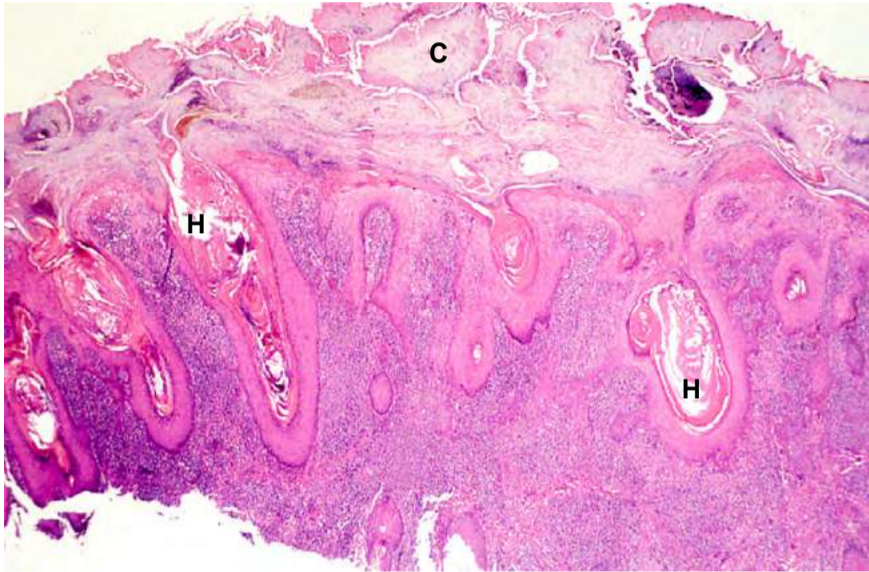


FIGURA 8.2
Leishmaniasis cutánea. Biopsia superficial de piel con escamocosta voluminosa (C), hiperplasia epitelial dependiente de los infundibulos pilosos (H), que tienen tapones córneos. La inflamación dérmica es difusa. Hematoxilina y eosina, 2X.

FIGURA 8.3
Leishmaniasis cutánea. Se observa hiperplasia epidérmica, con epitelio claro y vacuolado (E). El extremo derecho muestra hiperplasia trabecular irregular (H). El infiltrado dérmico es difuso. Hematoxilina y eosina, 4X.

El infiltrado dérmico, denso y difuso, está constituido esencialmente por macrófagos vacuolados, plasmocitos y linfocitos (FIGURA 8.4). La abundancia de plasmocitos propicia la formación de cuerpos de Russell (FIGURAS 8.4 C Y D).

Los amastigotes son abundantes en los estadios iniciales de la enfermedad (FIGURAS 8.4 B, D Y 8.5). Se ven dentro de una vacuola citoplásmica o fagosoma del macrófago, especialmente los situados en las papilas dérmicas, más abundantes en los dos primeros meses de la enfermedad, en los cuales la biopsia los demuestra hasta en el 70 % de los casos (FIGURA 8.5).

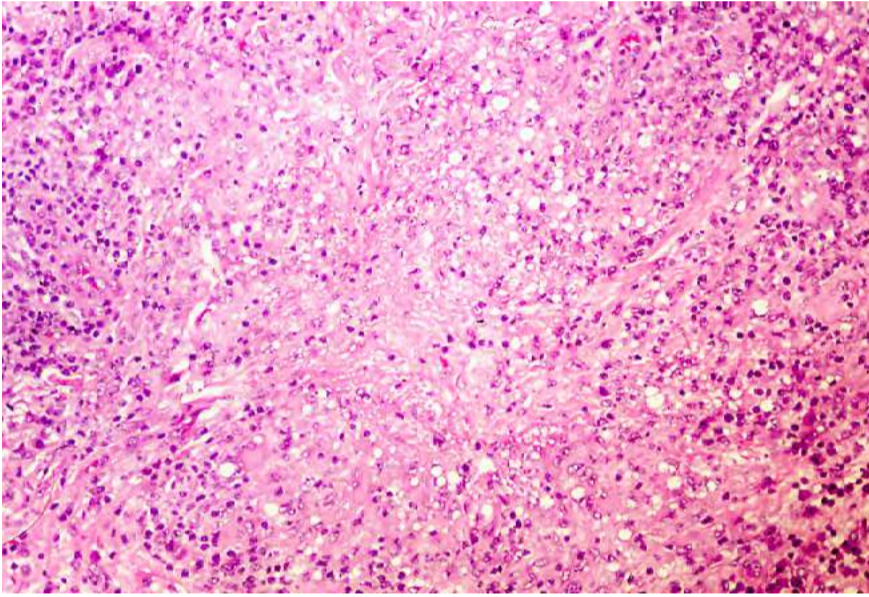


FIGURA 8.4 A
Imagen a pequeño aumento del infiltrado dérmico. Se reconocen numerosos macrófagos vacuolados, plasmocitos y linfocitos. Hematoxilina y eosina, 16X.

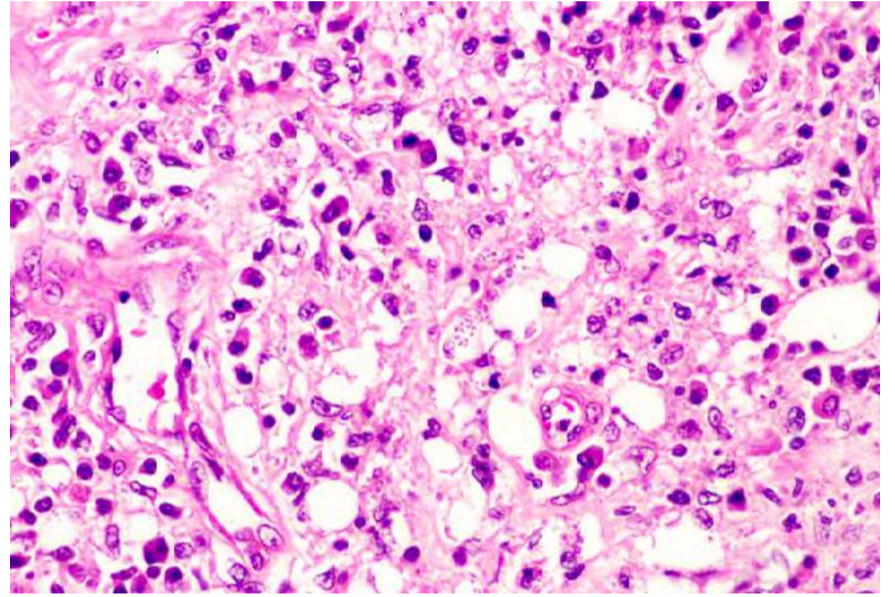


FIGURA 8.4 B
Numerosos macrófagos con vacuolas citoplásmicas con amastigotes, que se ven como puntos diminutos. Se observan numerosos plasmocitos. Hematoxilina y eosina, 40X.

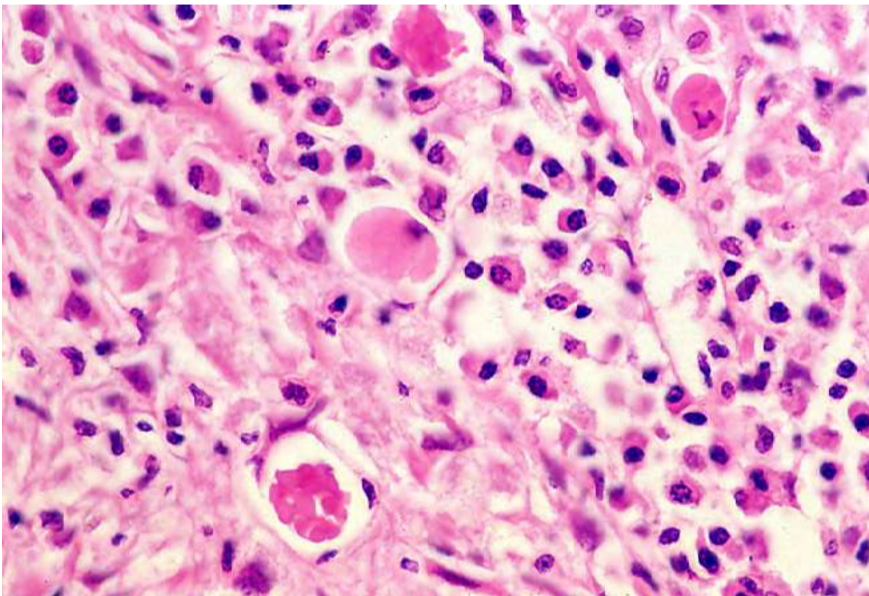


FIGURA 8.4 C
Plasmocitos y cuatro prominentes cuerpos de Russell. Hematoxilina y eosina, 40X.

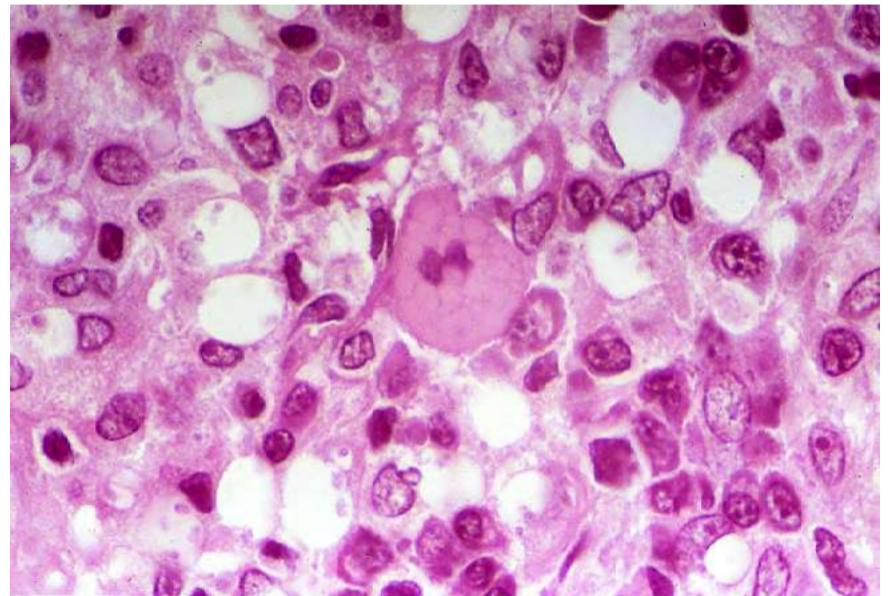


FIGURA 8.4 D
Abundantes plasmocitos, un cuerpo de Russell central y macrófagos vacuolados con amastigotes fagocitados. Hematoxilina y eosina, 100X.

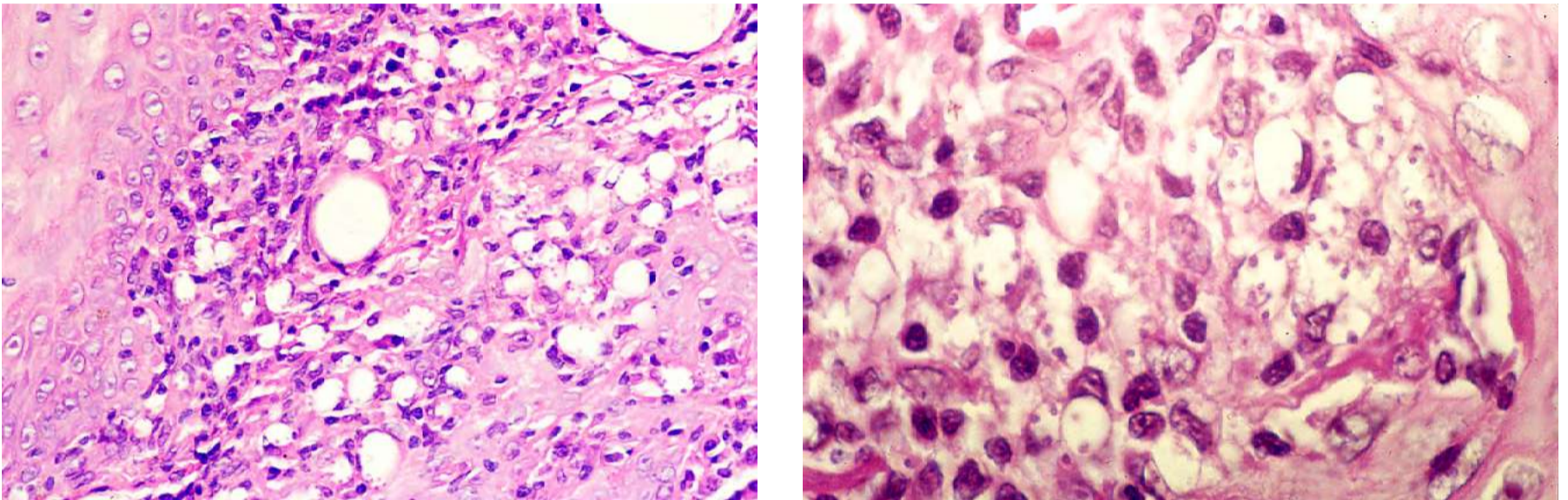


FIGURA 8.5 A y B

Estas dos imágenes muestran papilas dérmicas con macrófagos que fagocitan amastigotes. Hematoxilina y eosina, 100X.

Pocas veces son muy abundantes y en tales casos corresponden con mayor probabilidad a *Leishmania mexicana* o *L. amazonensis* (FIGURA 8.6). Pueden eliminarse transepidérmicamente, razón por la cual los macrófagos con amastigotes deben buscarse en la capa córnea o en las escamocostras (FIGURA 8.7). Es posible ver amastigotes dentro de queratocitos de la escamocostra (FIGURA 8.7). La inmunohistoquímica ayuda a demostrar los amastigotes (FIGURA 8.7 C).

La epidermis se lesiona por las enzimas e interleucinas que liberan los macrófagos y otras células inflamatorias. La reparación origina su hiperplasia que, en primer término, depende de los anexos cutáneos pilosos.

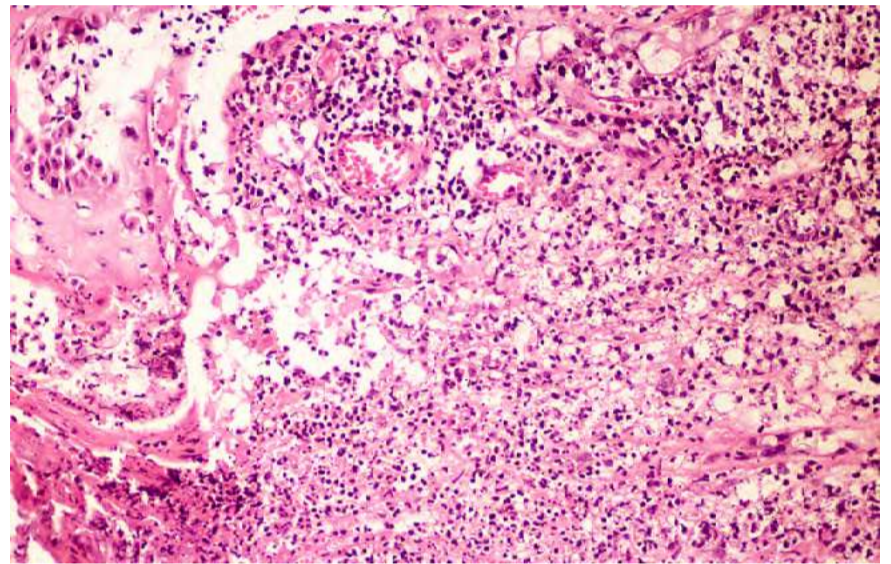
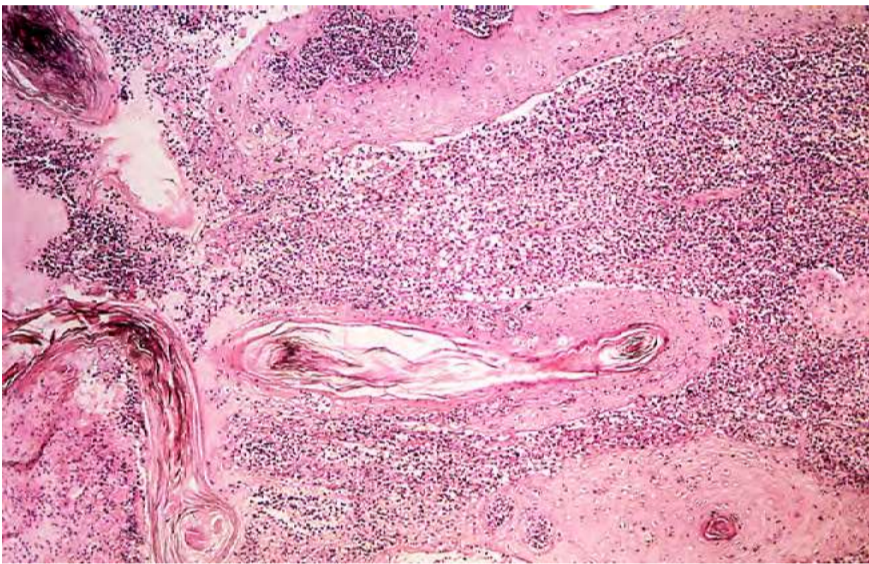


FIGURA 8.6 A
Úlcera con escamocostras. La hiperplasia epitelial se debe a proliferación del epitelio pilar infundibular (I), que contiene queratina y conglomerados de células inflamatorias. La dermis interfollicular (D) tiene infiltrado de células mononucleares y vacuoladas. Hematoxilina y eosina, 6,3X.

FIGURA 8.6 B
A mayor aumento, el infiltrado de una papila dérmica contiene numerosos macrófagos que fagocitan amastigotes, que se ven como puntos dentro de una vacuola. Hematoxilina y eosina, 40X.

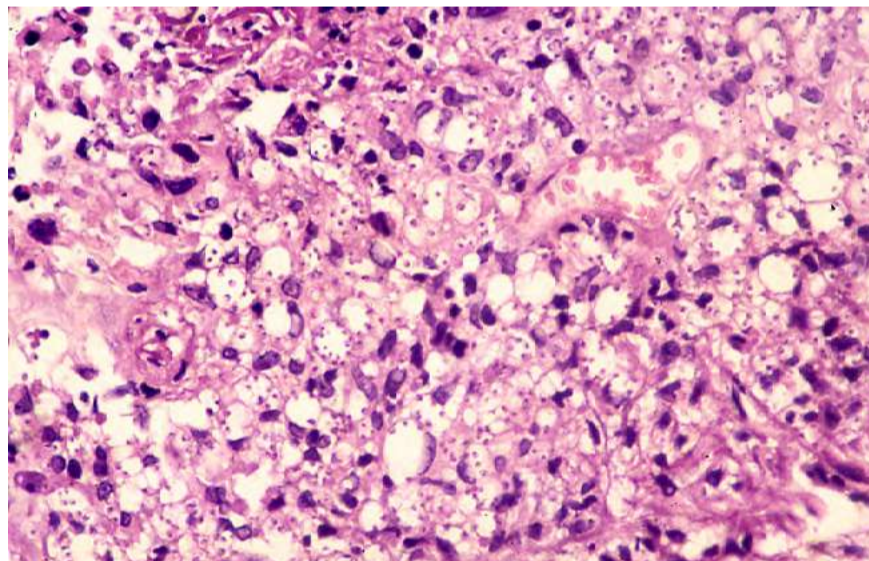
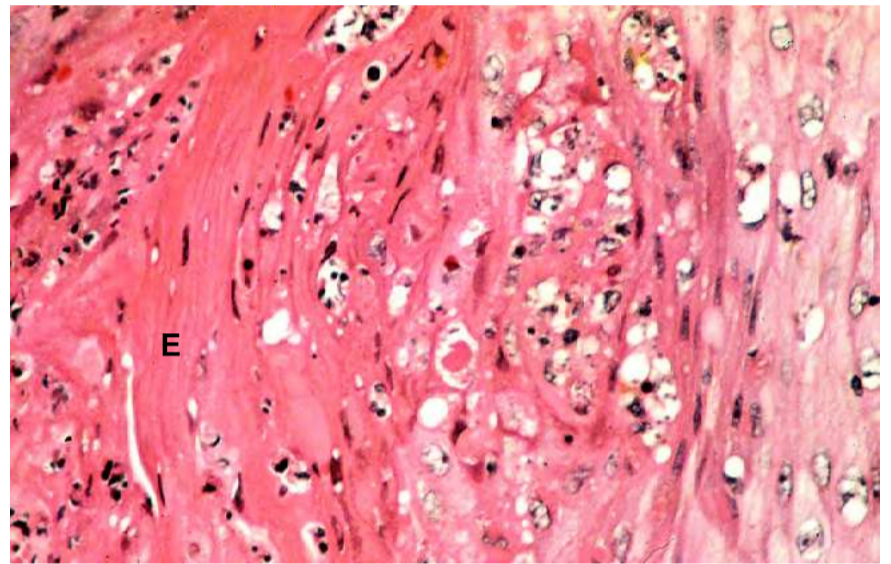
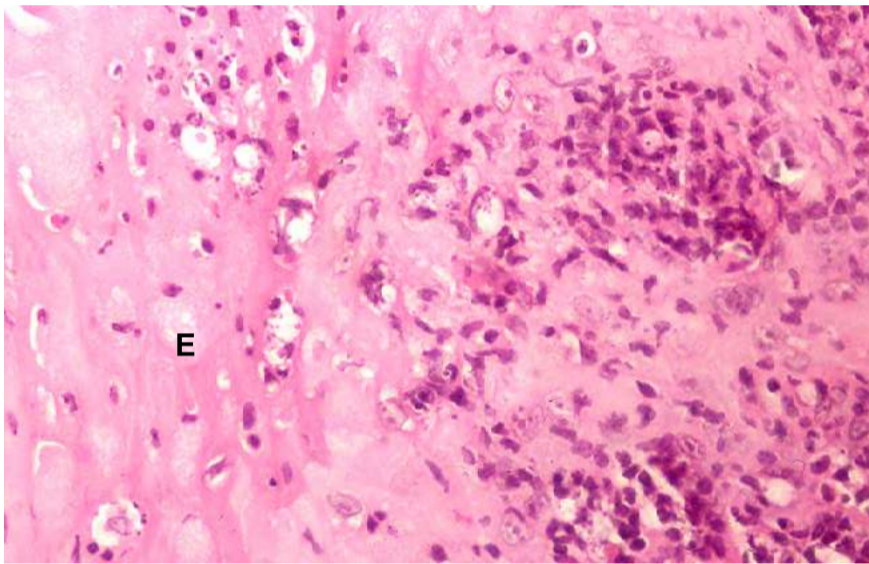


FIGURA 8.6 C
Abundantes amastigotes fagocitados. Hematoxilina y eosina, 40X.



FIGURAS 8.7 A Y B

Epidermis (E) a través de la cual se están eliminando macrófagos con amastigotes fagocitados, algunos de los cuales están dentro de los queratocitos. Hematoxilina y eosina, 40X.

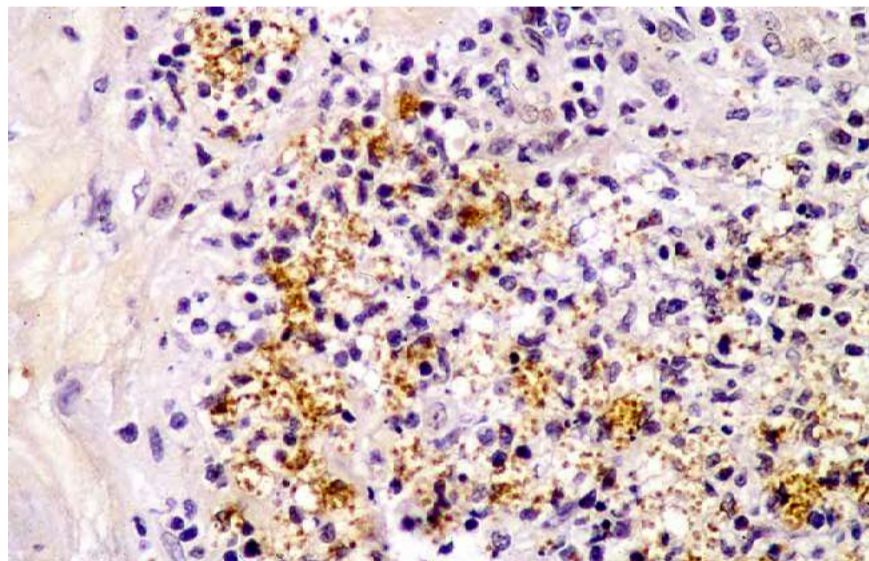


FIGURA 8.7 C

Mediante inmunohistoquímica se demuestran bien los amastigotes teñidos de marrón, fagocitados por los macrófagos. Uno, arriba, está dentro de un queratocito, 40X.

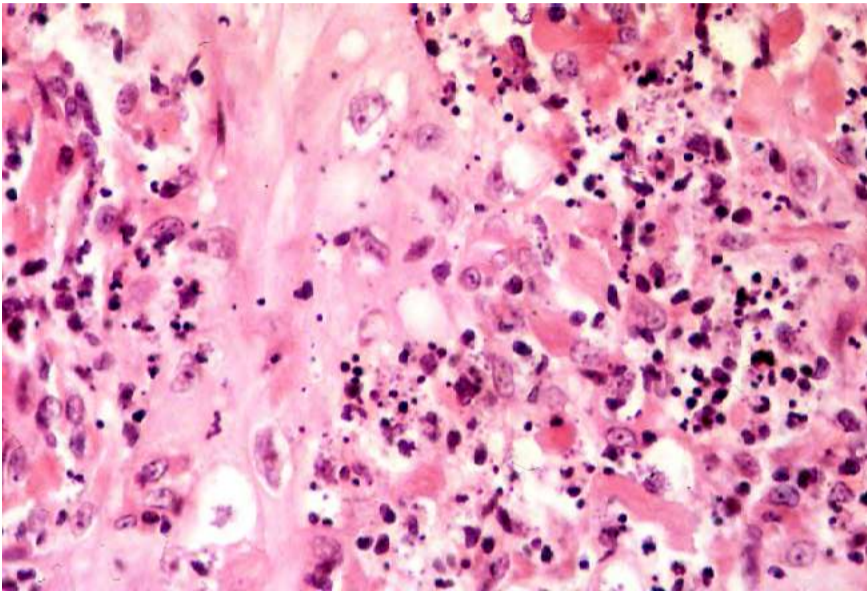


FIGURA 8.8 A
Necrosis de macrófagos y otras células en una papila dérmica. Se forman fragmentos nucleares (leucocitoclasia) abundantes que semejan amastigotes. Hematoxilina y eosina, 40X.

La necrosis apoptótica de los macrófagos y de otras células origina múltiples fragmentos nucleares ('cuerpos citoides'), que se confunden con amastigotes o con hongos (FIGURA 8.8 A). Los fragmentos celulares diminutos, libres, pueden originarse de los plasmocitos, probablemente durante la toma y el procesamiento del espécimen (FIGURA 8.8 B).

Después de dos a tres meses de evolución de la leishmaniasis, los amastigotes son difíciles de demostrar o no se demuestran en absoluto, pero el patrón histológico general permite sugerir o diagnosticar la entidad.

Este patrón de dermatitis difusa con hiperplasia epidérmica e infiltrado dérmico histio-plasmo-linfocitario, ocurre en más del 85 % de los pacientes.

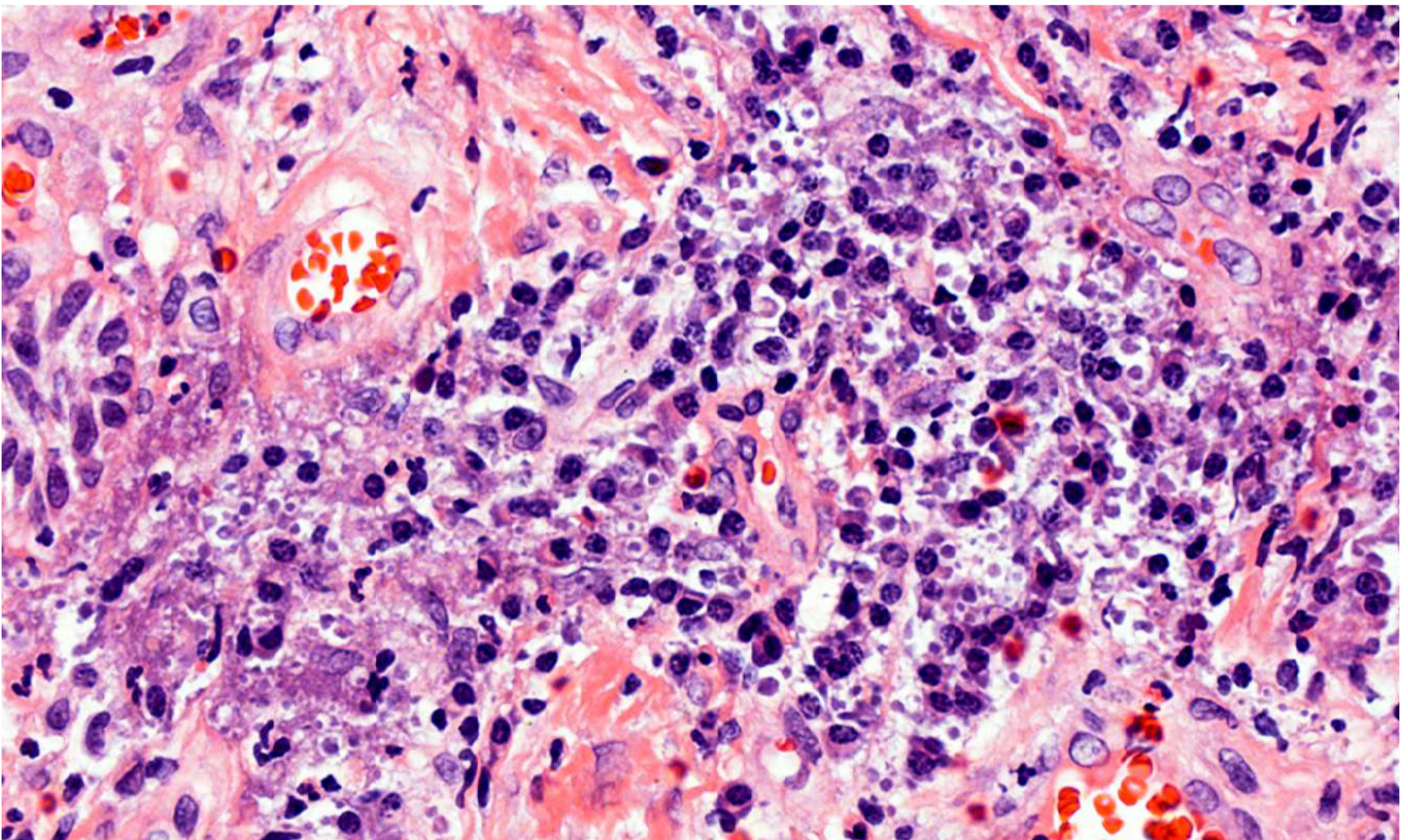


FIGURA 8.8 B
Infiltrado dérmico rico en plasmocitos, varios desintegrados, con formación de pequeños cuerpos eosinófilos que semejan parásitos u hongos. Hematoxilina y eosina, 40X.



2. La dermatitis granulomatosa puede presentarse con granulomas epitelioides, a veces bien definidos, nítidos y con escasas células gigantes. Los linfocitos y plasmocitos son abundantes (FIGURA 8.9). Los amastigotes son escasos, difíciles de demostrar y ocasionalmente se ven dentro de las células gigantes (FIGURA 8.9 D).

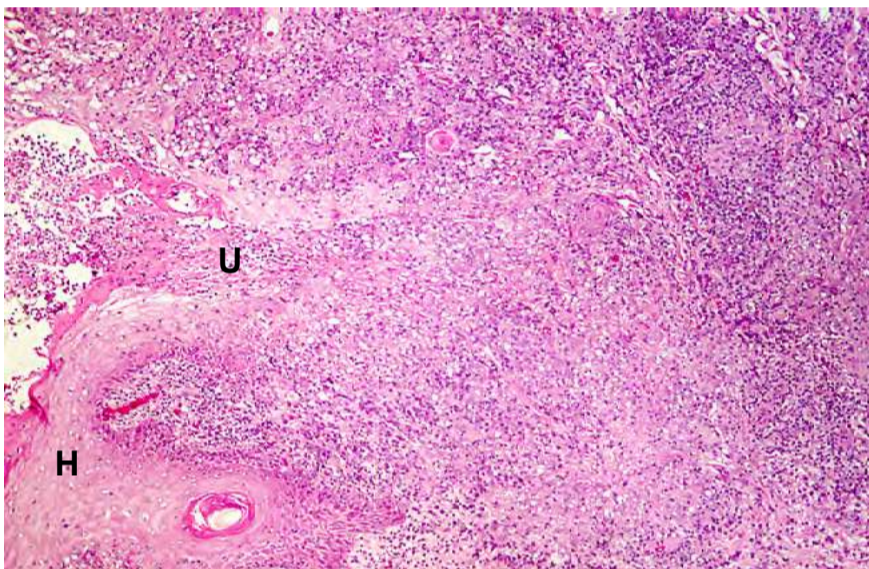


FIGURA 8.9 A
Hiperplasia epidérmica (H) con úlcera central (U) e infiltrado dérmico difuso, granulomatoso, epitelioides, que se está eliminando por la úlcera. Los puntitos blancos en el infiltrado son macrófagos vacuolados. Hematoxilina y eosina, 6,3X.

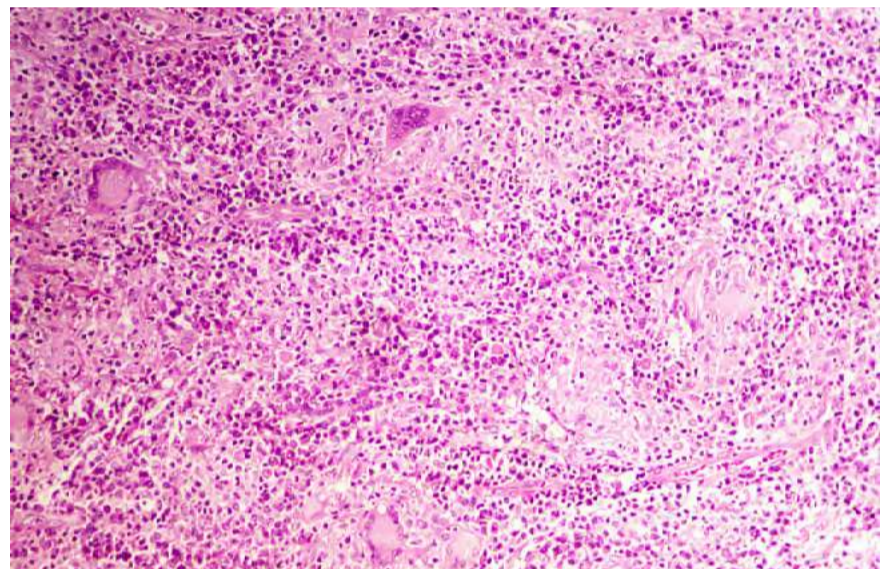


FIGURA 8.9 B
Granulomas epitelioides con pocas células gigantes y con abundantes linfocitos y plasmocitos. Hematoxilina y eosina, 16X.

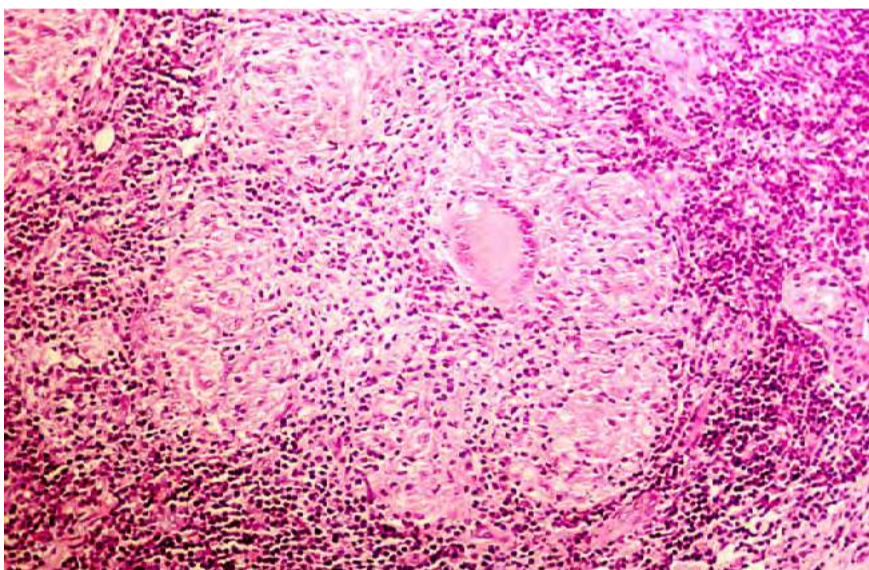


FIGURA 8.9 C
Granuloma epitelioides bien definido con una célula gigante y abundantes linfocitos. Hematoxilina y eosina, 16X.

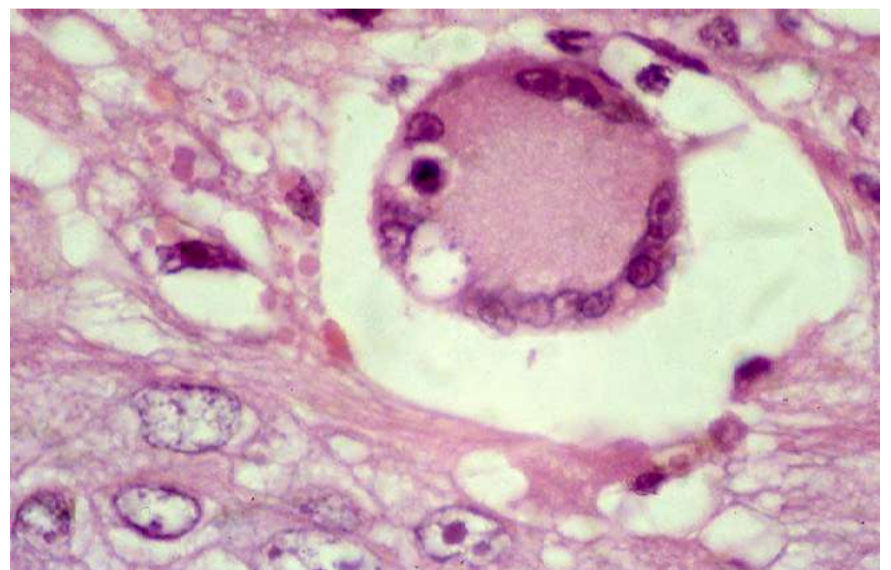


FIGURA 8.9 D
Esta célula gigante fagocita pocos amastigotes. Hematoxilina y eosina, 100X.



3. La dermatitis granulomatosa tuberculoide se presenta con amplias áreas de necrosis fibrinoide, rodeadas por granulomas de células epitelioides y pocas células gigantes; también, abundan los linfocitos y los plasmocitos (FIGURAS 8.10). Los amastigotes son difíciles de demostrar.

Esta necrosis es más frecuente en biopsias de las extremidades, sobre todo de la pierna y del pie. No debe confundirse con tuberculosis (FIGURA 8.10). La necrosis se debe a la desintegración de los macrófagos, que liberan los amastigotes, y a vasculitis de pequeños vasos (FIGURA 8.11).

En estos tres patrones, la hiperplasia epidérmica puede ser notoria, con trabéculas y remolinos córneos que pueden sugerir la posibilidad de carcinoma escamocelular (FIGURA 8.3).

En los patrones epitelioides y tuberculoide, usualmente los amastigotes son más difíciles de demostrar, probablemente porque hay mayor inmunidad o hipersensibilidad del paciente. La leishmanina es fuertemente positiva.

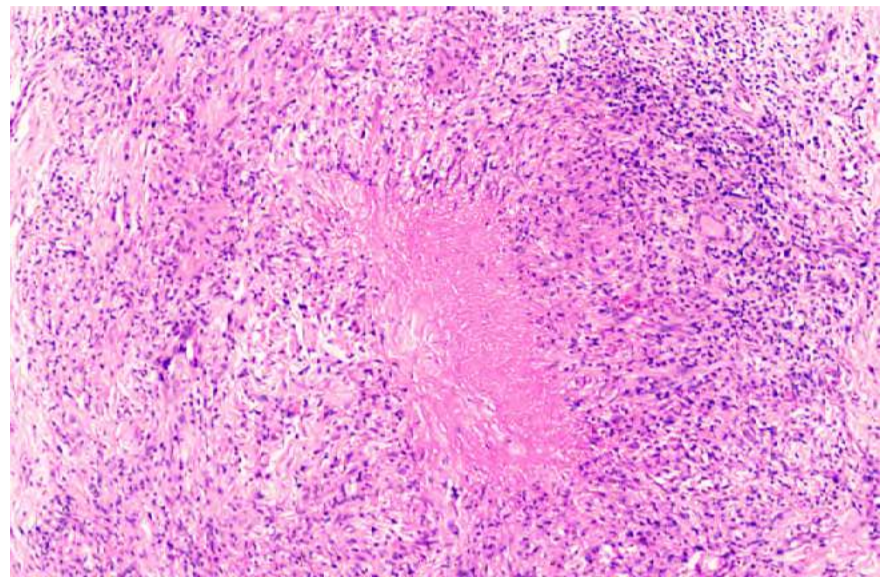


FIGURA 8.10 A
Foco de necrosis fibrinoide, eosinófilo, rodeado por granulomas de células epitelioides, gigantes, linfocitos y plasmocitos. Hematoxilina y eosina, 10X.

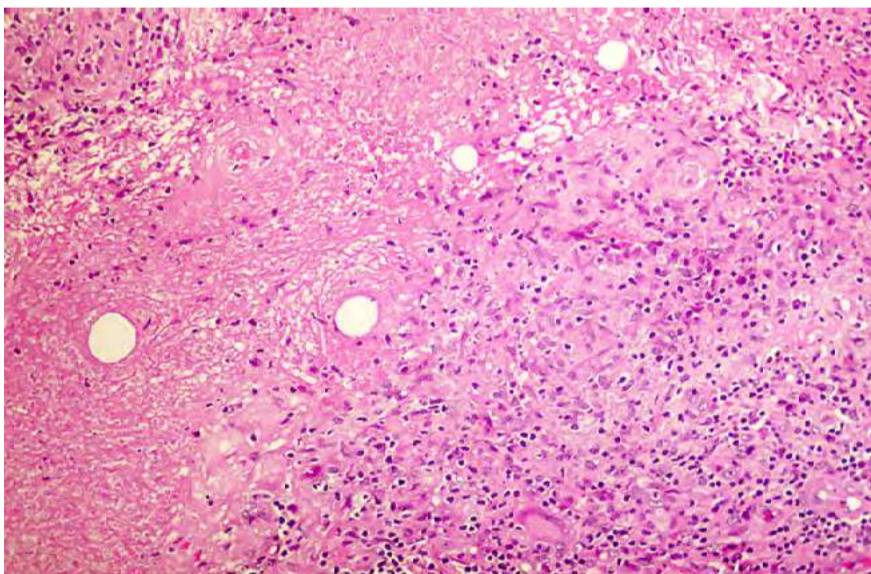


FIGURA 8.10 B
Necrosis más extensa (arriba, derecha), rodeada de granulomas con células epitelioides y gigantes. Las vacuolas grandes dentro de la necrosis semejan las vistas en granulomas por micobacterias atípicas, sin estar rodeadas por neutrófilos. Hematoxilina y eosina, 16X.

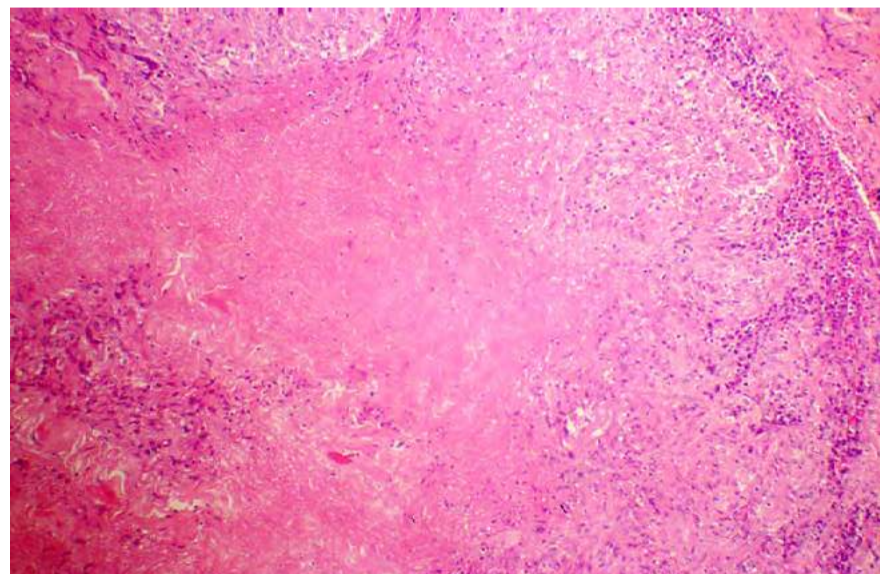
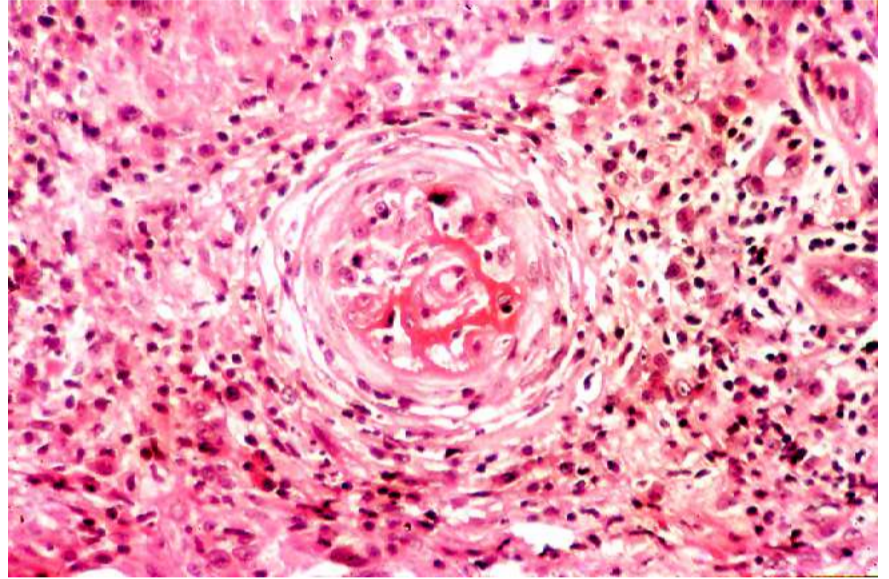
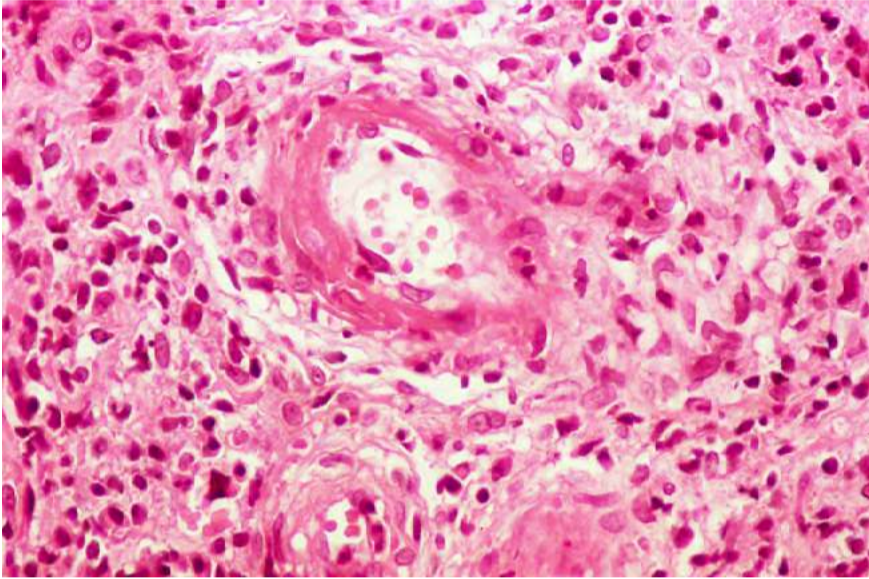


FIGURA 8.10 C
Extensa necrosis fibrinoide, eosinófila, rodeada por granulomas epitelioides y linfocitos. Estas imágenes semejan tuberculosis. Hematoxilina y eosina, 10X.



FIGURAS 8.11 A Y B

Necrosis fibrinoide y trombosis de vénulas, rodeadas por inflamación linfoplasmocitaria. Hematoxilina y eosina, 40X.

4. En el patrón de dermatitis difusa con macrófagos vacuolados, la epidermis es de grosor normal o atrófica. Los macrófagos vacuolados contienen enorme número de amastigotes. Es el patrón propio de la leishmaniasis difusa, que se trata más adelante.

Cuando se ha usado antimonio de meglumina (Glucantime®) y la lesión persiste, los parásitos no se ven en los cortes.

La coloración de hematoxilina y eosina es la mejor para demostrar los amastigotes. Es recomendable usar el objetivo de inmersión.

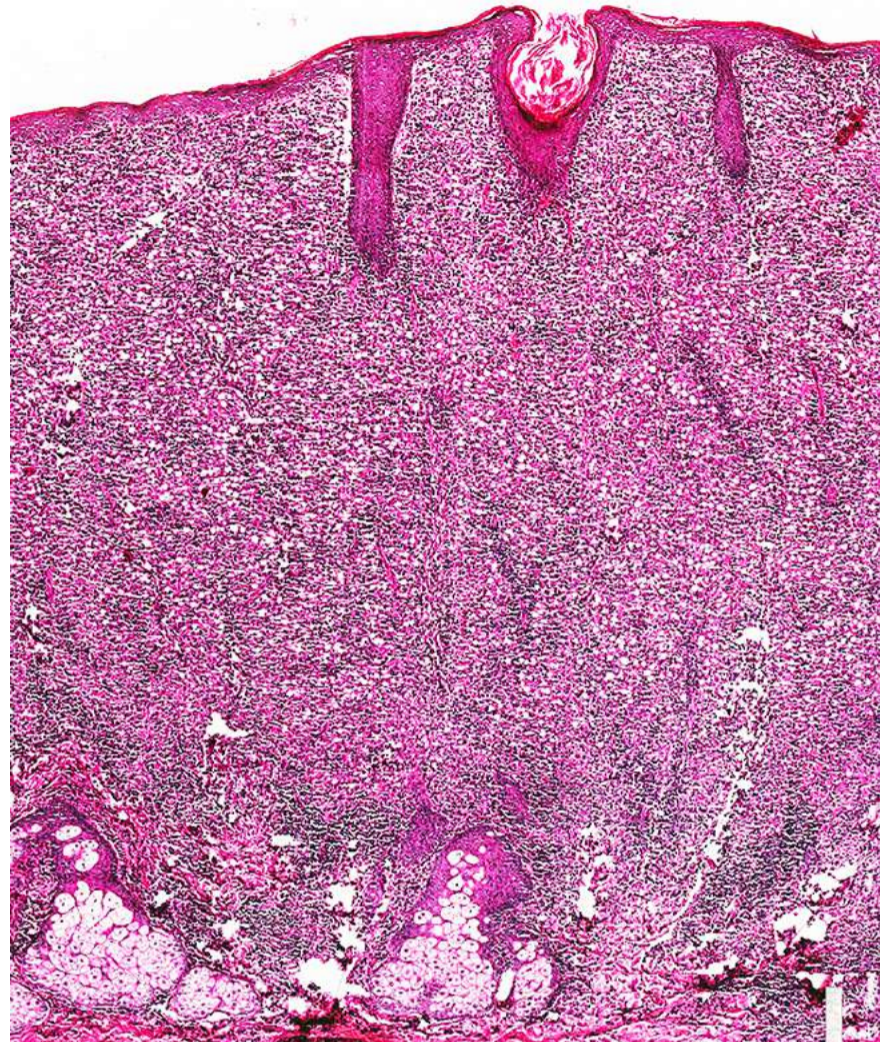
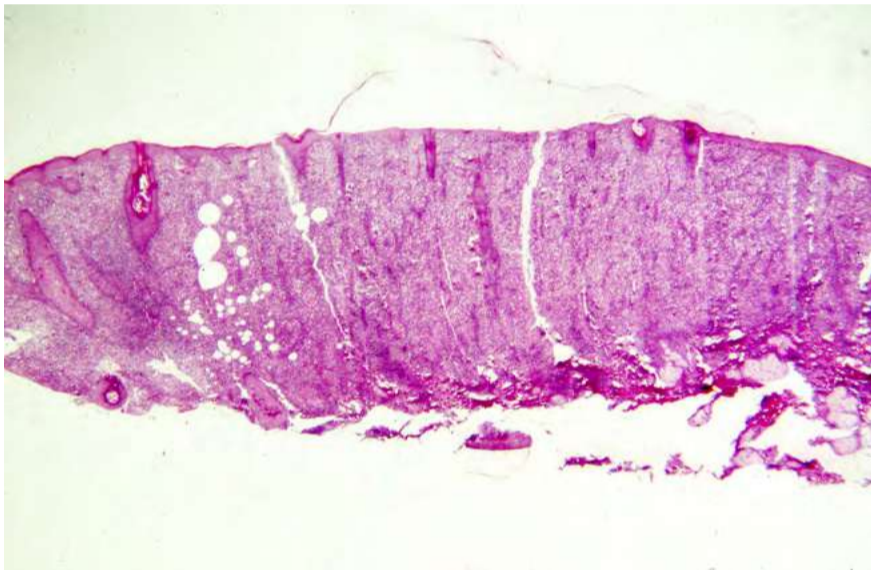
La presencia de abscesos dérmicos, la abundancia de células gigantes multinucleadas de Langhans y la ausencia o escasez de plasmocitos, indican que la biopsia no corresponde a leishmaniasis.

Pocas biopsias de leishmaniasis contienen abundantes eosinófilos, que no ayudan al diagnóstico ni lo descartan.

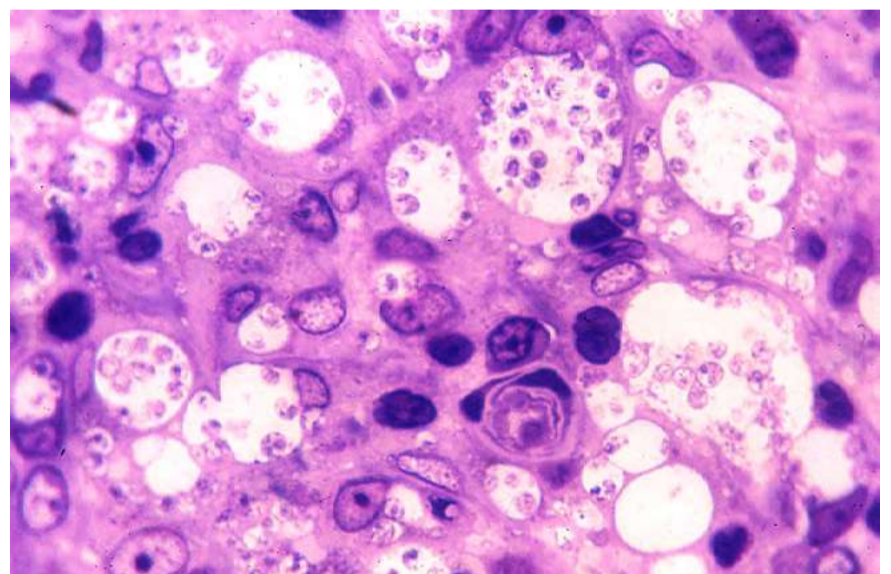
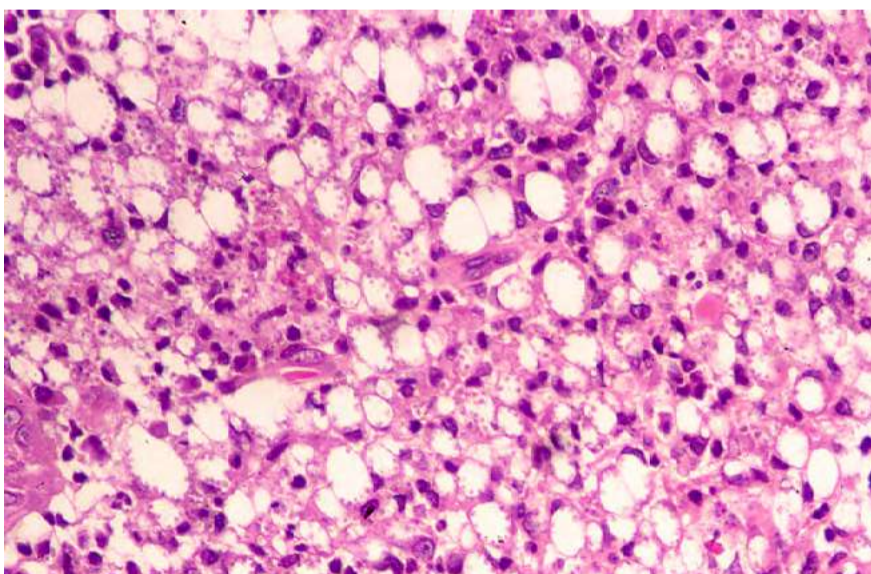


LEISHMANIASIS DIFUSA

En la leishmaniasis difusa, o anérgica, la epidermis es delgada o atrófica, sin ulceración. Está separada por una delgada banda de colágeno del infiltrado dérmico, el cual es difuso, rico en macrófagos vacuolados, cada uno con abundantes amastigotes adosados a la vacuola fagolisosómica (FIGURA 8.12). Hay también plasmocitos y linfocitos, sin granulomas epitelioides.



FIGURAS 8.12 A Y B
Imágenes panorámicas que muestran la epidermis atrófica y el infiltrado dérmico difuso con células claras o vacuoladas predominantes. Hematoxilina y eosina, A, 1X, y B, 2,5X.



FIGURAS 8.12 C Y D
Los amastigotes son muy abundantes. Se acompañan de linfocitos y plasmocitos. Corte de media micra de espesor, incluido en resinas. C: hematoxilina y eosina, 40X, y D, azul de toluidina, 100X.



LEISHMANIASIS LINFANGÍTICA Y ADENOPATÍA LEISHMANIÁSICA

Los nódulos cutáneos profundos y los cordones de la leishmaniasis linfangítica representan áreas de inflamación granulomatosa en la dermis profunda y en la hipodermis.

El infiltrado es histiolinfocitario con plasmocitos y cuerpos de Russell, o granulomatoso epitelioides. La inflamación rodea los vasos linfáticos y las vénulas, cuya pared puede estar penetrada por linfocitos. Pueden presentarse focos de necrosis grasa.

Los amastigotes son escasos, uno por macrófago; rara vez son abundantes (FIGURA 8.13).

En la adenopatía leishmaniásica secundaria a una lesión cutánea, hay granulomas epitelioides con macrófagos vacuolados y con escaso número de amastigotes fagocitados. Abundan los plasmocitos y la inflamación puede extenderse al tejido periganglionar (FIGURA 8.14). La inmunohistoquímica es muy útil para demostrar los amastigotes (FIGURA 8.14).

En la leishmaniasis visceral también se afectan los ganglios linfáticos. Como la respuesta inmunitaria celular es de tipo Th2, no se presentan granulomas epitelioides y los amastigotes son más abundantes.

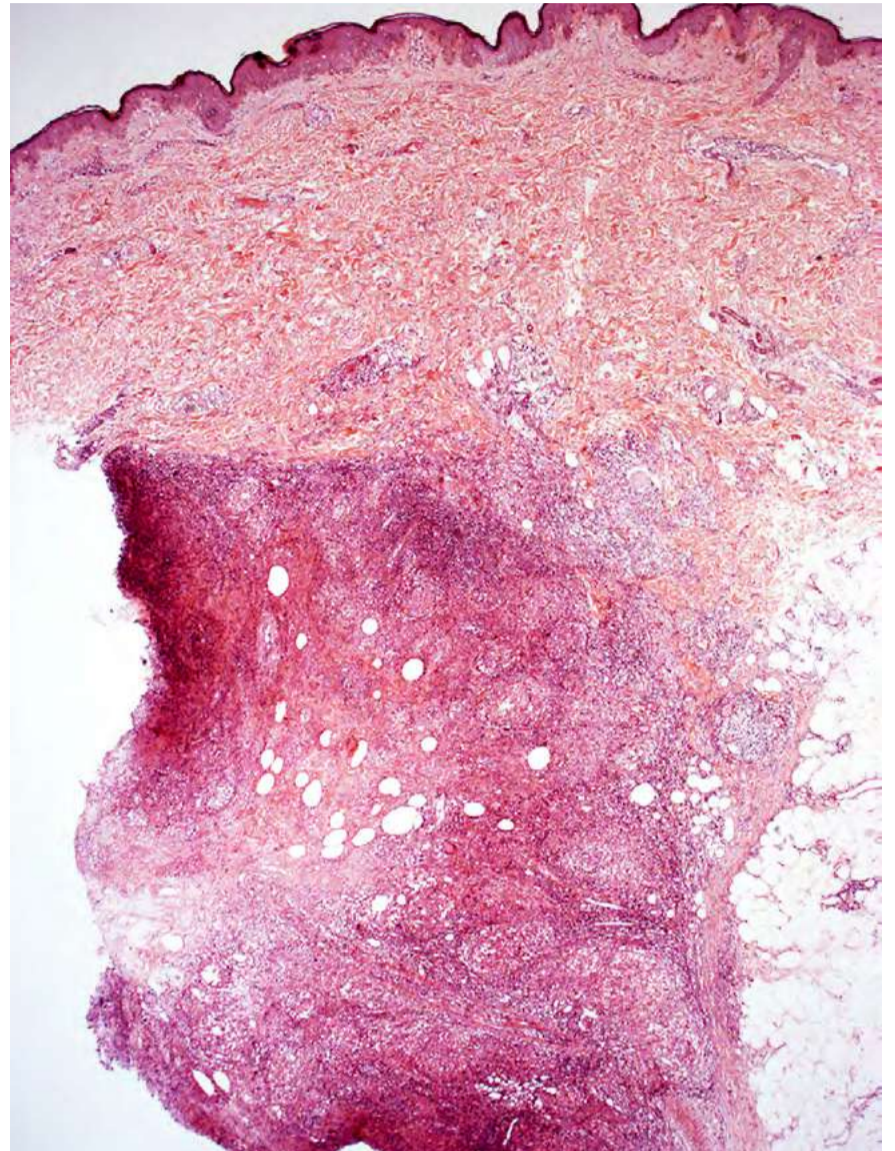
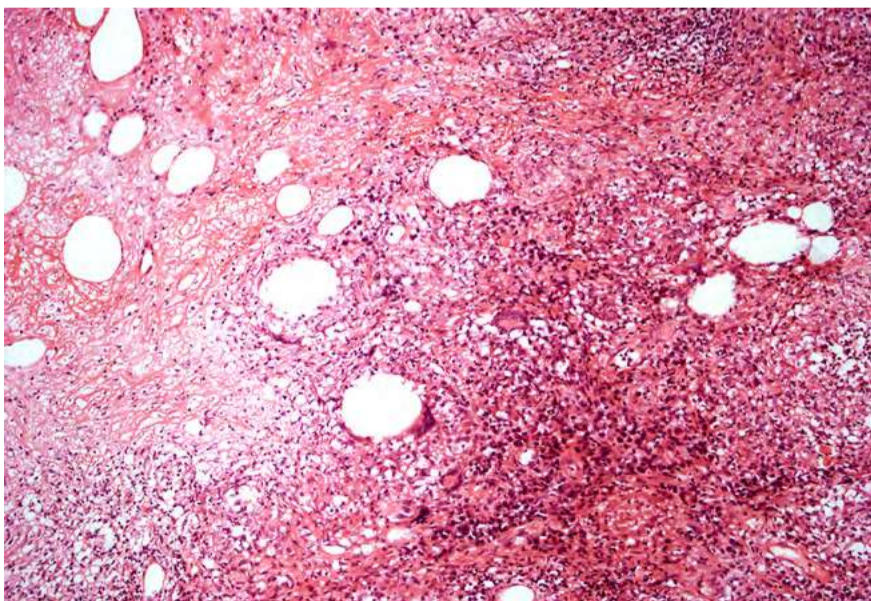


FIGURA 8.13 B

Arriba y a la derecha se ve necrosis grasa, con quistes pequeños y material fibrinoide. Abajo, hay granulomas epitelioides con pocas células gigantes y abundantes histiocitos, linfocitos y plasmocitos. Hematoxilina y eosina, 20X.



FIGURAS 8.13 A

La biopsia de un nódulo muestra inflamación granulomatosa importante, hipodérmica. Hematoxilina y eosina, 2,5X.

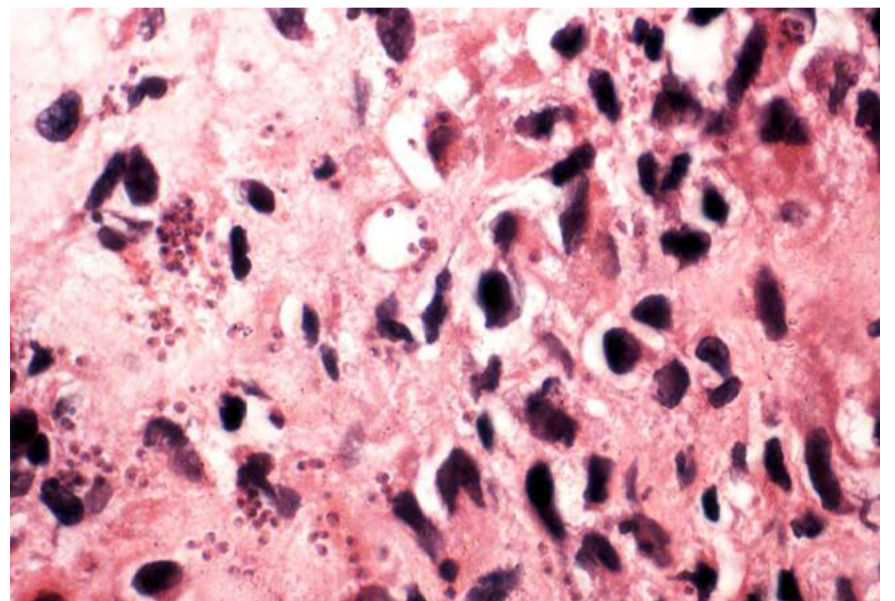
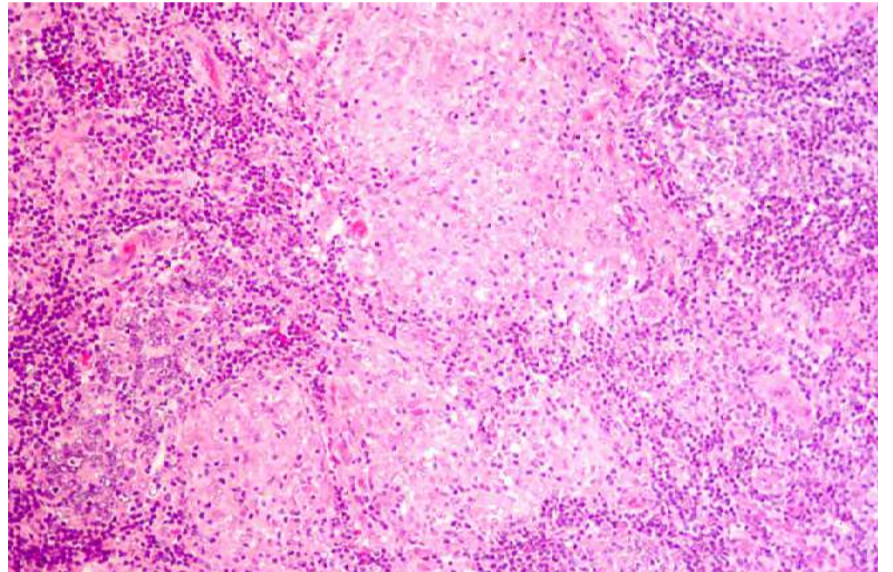
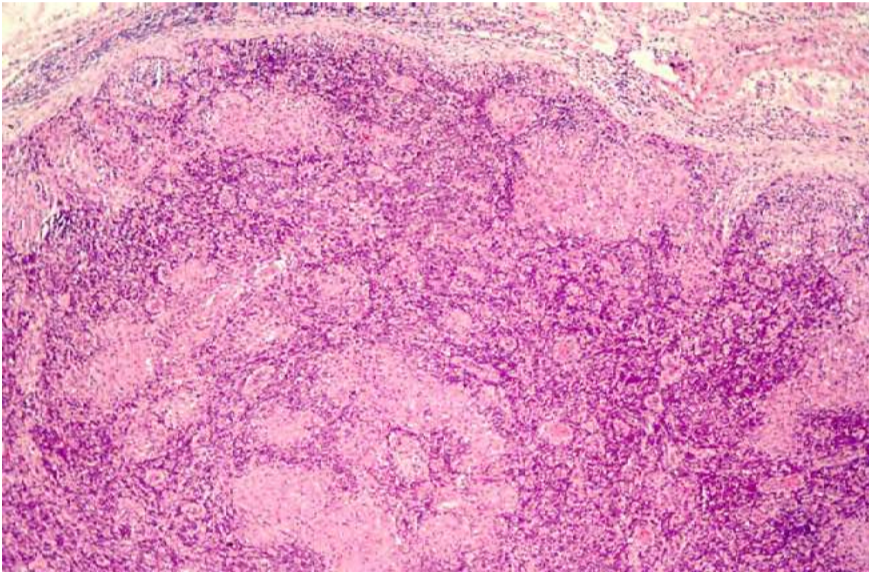


FIGURA 8.13 C

Amastigotes fagocitados y libres, abundantes. Hematoxilina y eosina, 100X.



FIGURAS 8.14
Adenopatía leishmaniásica



FIGURAS 8.14 A Y B
Numerosos granulomas epitelioides en la corteza ganglionar. Hematoxilina y eosina, A, 6,3X y B, 16X.

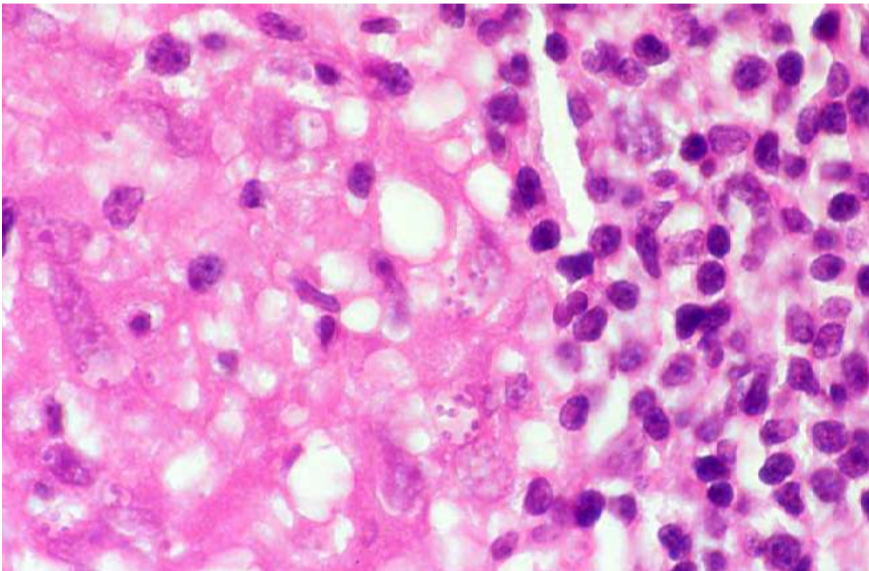


FIGURA 8.14 C
Se ven amastigotes fagocitados por macrófagos. Hematoxilina y eosina, 100X.

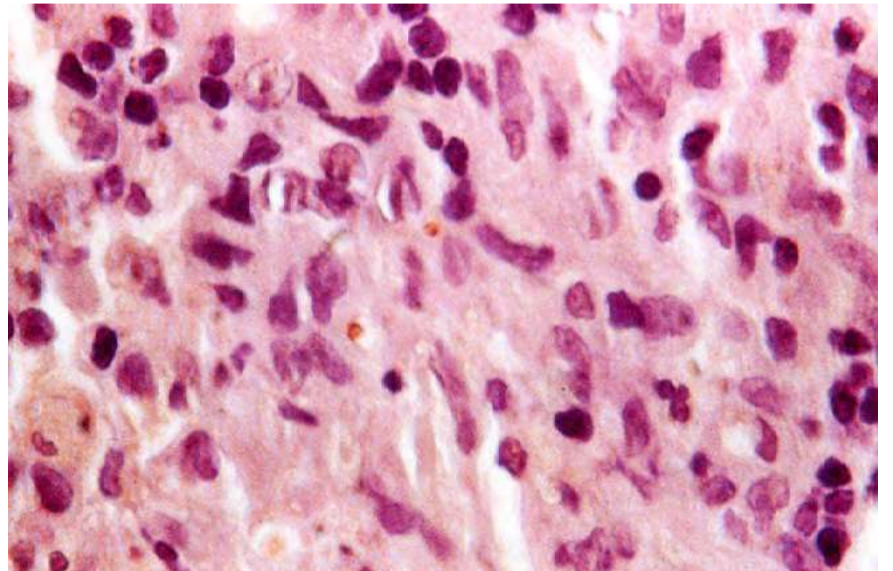


FIGURA 8.14 D
Mediante inmunohistoquímica se demuestran dos amastigotes, 100X.



LEISHMANIASIS MUCOSA

La biopsia es útil para el diagnóstico específico y el diferencial, pero debe ser tomada por un médico con experiencia para que sea representativa (FIGURA 8.15).

La histopatología muestra una úlcera sin hiperplasia epidérmica, porque esta depende de los anexos cutáneos, que no están presentes en las mucosas (FIGURA 8.15 C). En el corion hay inflamación difusa con abundantes plasmocitos y macrófagos vacuolados (FIGURAS 8.15 C Y 8.16 A).

Pueden verse granulomas epitelioides con pocas células gigantes (FIGURA 8.16 B); si estas abundan se debe pensar en otra entidad, como una micosis profunda.

En ocasiones, pueden verse granulomas tuberculoides con necrosis fibrinoide central, con necrosis apoptótica de algunos linfocitos en el centro de los granulomas, y aun con discretos abscesos centrales. Pueden confundirse con tuberculosis (FIGURA 8.17) (VÉASE CAPÍTULO 10. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL).

Demostramos amastigotes en el 51 % de las biopsias de leishmaniasis mucosa. Son escasos, difíciles de encontrar y usualmente se ven de uno a tres por macrófago (FIGURA 8.16 C). La inmunohistoquímica ayuda a demostrarlos (FIGURA 8.16 D).

Ocasionalmente, los amastigotes son abundantes, casos raros en los que se debe sospechar enfermedad terminal o inmunosupresión (FIGURA 8.18). También, se debe estar seguro de que son amastigotes y no levaduras de *Histoplasma capsulatum*. El diagnóstico diferencial con histoplasmosis requiere especial atención (VÉASE CAPÍTULO 10. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL).



FIGURAS 8.15
Leishmaniasis mucosa. Biopsias de mucosa nasal.

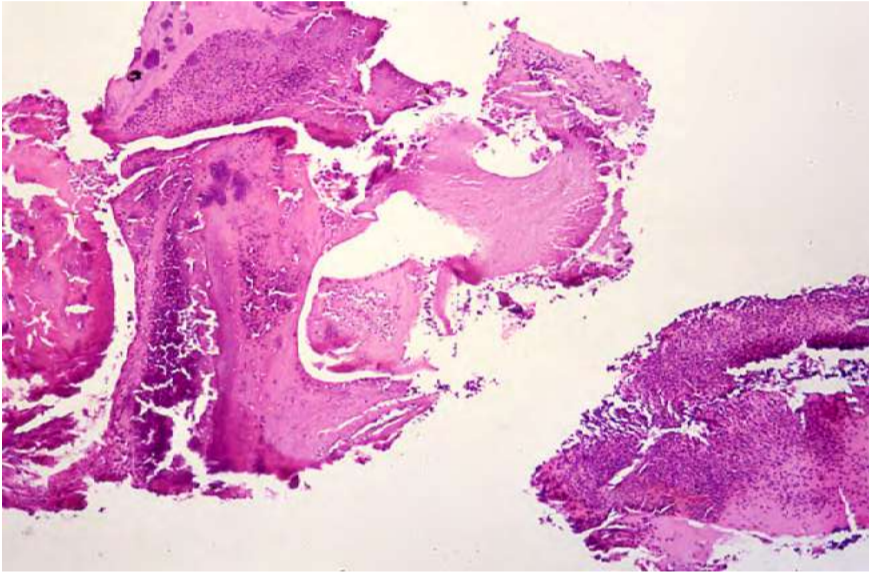


FIGURA 8.15 A
Se observa tejido necrótico y material mucoide con colonización bacteriana. Hematoxilina y eosina, 6,3X.

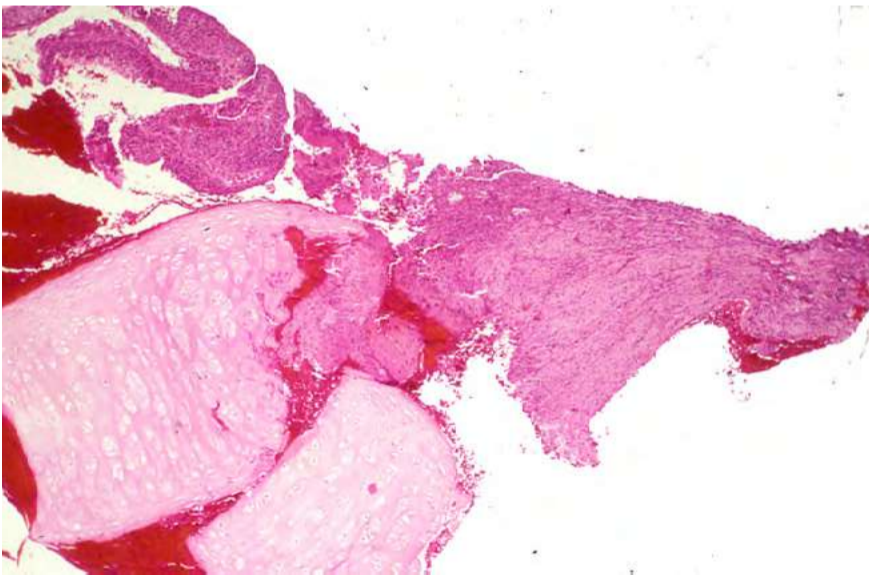


FIGURA 8.15 B
Esta muestra incluye un fragmento de cartílago hialino y focos de tejido cicatricial. Estas dos biopsias (A y B) no son útiles para estudio de leishmaniasis. Hematoxilina y eosina, 4X.

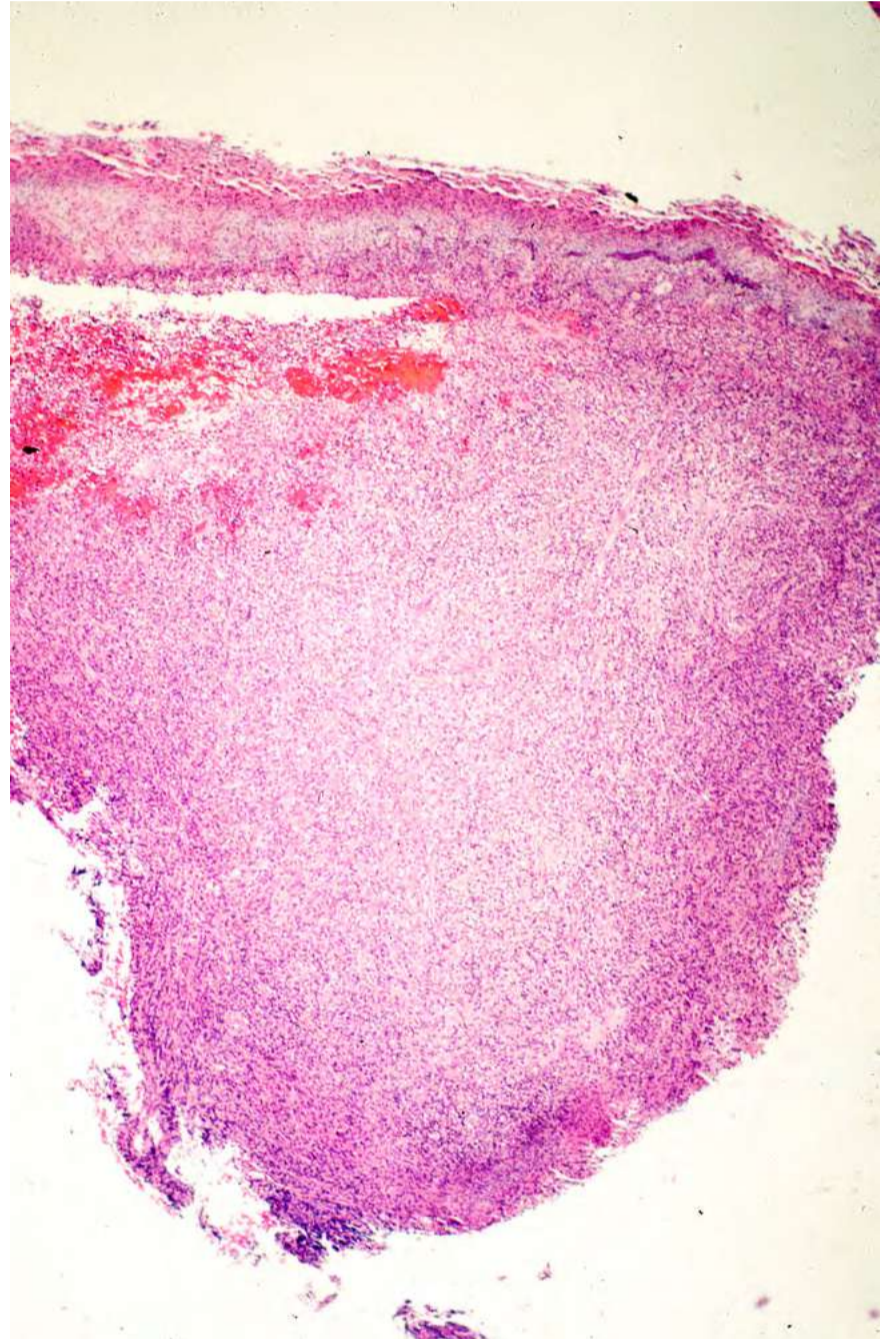


FIGURA 8.15 C
Este cilindro de mucosa nasal, de 3 x 3 mm, muestra ulceración e inflamación difusa del corion (lámina propia de la mucosa). La silueta sugiere de inmediato leishmaniasis mucosa (cortesía de Biomédica). Hematoxilina y eosina, 4X.

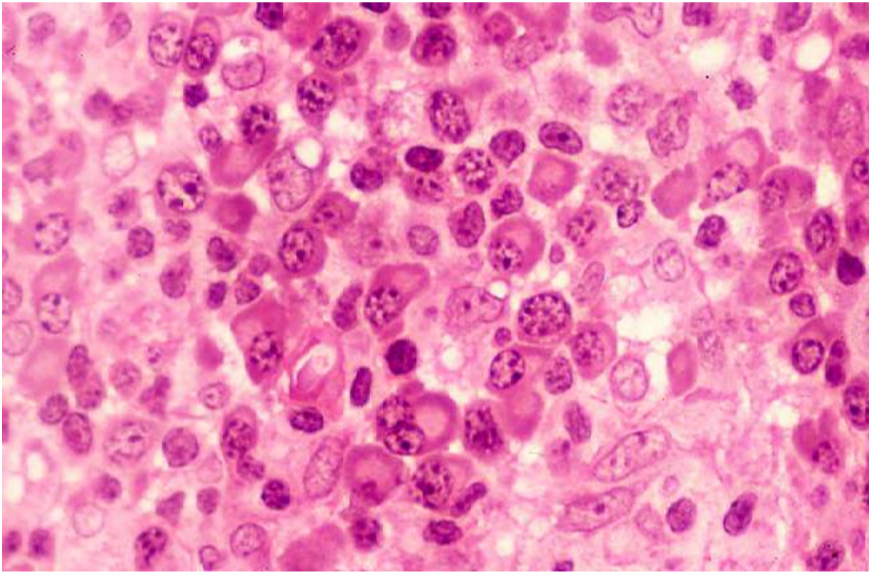


FIGURA 8.16 A
Granulomas epitelioides con pocas células gigantes y abundantes linfocitos y plasmocitos. Hematoxilina y eosina, 16X.

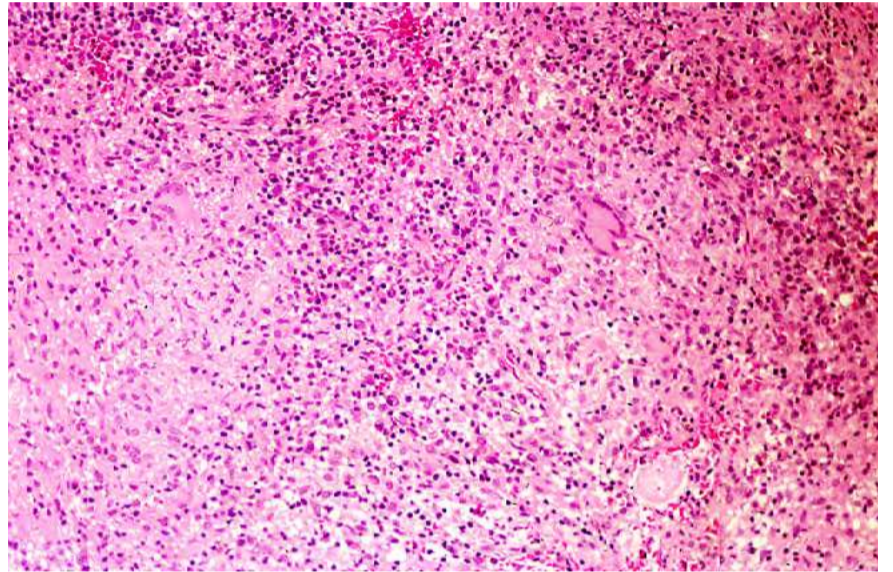


FIGURA 8.16 B
Mucosa nasal con inflamación difusa muy rica en plasmocitos. Hematoxilina y eosina, 25X.

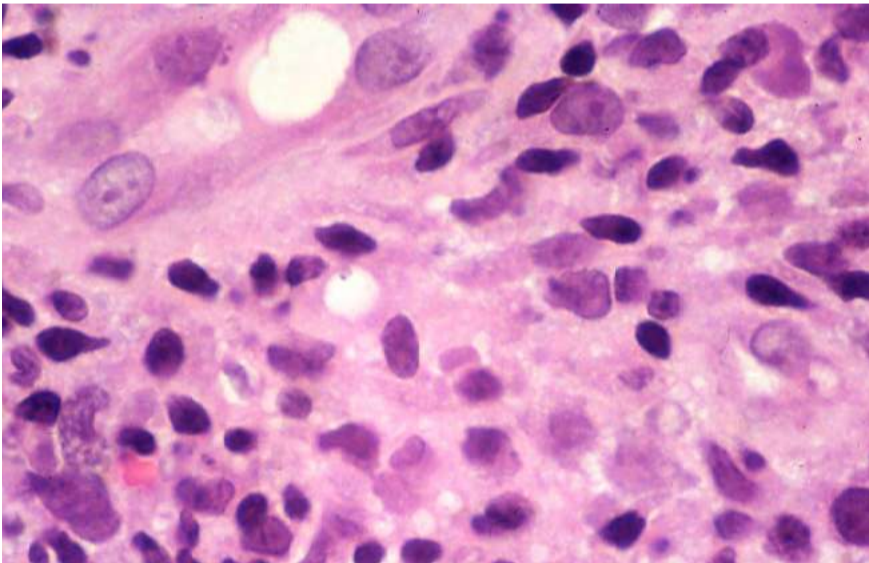


FIGURA 8.16 C
Se observa un único amastigote en una vacuola de un macrófago. Hematoxilina y eosina, 100X.

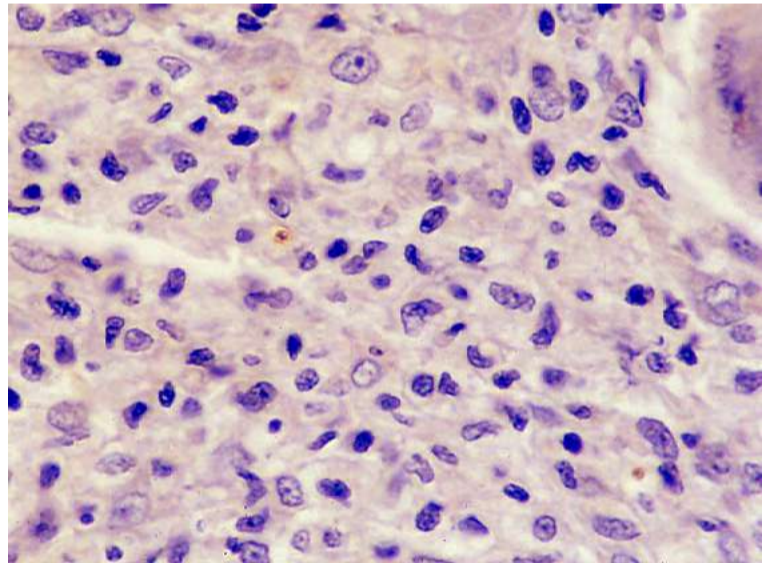


FIGURA 8.16 D
Mediante inmunohistoquímica se demuestran dos amastigotes teñidos de marrón, 100X.

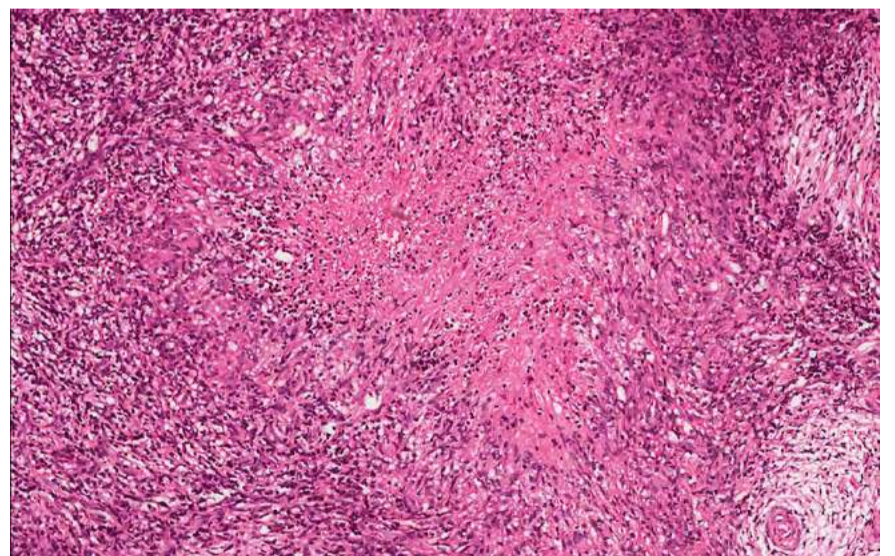
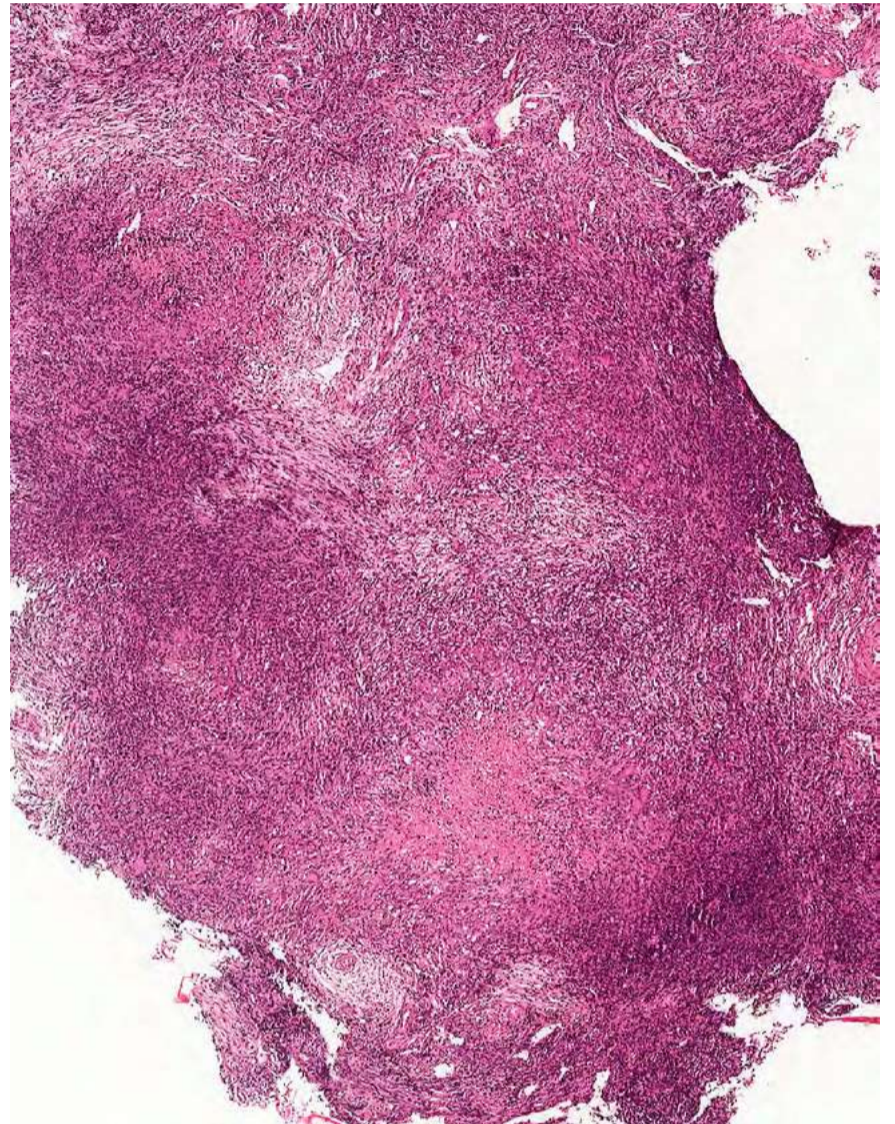
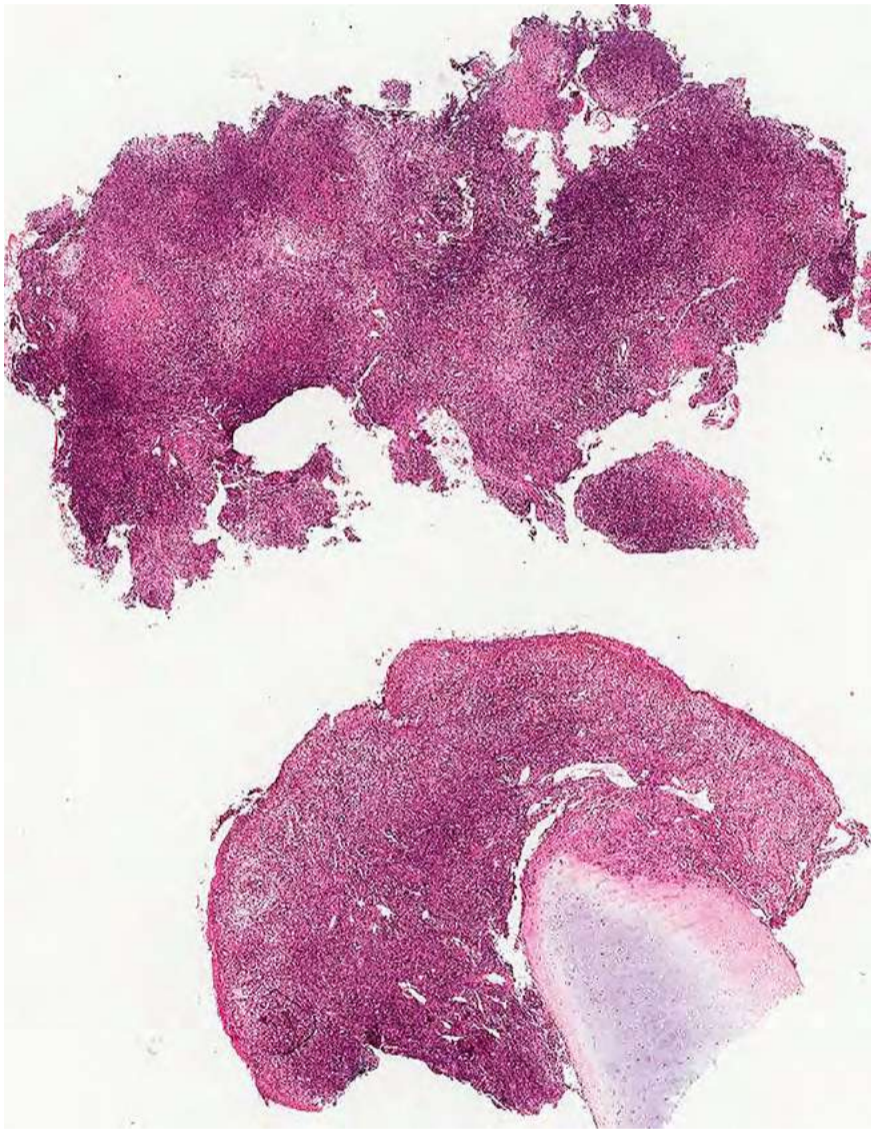
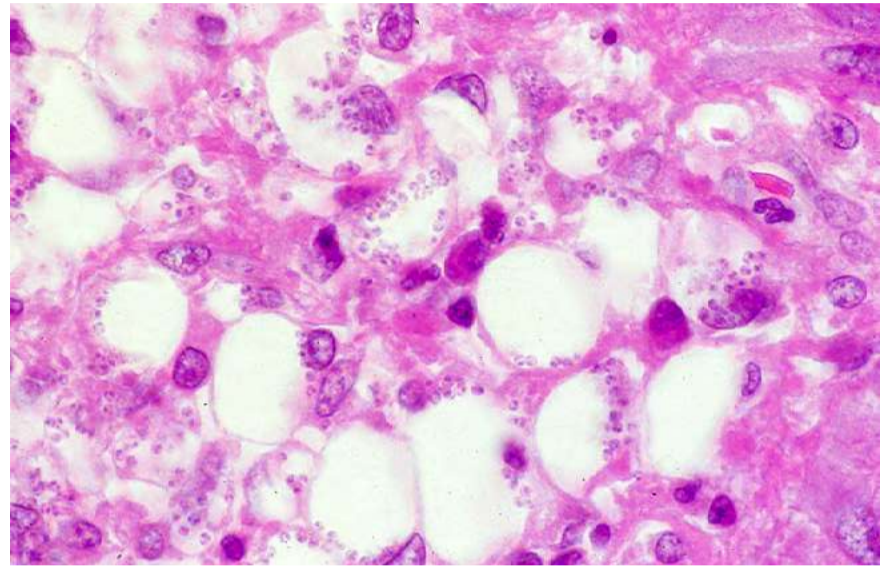
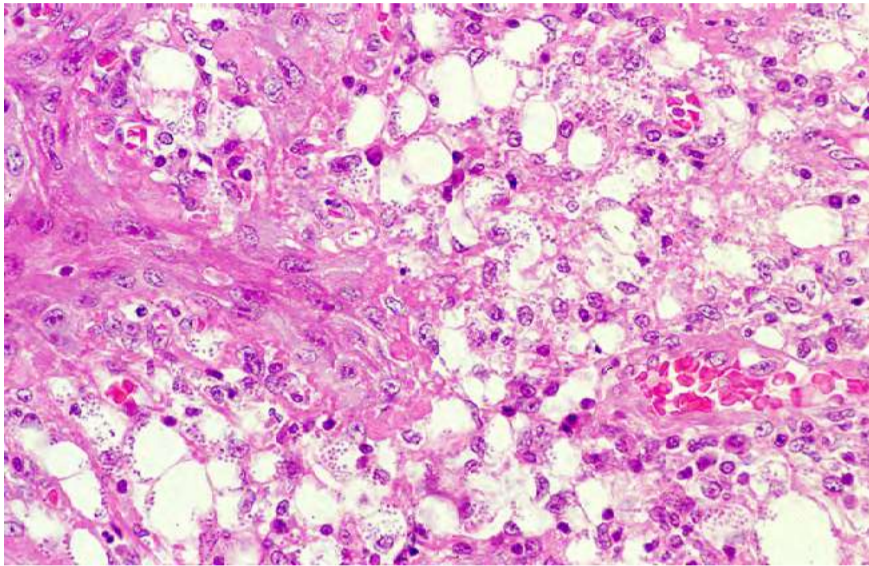


FIGURA 8.17 A
Se muestran dos fragmentos de tejido con inflamación difusa. Hematoxilina y eosina, 1X.

FIGURAS 8.17 B y C
A mayor aumento, se observa fibrosis, inflamación difusa y un granuloma con amplia necrosis fibrinoide central, que semeja tuberculosis. No se demuestran amastigotes. Hematoxilina y eosina, B, 4X, y C, 10X.



FIGURAS 8.18 A y B
Leishmaniasis mucosa en un paciente muerto con la enfermedad. Tejido palatino con abundantes amastigotes. Hematoxilina y eosina, A, 40X, y B, 100X.

LEISHMANIASIS CUTÁNEA Y SIDA

En la histopatología de las lesiones cutáneas avanzadas, con inmunosupresión importante y sin tratamiento antirretroviral, se observa una dermatitis difusa sin hiperplasia epidérmica (FIGURA 8.19).

El infiltrado es de macrófagos vacuolados, plasmocitos y pocos linfocitos. No se ven granulomas epitelioides. Los amastigotes son muy abundantes, fagocitados por los macrófagos (FIGURA 8.19).

La leishmaniasis cutánea en el sida puede asociarse o aparecer sobre otras entidades, tales como dermatofibromas, sarcoma de Kaposi, criptococosis, angiomatosis bacilar o infecciones por micobacterias atípicas.

FIGURAS 8.19
Leishmaniasis cutánea en el paciente con sida de la figura 7.71.

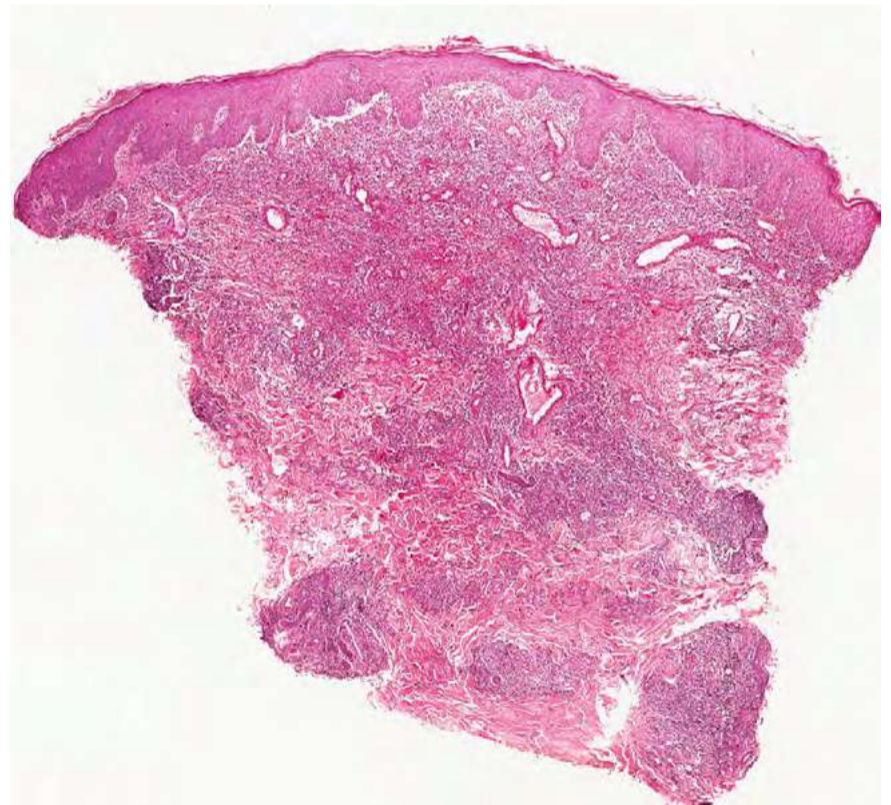
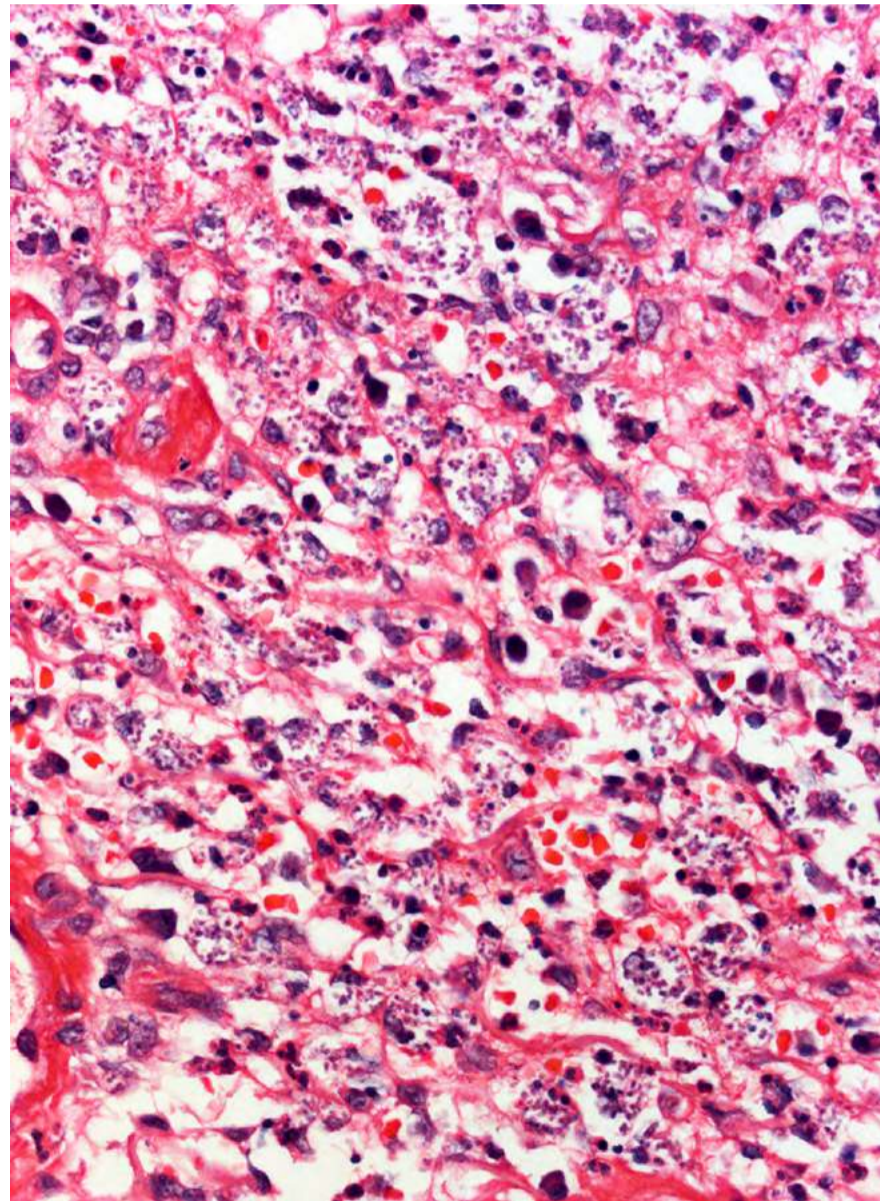
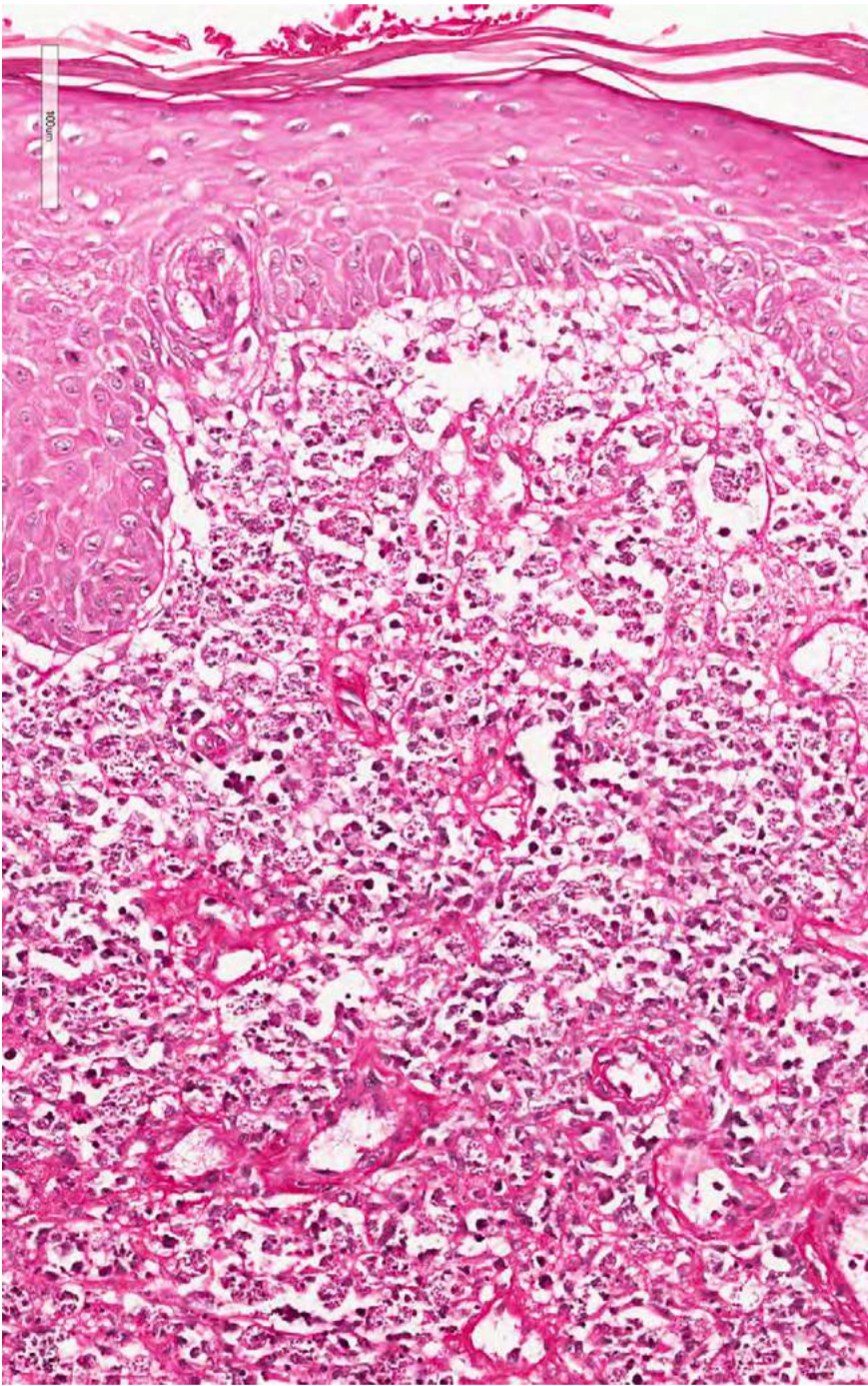


FIGURA 8.19 A
Discreta acantosis y dermis con telangiectasias e inflamación difusa. Hematoxilina y eosina, 2X.



FIGURAS 8.19 B Y C

A mayor aumento, se observan macrófagos vacuolados que contienen un impresionante número de amastigotes. La confusión con histoplasmosis es posible. Hematoxilina y eosina, B, 10X, y C, 40X.



LEISHMANIASIS VISCERAL

En la médula ósea, los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado, el hallazgo esencial es la presencia de amastigotes fagocitados por los macrófagos (FIGURA 8.20). En la médula ósea, los amastigotes se pueden demostrar en el frotis por aspiración con aguja y en los cortes histológicos (FIGURA 8.20).

La viscerotomía, o extracción de un fragmento de hígado post mórtem de pacientes fallecidos en zonas endémicas para fiebre amarilla, fue el procedimiento que permitió el diagnóstico inicial de leishmaniasis visceral en Colombia y Brasil (FIGURA 8.21).

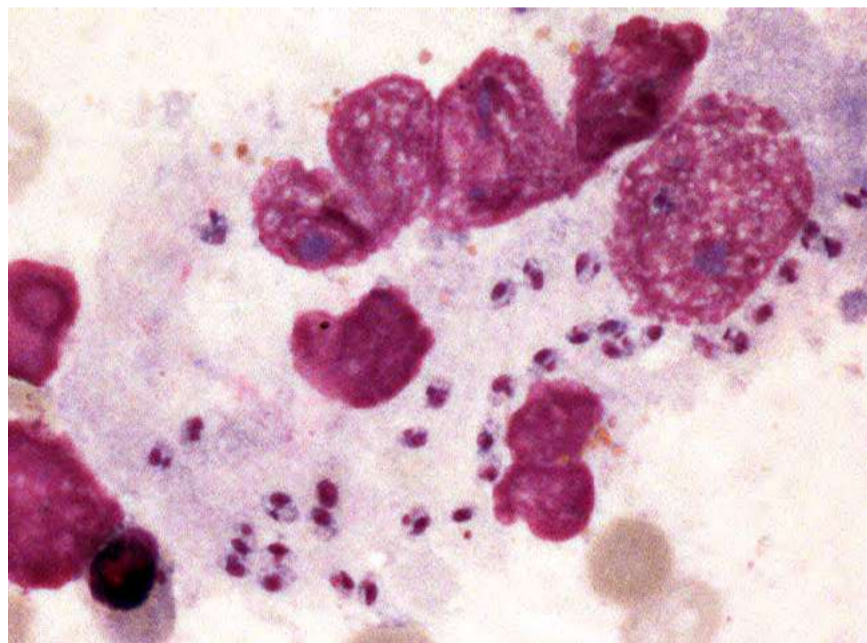
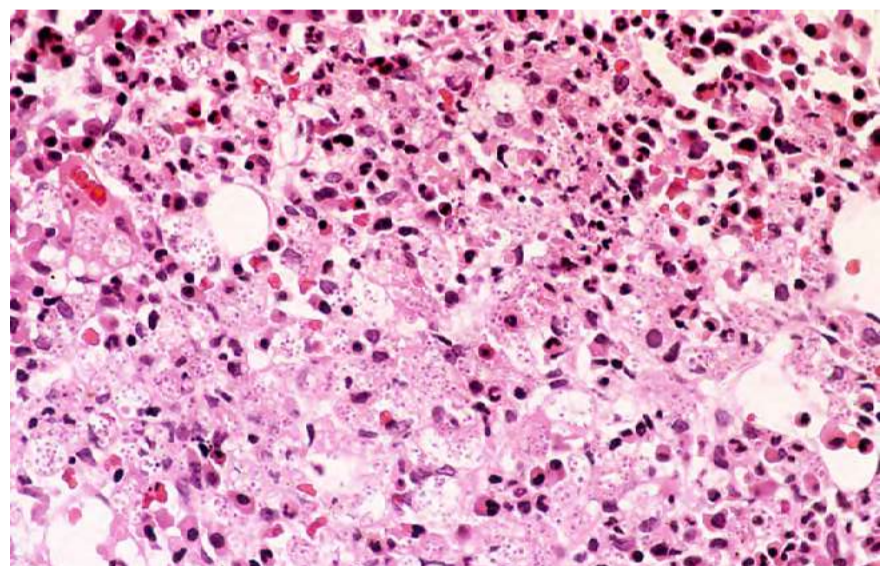
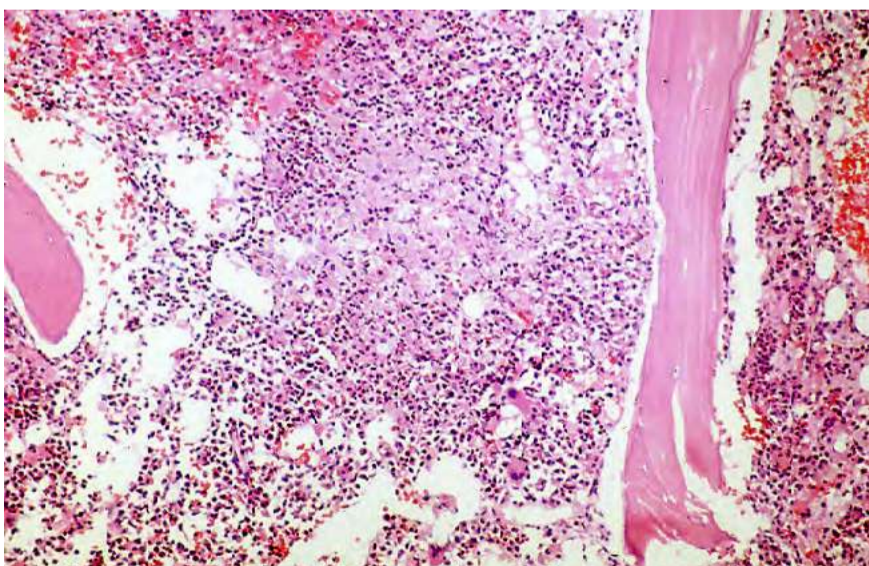


FIGURA 8.20 A
Frotis directo con abundantes amastigotes fagocitados por un macrófago. Giemsa, 100X.



FIGURAS 8.20 B Y C

Biopsia por aspiración. Muestra un granuloma de células claras en el centro del corte, con infiltrado mononuclear a su alrededor. Se ven dos trabéculas óseas. En C se observan abundantes amastigotes aparecen como puntos dentro de los macrófagos. Se aprecian numerosos plasmocitos y pocas células hematopoyéticas. Hematoxilina y eosina, figura A, 10X, y figura B, 40X.



En el hígado pueden existir formas con hiperplasia difusa de células de Kupffer, formas nodulares con conglomerados de macrófagos, linfocitos y plasmocitos intralobulillares, y formas fibrosantes, con abundante colágeno intralobulillar. En las dos primeras el número de amastigotes es abundante; en la última es escaso.

Puede haber granulomas hepáticos discretos, rodeados por anillos de fibrina, que semejan los cambios vistos en reacciones a drogas, en la fiebre Q y en la enfermedad de Hodgkin.

La cantidad de amastigotes depende del grado de inmunosupresión y de lo avanzado de la enfermedad.

En el bazo, los folículos linfoides se tornan pequeños y la pulpa roja se observa distendida con macrófagos con abundantes amastigotes y abundantes plasmocitos.

En ninguno de los órganos mencionados se observa necrosis ni granulomas epitelioides.

Leishmania chagasi tiene los amastigotes más pequeños de todas las especies de *Leishmania* y tiende a formar conglomerados en la vacuola fagolisosómica del macrófago (FIGURA 8.21). No es fácil demostrar su cinetoplasto en los cortes teñidos con hematoxilina y eosina, estructura clave en la identificación de los amastigotes. Por esta razón, se puede confundir con *H. capsulatum*, un error catastrófico para el paciente (VÉASE CAPÍTULO 10. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL).

La inmunohistoquímica es útil para demostrar la presencia del parásito (FIGURA 8.21 E).

FIGURAS 8.21

Leishmaniasis visceral. Hígado obtenido por viscerotomía del primer caso diagnosticado en Colombia (1944).

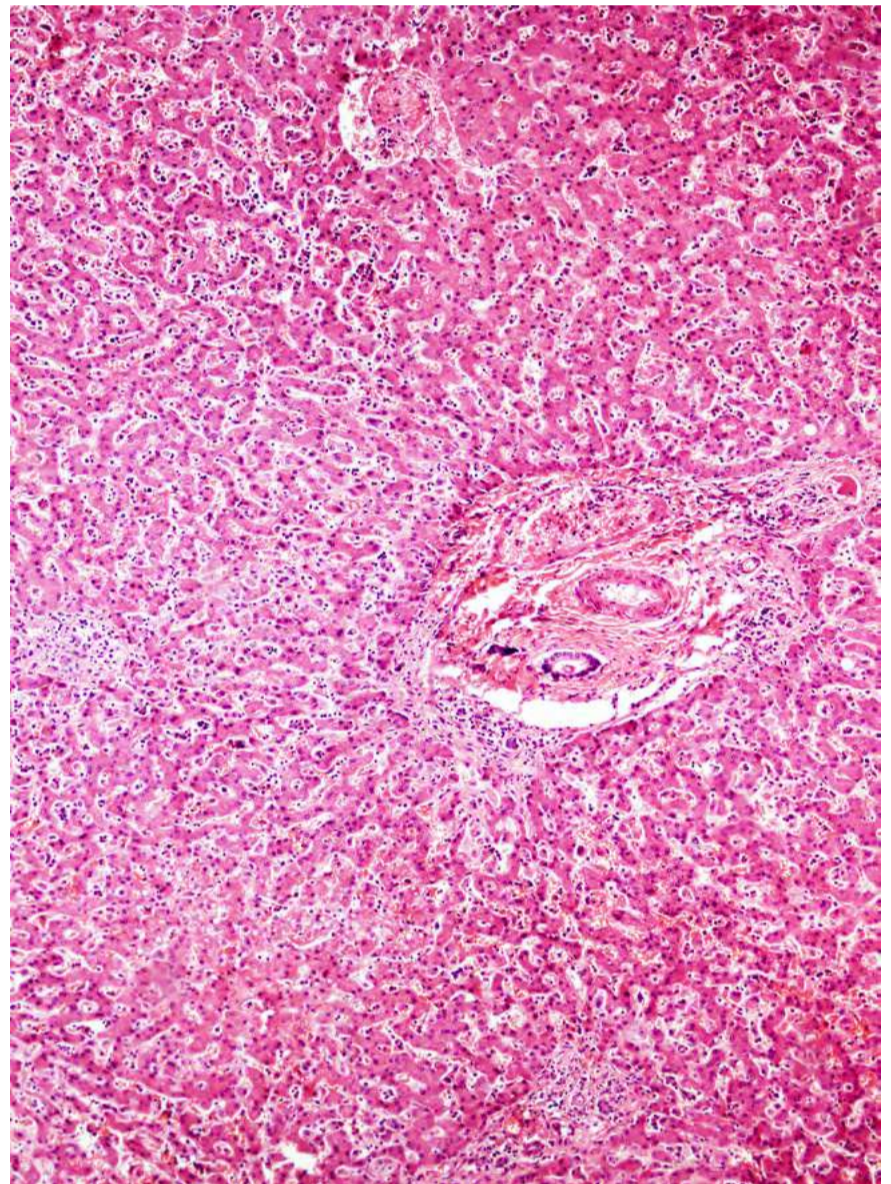


FIGURA 8.21 A

La imagen panorámica muestra sinusoides dilatados con células de Kupffer prominentes. El espacio porta central tiene poca inflamación. Hematoxilina y eosina, 4X.

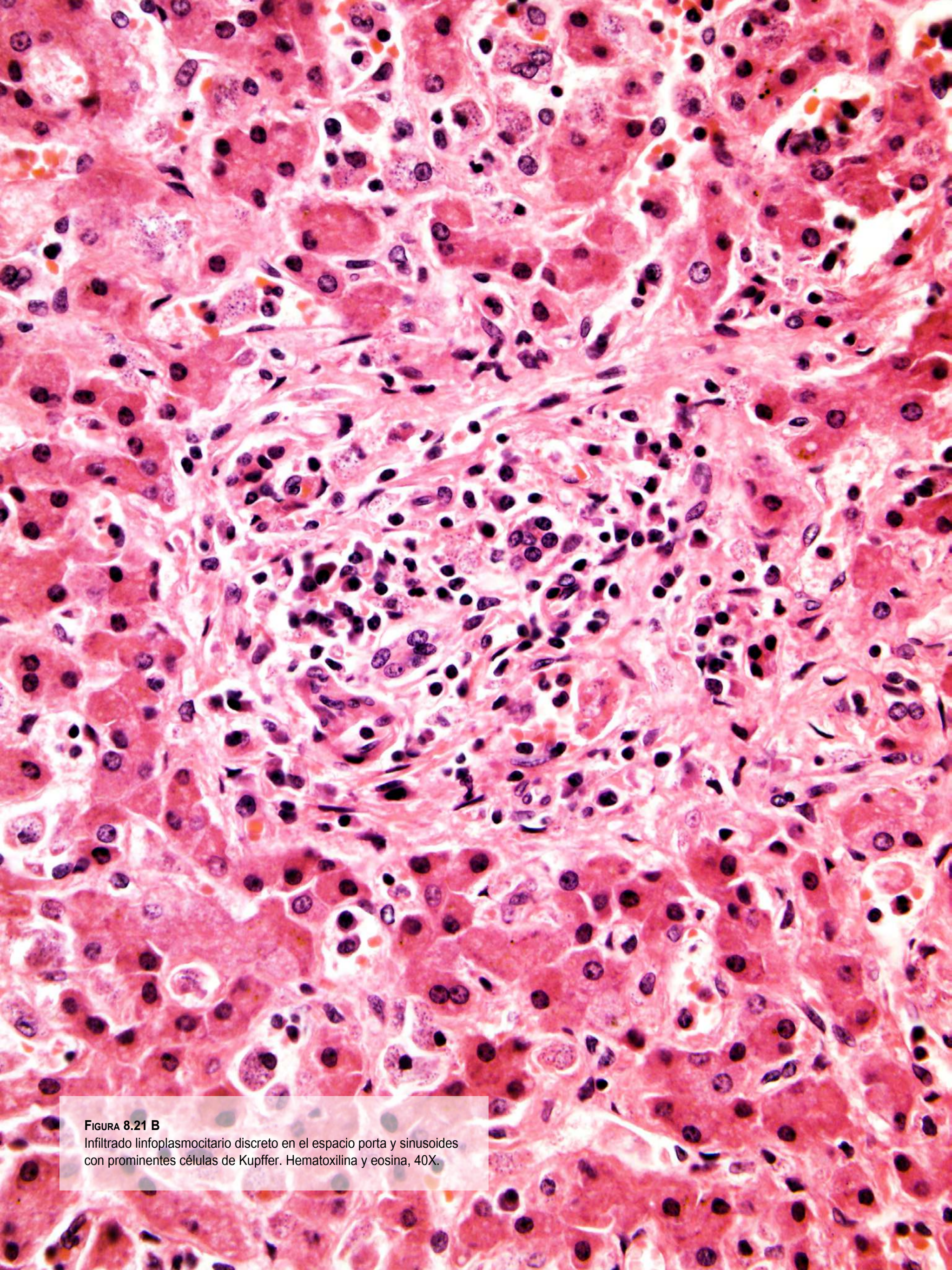
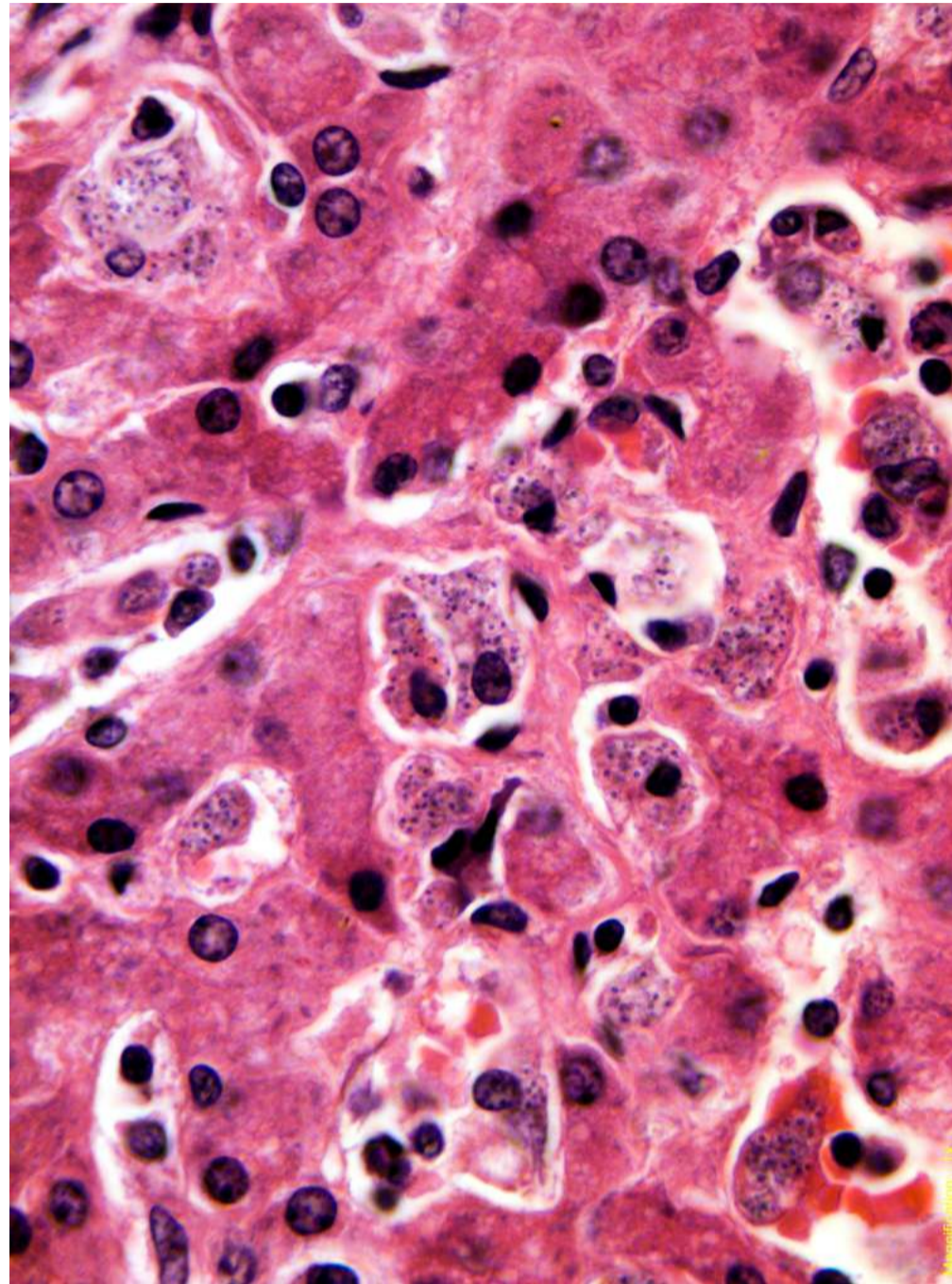
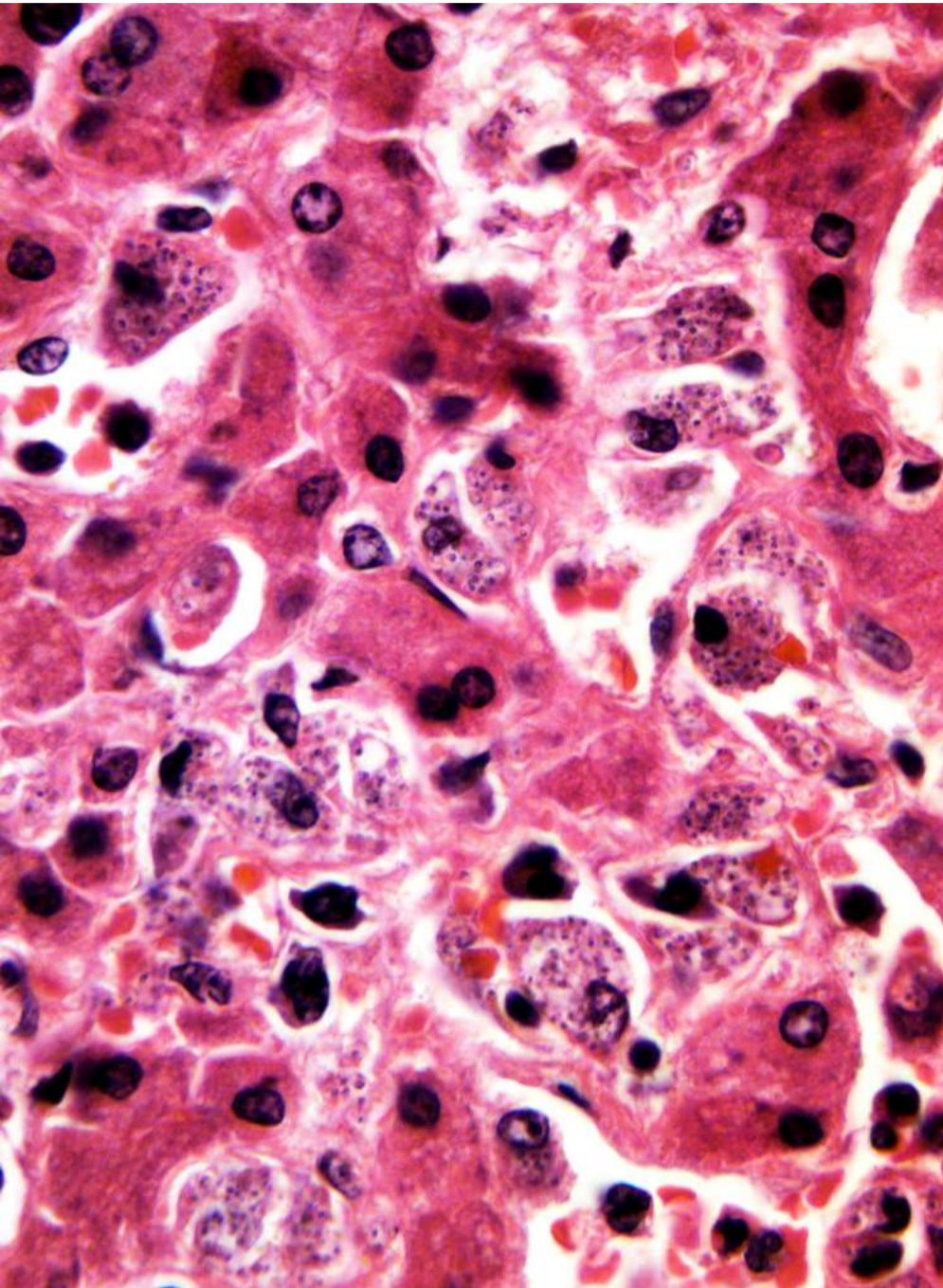


FIGURA 8.21 B

Infiltrado linfoplasmocitario discreto en el espacio porta y sinusoides con prominentes células de Kupffer. Hematoxilina y eosina, 40X.



FIGURAS 8.21 C y D

Las células de Kupffer contienen conglomerados de amastigotes, sin cambio vacuolar notorio de su citoplasma. Hematoxilina y eosina, 100X.

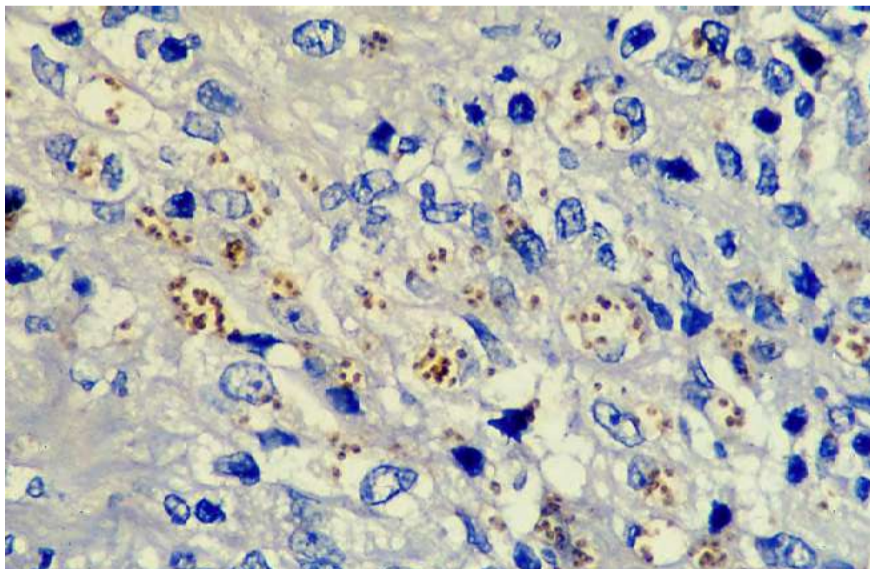


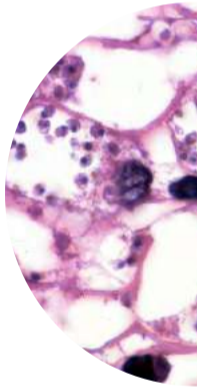
FIGURA 8.21 E

Con la inmunohistoquímica, practicada 40 años después de tomada la muestra, se revelan numerosos amastigotes de color marrón, 100X.

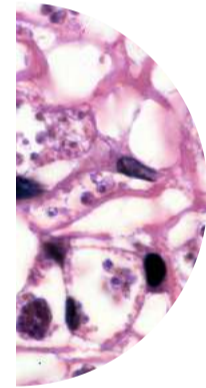


LECTURAS RECOMENDADAS

- Azulay RD, Azulay Jr DR. Immune-clinical-pathologic spectrum of leishmaniasis. *Int J Dermatol*. 1995;34:303-7.
- Bittencourt AL, Barral A. Evaluation of the histopathological classifications of American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1991;86:51-6.
- Daneshbod Y, Oryan A, Davarmanesh M, Shirian S, Negahban S, Aledavood A, *et al*. Clinical, histopathologic, and cytologic diagnosis of mucosal leishmaniasis and literature review. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:478-82.
- Esterre P, Guerret S, Ravisse P, David LD, Dedet JP, Grimaud JA. Immunohistochemical analysis of the mucosal lesion in mucocutaneous leishmaniasis. *Parasite*. 1994;1:305-9.
- Gozozai SU, Iqbal J, Bukhari I, Bashir S. Comparison of diagnostic methods in cutaneous leishmaniasis (histopathology compared to skin smears). *Pak J Pharm Sci*. 2010;23:363-6.
- Gutiérrez Y, Salinas GH, Palma G, Valderrama LB, Santrich CV, Saravia NG. Correlation between histopathology, immune response, clinical presentation and evolution in *Leishmania braziliensis* infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1991;45:281-9.
- Karram S, Loya A, Hamam H, Habib RH, Khalifeh I. Transepidermal elimination in cutaneous leishmaniasis: A multiregional study. *J Cut Pathol*. 2012;39:406-12.
- Kocarlan S, Turan E, Ekinci T, Yesilova Y, Apari R. Clinical and histopathological characteristics of cutaneous leishmaniasis in Sanliurfa City of Turkey including Syrian refugees. *Indian J Pathol Microbiol*. 2013;56:211-5.
- Magalhaes AV, Moraes MA, Raick AN, Llanos-Cuentas A, Costa ML, Cuba C, *et al*. Histopatologia da leishmaniose tegumentar por *Leishmania braziliensis braziliensis*. 1. Padrões histopatológicos e estudio evolutivo das lesões. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1986;28:253-62.
- Magalhaes AV, Moraes MA, Raick AN, Llanos-Cuentas A, Costa ML, Cuba C, *et al*. Histopatologia da leishmaniose tegumentar por *Leishmania braziliensis braziliensis*. 4. Clasificación histopatológica. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1986;28:421-30.
- Miller DD, Gilchrest BA, Garg A, Goldberg LJ, Bhawan J. Acute New World cutaneous leishmaniasis presenting as tuberculoid granulomatous dermatitis. *J Cut Pathol*. 2012;39:361-5.
- Novais FO, Carvalho LP, Graff JW, Beiting DP, Ruthel G, Roos DS, *et al*. Cytotoxic T cells mediate pathology and metastasis in cutaneous leishmaniasis. *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003504.
- Ridley DS, De Magalhaes AV, Marsden PD. Histological analysis and the pathogenesis of mucocutaneous leishmaniasis. *J Pathol*. 1989;159:293-9.
- Ridley DS, Marsden PD, Cuba CC, Barreto AC. A histological classification of mucocutaneous leishmaniasis in Brazil and its clinical evaluation. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*. 1980;74:508-21.
- Rodríguez G, Ricaurte O, De Naranjo P. Granulomas infecciosos del hígado. *Biomédica*. 1989;9:32-57.
- Sanguenza OP, Sanguenza JM, Stiller MJ, Sanguenza P. Mucocutaneous leishmaniasis: A clinico-pathologic classification. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28:927-32.
- Silveira FT, Lainson R, Corbett CEP. Clinical and immunopathological spectrum of American cutaneous leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil –A review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;99:239-51.



CAPÍTULO 9
DIAGNÓSTICO





La clínica y la epidemiología son básicas para el diagnóstico de todas las formas de leishmaniasis. La zona de procedencia del enfermo y sus viajes a sitios de transmisión, son claves esenciales para sospecharla. Sin embargo, no son suficientes y la enfermedad debe confirmarse por el laboratorio. Se usan dos tipos de métodos: parasitológicos e inmunológicos.

MÉTODOS PARASITOLÓGICOS

La demostración del parásito confirma la enfermedad. La sensibilidad y la especificidad de las pruebas parasitológicas varían de acuerdo con el método de toma de la muestra, el tiempo de evolución de las lesiones, los tratamientos previos, y los conocimientos y experiencia del personal profesional.

En la leishmaniasis cutánea las muestras más utilizadas se obtienen por raspado, incisión o aspirado del borde de la úlcera, con aguja fina (FIGURA 9.1). Cuando no se puede demostrar el parásito con este método, se recomienda practicar la biopsia. En la leishmaniasis mucosa, lo mismo que en la visceral, la muestra por excelencia es la biopsia, que en esta última tiene varias opciones.

Los métodos moleculares (reacción en cadena de la polimerasa, PCR) son más sensibles y específicos para el diagnóstico de la leishmaniasis mucosa y visceral. En la leishmaniasis visceral se puede hacer la PCR en sangre periférica.

Los métodos de biología molecular se han convertido cada vez más en métodos de referencia, pero, su deficiente implementación en las zonas de mayor frecuencia de leishmaniasis, los hacen inaccesibles o al alcance de unos pocos.

Los métodos de comprobación parasitológica se clasifican en microscópicos (frotis directo y biopsia), de cultivo y moleculares (PCR).



FIGURAS 9.1

Leishmaniasis cutánea. Toma de muestra para examen directo.



FIGURA 9.1 A
Raspado del borde de la úlcera, con hoja de bisturí



FIGURA 9.1 B
Punción del borde de la úlcera con aguja de endodoncia



FIGURA 9.1 C
Toma de la muestra del centro de la lesión

Frotis directo

El frotis directo es la base de la confirmación diagnóstica de la leishmaniasis cutánea. Es un método fácil y económico, accesible a todos los servicios de salud.

El propósito de la prueba es la visualización de amastigotes intracelulares o extracelulares a partir del producto del raspado, escisión o aspirado del borde activo de la úlcera (FIGURA 9.1). En las lesiones nodulares, la muestra puede obtenerse con agujas de endodoncia, método que provee un frotis de alta calidad. No requiere anestesia. El material obtenido puede ser utilizado para análisis microscópico, cultivo y PCR.

Entre mayor sea el número de muestras que se tomen, mayor será la probabilidad de visualizar el parásito. Para el estudio microscópico del frotis directo, se recomienda tomar nueve muestras y distribuir las en tres láminas portaobjeto. En caso de un resultado negativo de una lesión con una fuerte sospecha clínica, se debe tomar un segundo set de muestras.

Para el análisis microscópico, el material se extiende sobre una lámina, se fija con metanol, se tiñe con la coloración de Giemsa y se examina con objetivo de inmersión.



Los amastigotes aparecen dentro o fuera de las células, redondos u ovalados, de 2 a 4 μm de diámetro, con núcleo y cinetoplasto definidos. El citoplasma del amastigote toma un color azul pálido con la coloración de Giemsa, y el núcleo y el cinetoplasto son de color púrpura (FIGURA 9.2).

Un frotis negativo no descarta que la enfermedad sea leishmaniasis. En la leishmaniasis cutánea, la sensibilidad del estudio microscópico del frotis directo oscila entre el 40 y el 90 %.

El tiempo de evolución de la enfermedad influye considerablemente en la sensibilidad del examen, que llega al 90 % en las lesiones con menos de cuatro meses de evolución y, al 40 %, en las de más de seis meses de duración.

La sobreinfección de las úlceras influye en la sensibilidad del estudio porque dificulta la visualización del parásito y se pueden obtener resultados falsos negativos. Es importante hacer una buena limpieza de la úlcera antes de la toma de la muestra.

En la leishmaniasis mucosa, el estudio microscópico del frotis directo no tiene valor diagnóstico. En la visceral, el aspirado de médula ósea es el más utilizado, obtenido del esternón o de la cresta ilíaca, examen directo que tiene una sensibilidad de 76 a 85 % (FIGURA 8.20). El aspirado esplénico es de alta sensibilidad pero requiere hospitalización, personal entrenado y exámenes de laboratorio que garanticen que no hay posibilidad de sangrado. Tiene 1 % de mortalidad.

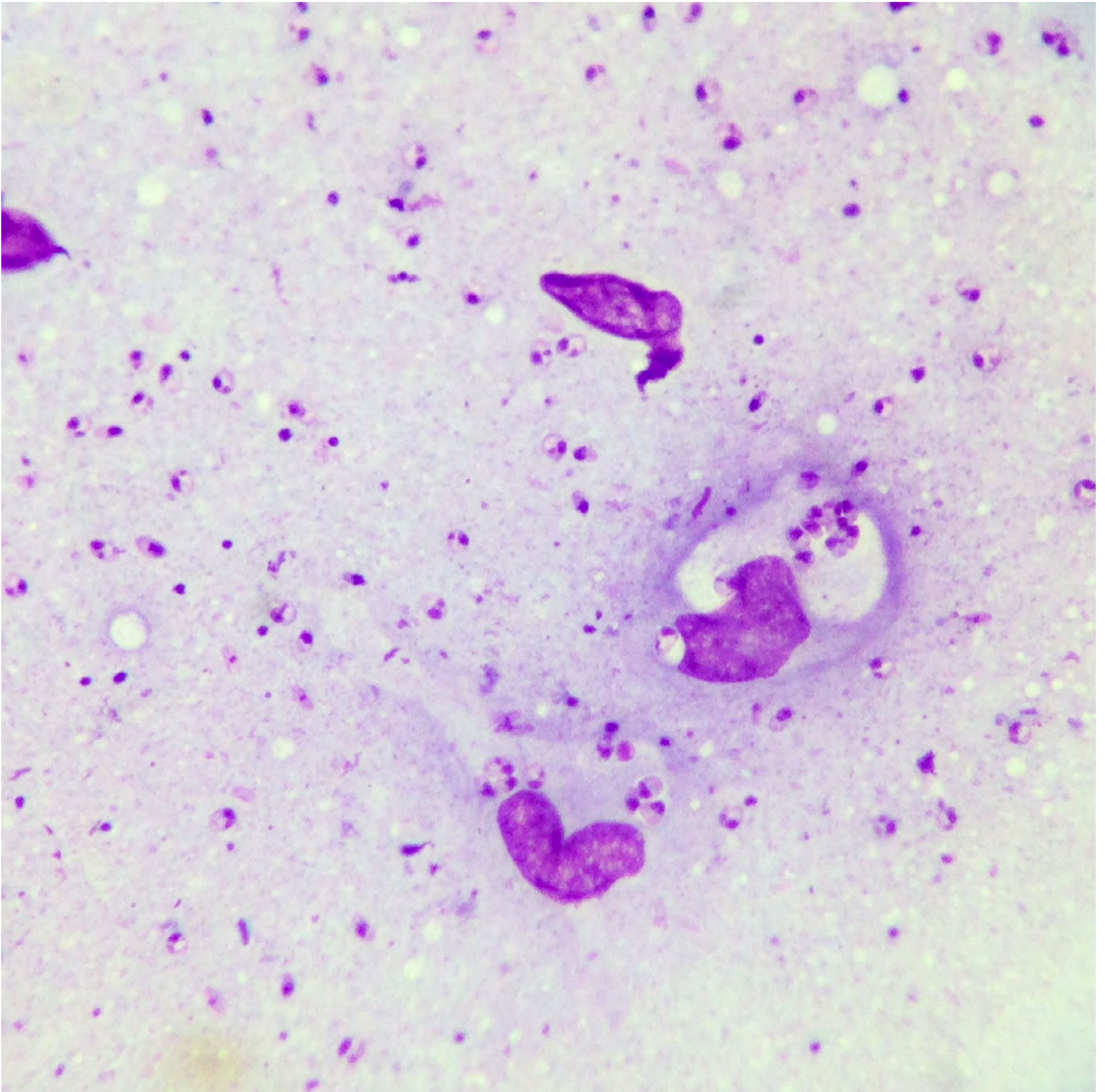


FIGURA 9.2
Leishmaniasis cutánea. Amastigotes libres; resalta la tinción nuclear y del cinetoplasto. Giemsa, 100X.



Biopsia de piel, de mucosas o de vísceras

En la leishmaniasis cutánea, un cilindro de piel de 4 mm de diámetro y de igual profundidad, es adecuado para su estudio (FIGURA 8.1). Se fija en formol neutro y se procesa para hacer cortes que se tiñen con hematoxilina y eosina.

Es costumbre practicar la coloración de Giemsa para las biopsias incluidas en parafina, técnica que no consideramos de utilidad.

La sensibilidad del método depende de la cronicidad de la enfermedad. En las lesiones de menos de tres meses de evolución, el parásito se logra demostrar en el 72 % de los casos (VÉASE CAPÍTULO 8. PATOLOGÍA).

La biopsia de las lesiones de mucosa es de baja sensibilidad y especificidad. En nuestra casuística, el parásito se logra demostrar tan solo en el 51 % de los casos. Sin embargo, la biopsia ayuda a establecer diagnósticos diferenciales (VÉASE CAPÍTULO 10. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL).

Las biopsias por aspiración de médula ósea, ganglios linfáticos, bazo e hígado permiten hacer al diagnóstico de leishmaniasis visceral (FIGURAS 8.20 Y 8.21).

La inmunohistoquímica es útil en todas las formas de leishmaniasis, pero el reactivo ha dejado de elaborarse en nuestro país (FIGURAS 8.7 C, 8.14 D, 8.16 D Y 8.21 E).

La microscopía electrónica demuestra la morfología típica de los amastigotes y permite hacer un diagnóstico preciso (FIGURAS 6.1, 6.2 Y 6.4). Es una ayuda secundaria, útil para la plena identificación del parásito. Ha servido para la diferenciación entre *Leishmania* spp. e *Histoplasma capsulatum*, especialmente en casos de leishmaniasis visceral.



Cultivo

El aislamiento del parásito es otro método específico para el diagnóstico de la enfermedad. Se puede hacer a partir de las mismas muestras con las que se hace el frotis directo o a partir de biopsias de piel, mucosa, médula ósea, hígado, bazo y ganglio linfático.

Las muestras se siembran en diferentes medios de cultivos, preferiblemente bifásicos. Los más utilizados son el de McNeal, Nicolle y Novy (NNN) y el medio de Senekjie, en los cuales –bajo las condiciones ambientales apropiadas– los amastigotes se diferencian en promastigotes que aparecen en el medio luego de una a cinco semanas, según la especie infecciosa y la forma clínica de la enfermedad (FIGURA 9.3). El medio de cultivo de Senekjie tiene la ventaja de propiciar también el crecimiento de *Histoplasma sp.*, lo cual es de gran ayuda para el diagnóstico diferencial.

La sensibilidad del cultivo depende de las medidas que se tomen para evitar la contaminación, del cuidado que se le dé y de la selección del sitio afectado. En la leishmaniasis cutánea oscila entre 31 y 67 % y, en la mucosa, entre 2 y 40 %. En la forma visceral la sensibilidad varía según la muestra utilizada: a partir de aspirado o biopsia de médula ósea es de 80 %, mientras que, a partir de aspirado esplénico, es hasta de 94 %.

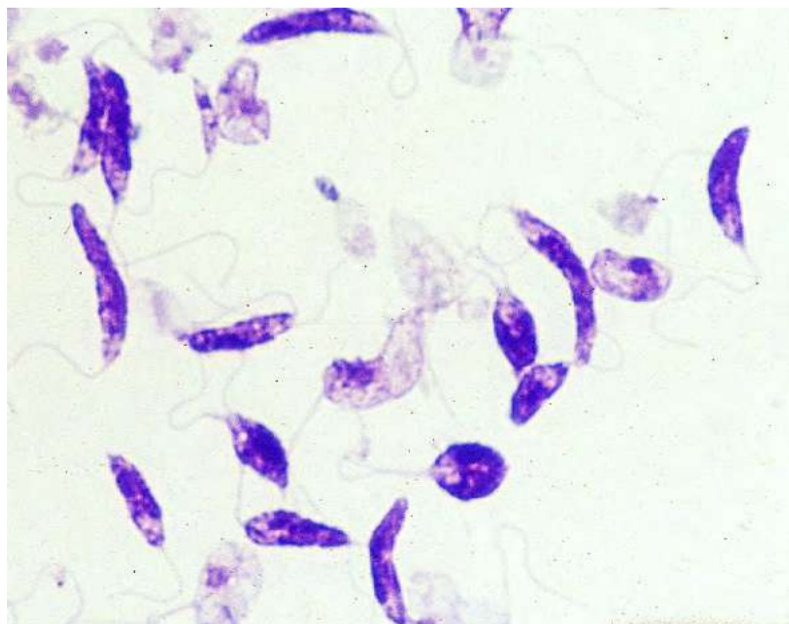


FIGURA 9.3
Promastigotes obtenidos en cultivo. Giemsa, 100 X.



Inoculación en la almohadilla plantar o en la nariz del hámster

El hámster dorado (*Mesocricetus auratus*) se usa como modelo animal (FIGURA 4.1). Se inocula intradérmicamente en la base de la nariz o en las almohadillas plantares, 0,1 ml de una suspensión de biopsia macerada. Se inoculan dos animales por paciente y se examinan semanalmente. Si se torna positivo, se logra amplificar el número de parásitos, que luego se tipifican por otros métodos.

Leishmania braziliensis y *L. panamensis* producen lesiones pequeñas que demoran meses en crecer, mientras que *L. mexicana* y *L. amazonensis* originan nódulos voluminosos en pocas semanas (FIGURA 4.1).

La prueba es más útil en la leishmaniasis mucosa, aunque es poco usada. Las muestras de mucosas tienen un alto grado de contaminación que el animal elimina satisfactoriamente.

Técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Demuestran la presencia de ADN del cinetoplasto en el tejido, lo cual tiene valor diagnóstico (FIGURA 9.4). Existen varias modificaciones que se utilizan en unos pocos de nuestros laboratorios de referencia (VÉASE APÉNDICE 4).

Son muy útiles para confirmar casos de difícil diagnóstico, en los que se puede buscar el ADN del parásito en tejido fresco o en biopsias ya incluidas en parafina. También, han ayudado a demostrar la infección leishmaniásica persistente, aun después del tratamiento, la diseminación del parásito a las mucosas oro-nasofaríngeas o a la conjuntiva, y su circulación sanguínea, incluso años después de la infección o de su tratamiento, sin manifestación de enfermedad.

En la leishmaniasis mucosa es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad, y no se requieren métodos invasivos para tomar la muestra.



En la leishmaniasis visceral, la PCR es muy útil porque se puede utilizar en muestras de sangre periférica. En niños, un estudio informó una sensibilidad de 95,6 %, comparada con el mismo estudio en frotis de médula ósea que fue del 91 %. La curación de este tipo de la enfermedad se demuestra por la ausencia del ADN del parásito en la sangre periférica mediante PCR, lo cual ocurre 37 días después de iniciado el tratamiento.

En pacientes con sida sirve para demostrar la presencia de ADN del parásito en muestras de sangre o de médula ósea. La persistencia del ADN indica que la enfermedad puede recidivar.

La dificultad de la PCR estriba en la necesidad de contar con laboratorios avanzados y personal especializado.

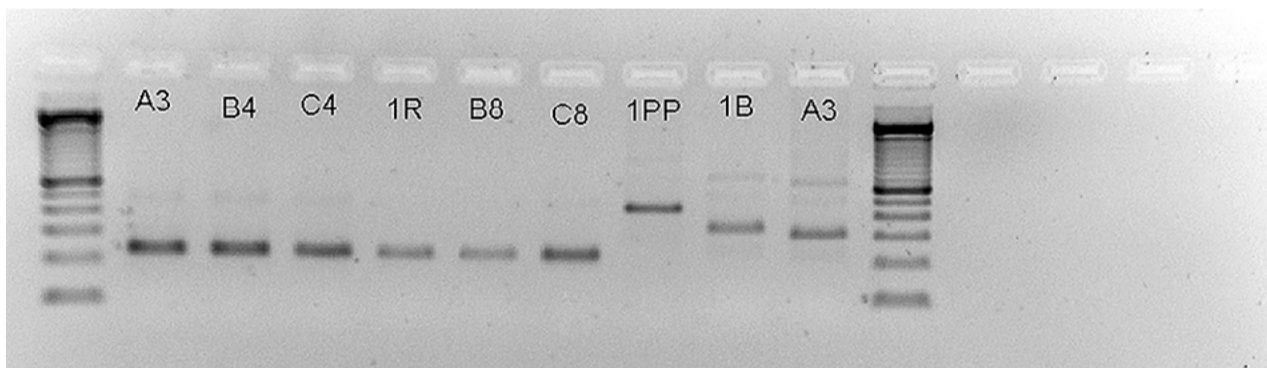


FIGURA 9.4

Fotografía de gel de electroforesis de PCR del gen miniexón. Las muestras A3, B4, C4, 1R, B8 y C8, corresponden a *Leishmania*, subgénero *Viannia*. Muestra 1PP: *Leishmania infantum* (*chagasi*). Muestra 1B: *Leishmania mexicana*. Muestra A3: *Leishmania amazonensis*.



MÉTODOS INMUNOLÓGICOS

Leishmanina o reacción de Montenegro

La leishmanina, reactivo útil e inocuo, lo producía el Instituto Nacional de Salud, con buena calidad y costo ínfimo. Por decisiones internas se dejó de producir hace pocos años, un cambio que desfavorece mucho a los pacientes afectados de esta infección.

Es una intradermorreacción en la que se utilizan promastigotes muertos de *L. panamensis* y *L. amazonensis* (1×10^6 de cada especie), con $5 \mu\text{g}$ de cada parásito por mililitro. Se usan otros promastigotes según la región geográfica.

Se inyecta en la dermis 0,1 ml de este producto. La reacción se lee a las 48 a 72 horas (FIGURA 6.10). Una pápula igual o mayor de 5 mm o una placa eritematosa indican un resultado positivo y significa que los linfocitos T del paciente conocen el antígeno inoculado por haber estado expuestos a él. Un resultado negativo indica que no ha habido exposición al germen o que existe anergia si el paciente tiene leishmaniasis.

En la leishmaniasis cutánea la prueba tiene una sensibilidad del 87,5 al 98%. La sensibilidad varía de acuerdo con el tiempo de evolución de la enfermedad: en pacientes con dos a tres semanas de evolución de la enfermedad, es de 78 % y, en aquellos con lesiones de cuatro a seis semanas, se incrementa a 98%. La especificidad de la leishmanina oscila entre el 98 y el 100 %.

En Brasil, la leishmanina fue positiva en los casos de la epidemia de esporotricosis en Rio de Janeiro. Algunos pacientes tenían también anticuerpos anti-*Leishmania*. Se sugiere la posibilidad de infección concomitante de leishmaniasis y esporotricosis, o reacción a los preservativos de la leishmanina (tiomerosal, fenol).



En los niños, la leishmanina positiva tiene mayor valor diagnóstico, mientras más joven sea el paciente. La leishmanina positiva sin enfermedad previa o actual, sirve como índice de enfermedad subclínica o de resolución espontánea en focos endémicos de la enfermedad. En la leishmaniasis visceral y en la difusa, la leishmanina es negativa (FIGURA 7.26).

En las personas que viven en los focos endémicos de leishmaniasis visceral, los individuos con leishmanina positiva no desarrollan la forma visceral. Se deduce que se infectaron y adquirieron inmunidad ante el germen. En la leishmaniasis visceral se torna positiva un mes a un año después del tratamiento, signo de buen pronóstico.

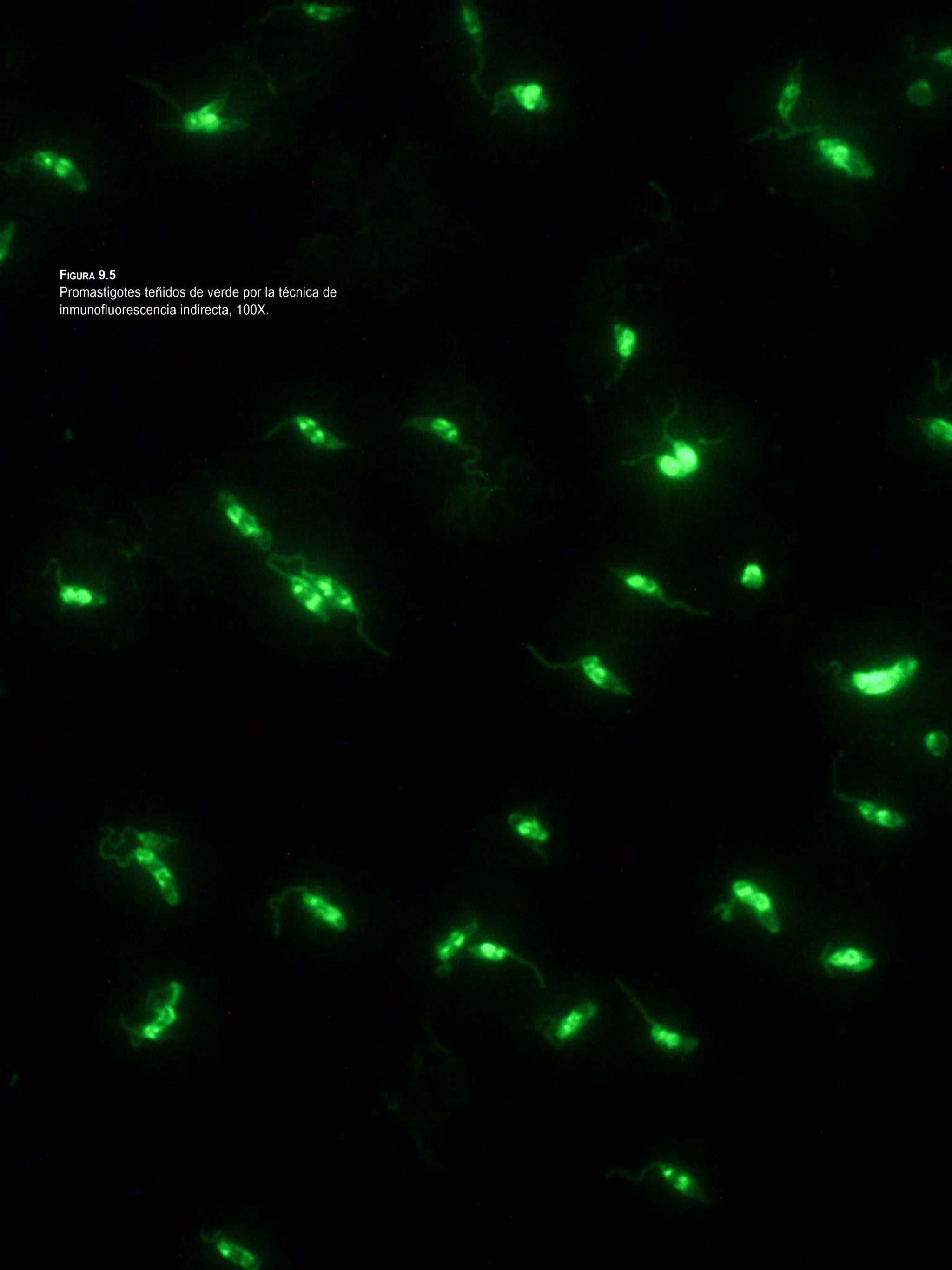
Título de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta

La prueba de inmunofluorescencia indirecta (IFI) se basa en la detección en el huésped de anticuerpos contra los antígenos de *Leishmania* spp., que pueden demostrarse en los estadios tempranos de la infección. Los promastigotes de diferentes especies se utilizan como antígeno y a sus cultivos se les agrega el suero del paciente en diferentes diluciones. La reacción antígeno-anticuerpo se evidencia al adicionar un anticuerpo secundario contra la IgG humana, marcado con fluoresceína (FIGURA 9.5). El punto final de la prueba es la última dilución del suero del paciente que permite observar un verde continuo en la membrana y en el flagelo del promastigote (FIGURA 9.5).

En Colombia, los títulos iguales o mayores de 1:32 en la leishmaniasis visceral indican enfermedad activa y, en la mucosa, son diagnósticos con valores de 1:16. En la leishmaniasis mucosa, la sensibilidad de la prueba oscila entre el 70 y el 95 %. Los anticuerpos persisten después del tratamiento. Si el título aumenta, se debe sospechar recidiva.

En la leishmaniasis cutánea también se demuestran anticuerpos contra el parásito, pero no es una técnica usada en su diagnóstico porque su sensibilidad y especificidad son bajas y variables.

FIGURA 9.5
Promastigotes teñidos de verde por la técnica de
inmunofluorescencia indirecta, 100X.





Detección de anticuerpos en tiras de papel

En la leishmaniasis visceral, los títulos altos de anticuerpos en el suero contra rK39, un antígeno de *L. chagasi* y *L. donovani*, tienen valor diagnóstico. El rK39 es un polipéptido de cinesina de 39 aminoácidos, obtenido en *Escherichia coli*, bacteria a la que se transfiere el ADN de *Leishmania* spp. que lo codifica, por lo cual se denomina recombinante (r) (FIGURA 9.6.).

Es un método rápido, sencillo y barato (un dólar), que se puede usar en condiciones de campo, con resultados en 10 a 20 minutos. Esta prueba se encuentra disponible en nuestro país para uso en humanos y en perros.

La tira de papel viene cubierta con rK39 en una línea de prueba y antiproteína A de pollo en la zona control (Kalazar Detect®, inBiOs International, Inc.). Se coloca una gota de suero del paciente que migra por la tira y, si hay anticuerpos anti-*Leishmania*, reacciona con el antígeno rK39 y genera una línea roja, que indica un resultado positivo (FIGURA 9.6). La intensidad de este color rojo sugiere los títulos de anticuerpos.

El suero continúa migrando por la tira y se mezcla con la banda de control de proteína A de pollo, que siempre da una línea roja. Esto indica que hay volumen suficiente de suero y que fluye de manera adecuada por la tira.

Es útil para el diagnóstico de la leishmaniasis visceral en humanos y en perros, con una sensibilidad de 98 % y especificidad de 100 % en el hombre, y con menor valor en los perros. En un metanálisis se evaluaron 13 estudios sobre las tiras de rK39 y se encontró una especificidad del 90,6% y una sensibilidad del 93,9 %.

En Sudán no ha demostrado buena sensibilidad y allí se han usado otros antígenos con mejor sensibilidad y especificidad diagnóstica, como la proteína rK28. Esta es otra muestra de la variabilidad antigénica y de la respuesta inmunitaria ante especies similares de *Leishmania*.

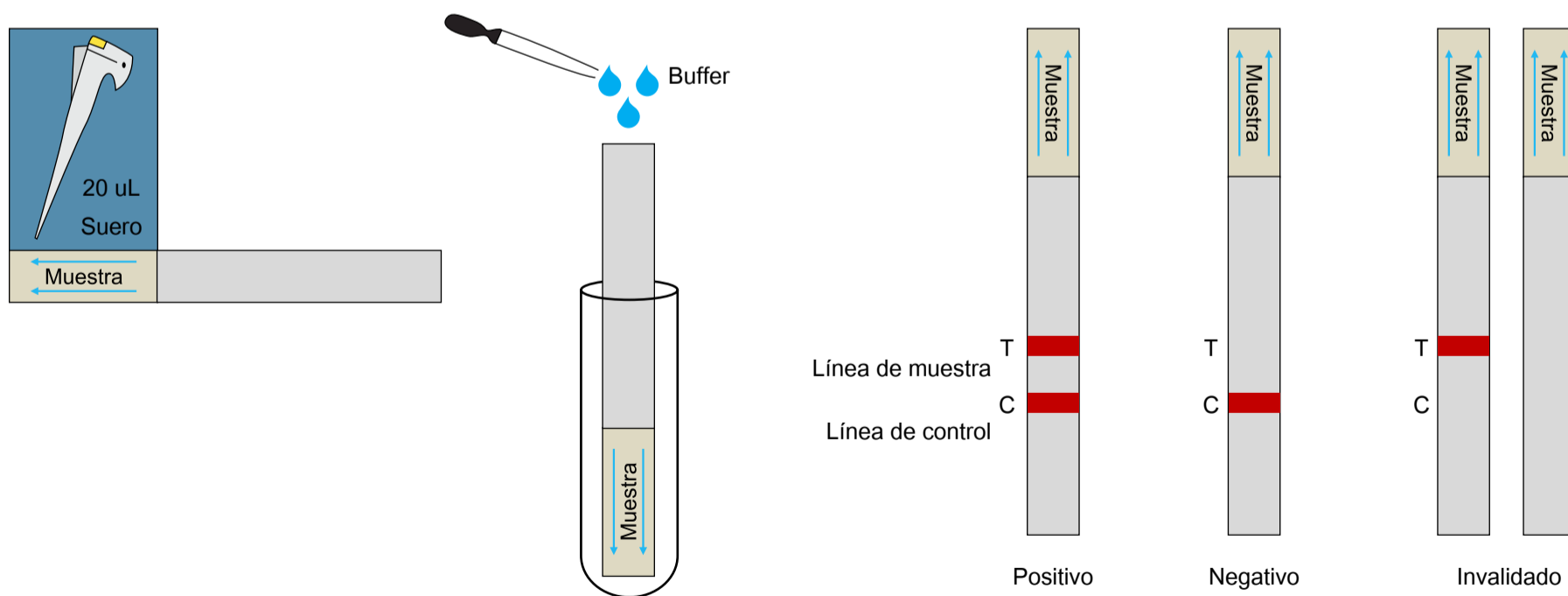


FIGURA 9.6
Detección de anticuerpos contra rK39 en tira de papel para el diagnóstico de leishmaniasis visceral.



ELISA

La prueba ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) es una técnica que detecta anticuerpos en el suero del paciente, que reaccionan con un antígeno específico que está inmovilizado sobre una fase sólida. Para evidenciar la reacción antígeno-anticuerpo, se adiciona un anticuerpo secundario contra IgG humana, marcado con una enzima. Finalmente, se adiciona el sustrato específico para la enzima y la reacción enzima-sustrato da como resultado un producto coloreado que se mide por densidad óptica en un espectrofotómetro. Se han utilizado múltiples antígenos, por ejemplo, el total soluble, antígenos purificados, péptidos sintéticos y proteínas recombinantes.

La sensibilidad y la especificidad de la prueba están fuertemente influenciadas por el tipo de antígeno utilizado. En la leishmaniasis cutánea se ha usado en el diagnóstico y en el seguimiento de la enfermedad, con una sensibilidad entre el 94,8 % y el 100 %, y especificidad del 90 %. Ha sido poco utilizada en la leishmaniasis mucosa. No se usa en nuestro país.

Test de aglutinación directa

La prueba de aglutinación directa (*Direct Agglutination Test*, DAT) se emplea para el diagnóstico de la leishmaniasis visceral. Se utilizan promastigotes muertos y teñidos sobre una lámina, a los que se añade suero del paciente. Si tiene anticuerpos, aglutina los parásitos y la reacción es fácil de observar a simple vista. La incubación toma de 15 a 20 horas. Tiene una sensibilidad del 72 % y una especificidad del 94 %. No se utiliza en Colombia.



LECTURAS RECOMENDADAS

- Abass E, Bollig N, Reinhard K, Camara B, Mansour D, Visekruna A, *et al.* rKLO8, a novel *Leishmania donovani* - derived recombinant immunodominant protein for sensitive detection of visceral leishmaniasis in Sudan. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e2322.
- Abbasi I, Aramin S, Hailu A, Shiferaw W, Kassahun A, Belay S, *et al.* Evaluation of PCR procedures for detecting and quantifying *Leishmania donovani* DNA in large numbers of dried human blood samples from a visceral leishmaniasis focus in Northern Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2013;13:153.
- Bahamdan KA, Khan AR, Tallab TM, Mourad MM. Value of touch preparations (imprints) for diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol.* 1996;35:558-60.
- Borrás-Salvador R, Cuenca-Estrella M, Domínguez-Márquez MV, Gadea-Girones I. Molecular diagnosis of parasitic and fungal infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(Suppl.9):50-7.
- Brustoloni YM, Cunha RV, Dorval ME, Oshiro ET, Pontes ER, Oliveira AL, *et al.* Comparison of conventional methods for diagnosis of visceral leishmaniasis in children of the Center-West Region of Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2007;11:106-9.
- Chappuis F, Rijal S, Soto A, Menten J, Boelaert M. A meta-analysis of the diagnostic performance of the direct agglutination test and rK39 dipstick for visceral leishmaniasis. *BMJ.* 2006;333(7571):723.
- Cota GF, de Sousa MR, Demarqui FN, Rabello A. The diagnostic accuracy of serologic and molecular methods for detecting visceral leishmaniasis in HIV infected patients: Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1665.
- Daneshbod Y, Oryan A, Davarmanesh M, Shirian S, Negahban S, Aledavood A, *et al.* Clinical, histopathologic, and cytologic diagnosis of mucosal leishmaniasis and literature review. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135:478-82.
- de Vries HJC, Reedijk SH, Schalling HDF. Cutaneous leishmaniasis: Recent developments in diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16:99-109.
- Dimier-David L, David C, Ravisse P, Bustillos R, Revollo S, Lyevre P, *et al.* Parasitological diagnosis of mucocutaneous leishmaniasis due to *Leishmania b. braziliensis* in Bolivia. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1991;24:231-4.
- Disch J, Oliveira MC, Orsini M, Rabello A. Rapid clearance of circulating *Leishmania* kinetoplast DNA after treatment of visceral leishmaniasis. *Acta Trop.* 2004;92:279-83.
- Ejazi SA, Ali N. Developments in diagnosis and treatment of visceral leishmaniasis during the last decade and future prospects. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11:79-98.
- Elmahallawy EK, Martínez AS, Rodríguez-Granger J, Hoyos-Mallecot Y, Agil A, Mari JMN, *et al.* Diagnosis of leishmaniasis. *J Infect Dev Ctries.* 2014;8:961-72.
- Faber WR, Oskam L, van Gool T, Kroon NC, Kneegt-Junk KJ, Hofwegen H, *et al.* Value of diagnostic techniques for cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:70-4.
- Fraga TL, Brustoloni YM, Lima RB, Dorval ME, Oshiro ET, Oliveira J, *et al.* Polymerase chain reaction of peripheral blood as a tool for the diagnosis of visceral leishmaniasis in children. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2010;105:310-3.
- Gomes CM, Mazin SC, dos Santos ER, Cesetti MV, Bachtold GAB, Cordeiro JHF, *et al.* Accuracy of mucocutaneous leishmaniasis using polymerase chain reaction: Systematic literature review and meta-analysis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2015;110:157-65.
- Kobets T, Grekov I, Lipoldova M. Leishmaniasis: Prevention, parasite detection and treatment. *Curr Med Chem.* 2012;19:1443-74.



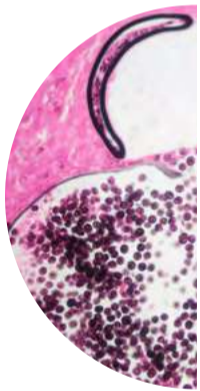
LECTURAS RECOMENDADAS

- Lynch NR, Malave C, Ifante RB, Modlin RL, Convit J. *In situ* detection of amastigotes in American cutaneous leishmaniasis, using monoclonal antibodies. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1986;80:6-9.
- Maalej IA, Chenik M, Louzir H, Ben Salah A, Bahloul C, Amri F, *et al.* Comparative evaluation of ELISAs based on ten recombinant or purified *Leishmania* antigens for the serodiagnosis of Mediterranean visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;68:312-20.
- Maia Z, Lirio M, Mistro S, Mendes CM, Mehta SR, Badaro R. Comparative study of rK39 *Leishmania* antigen for serodiagnosis of visceral leishmaniasis: Systematic review with meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1484.
- Manzur A, Bari A. Sensitivity of leishmanin skin test in patients of acute cutaneous leishmaniasis. *Dermatol Online J.* 2006;12:2
- Martínez P, de la Vega E, Laguna F, Soriano V, Puente S, Moreno V, *et al.* Diagnosis of visceral leishmaniasis in HIV-infected individuals using peripheral blood smears. *AIDS.* 1993;7:227-30.
- Mitropoulos P, Konidas P, Durkin-Konidas M. New World cutaneous leishmaniasis: Updated review of current and future diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:309-22.
- Mondal S, Bhattacharya P, Ali N. Current diagnosis and treatment of visceral leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:919-44.
- Montalvo AM, Fraga J, Monzote L, Garcia M, Fonseca L. Leishmaniasis diagnosis: Going from microscopic observation of parasite to DNA detection. *Rev Cubana Med Trop.* 2012;64:108-31.
- Navin TR, Arana FE, de Merida AM, Arana BA, Castillo AL, Silvers DN. Cutaneous leishmaniasis in Guatemala: Comparison of diagnostic methods. *Am J Trop Med Hyg.* 1990;42:36-42.
- Ovalle-Bracho C, Díaz-Toro YR, Muvdi-Arenas S. Polymerase chain reaction-miniexon: a promising diagnostic method for mucocutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol.* 2015 Oct 9. doi: 10.1111/ijd.12910.
- Ovalle Bracho C, Porrás de Quintana L, Muvdi-Arenas S, Ríos-Parra M. Polymerase chain reaction with two molecular targets in mucosal leishmaniasis' diagnosis: a validation study. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2007;102:549-54.
- Patabhi S, Whittle J, Mohamath R, El-Safi S, Moulton GG, Guderian JA, *et al.* Design, development and evaluation of rK28-based point-of-care tests for improving rapid diagnosis of visceral leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4:e822.
- Quinnell RJ, Carson C, Reithinger R, Garcez LM, Courtenay O. Evaluation of rK39 rapid diagnostic tests for canine visceral leishmaniasis: Longitudinal study and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e1992.
- Ruocco E, Brunetti G, Del Vecchio M, Ruocco V. The practical use of cytology for diagnosis in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:125-9.
- Salinas G, Valderrama L, Palma G, Montes G, Saravia NG. Detection of amastigotes in cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis using the immunoperoxidase method, using polyclonal antibody: Sensibility and specificity compared with conventional methods of diagnosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1989;84:53-60.
- Sánchez J, Orozco L, Buendía J, Muñoz G. The validity of a presumptive diagnosis of cutaneous leishmaniasis performed by community health workers in Colombia. *Rev Panam Salud Pública.* 2007;21:335-44.

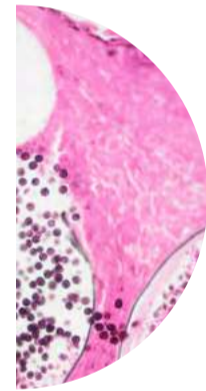


LECTURAS RECOMENDADAS

- Schubach A, Cuzzi-Maya T, Oliveira AV, Sartori A, de Oliveira-Neto MP, Mattos MS, *et al.* Leishmanial antigens in the diagnosis of active lesions and ancient scars of American tegumentary leishmaniasis patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001;96:987-96.
- Shirian S, Oryan A, Hatam GR, Panahi S, Daneshbod Y. Comparison of conventional, molecular, and immunohistochemical methods in diagnosis of typical and atypical cutaneous leishmaniasis. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138:235-40.
- Singh S, Dey A, Sivakumar R. Applications of molecular methods for *Leishmania* control. *Expert Rev Mol Diagn.* 2005;5:251-65.
- Srivastava P, Dayama A, Mehrotra S, Sundar S. Diagnosis of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2011;105:1-6.
- Swick BL. Polymerase chain reaction-based molecular diagnosis of cutaneous infections in dermatopathology. *Semin Cutan Med Surg.* 2012;31:241-6.
- Urjel R, Recacoechea M, La Fuente C, Orellana H. A simple method for the collection of material from cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis lesions. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1983;77:882-3.
- van der Meide W, Guerra J, Schoone G, Farenhorst M, Coelho L, Faber W, *et al.* Comparison between quantitative nucleic acid sequence-based amplification, real-time reverse transcriptase PCR, and real-time PCR for quantification of *Leishmania* parasites. *J Clin Microbiol.* 2008;46:73-8.
- Vasoo S, Pritt BS. Molecular diagnostics and parasitic disease. *Clin Lab Med.* 2013;33:461-503.
- Verma N, Singh D, Pandey K, Das VN, Lal CS, Verma RB, *et al.* Comparative evaluation of PCR and imprint smear microscopy analyses of skin biopsy specimens in diagnosis of macular, papular, and mixed papulo-nodular lesions of post-kala-azar dermal leishmaniasis. *J Clin Microbiol.* 2013;51:4217-9.
- Weigle KA, de Davalos M, Heredia P, Molineros R, Saravia NG, D'Alessandro A. Diagnosis of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Colombia: A comparison of seven methods. *Am J Trop Med Hyg.* 1987;36:489-96.



CAPÍTULO 10
DIAGNÓSTICO
DIFERENCIAL





Son numerosas las entidades que se deben tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de las formas clínicas o histopatológicas de leishmaniasis. Se comentan en conjunto cuando lo son con la forma cutánea y mucosa. La histoplasmosis ofrece un aspecto especial, puesto que es un diagnóstico diferencial con todas las formas de leishmaniasis.

LEISHMANIASIS CUTÁNEA

Las úlceras cutáneas se pueden confundir clínicamente con mayor frecuencia con las causadas por bacterias comunes, micobacterias, micosis profundas y tumores ulcerados. Numerosas enfermedades ulceradas pueden semejar la leishmaniasis cutánea.

Siempre se debe precisar el diagnóstico de leishmaniasis o de la entidad que la simula, antes de formular cualquier tipo de tratamiento. El estudio epidemiológico, relacionado con la procedencia del paciente o su viaje a zonas endémicas para leishmaniasis, es de importancia fundamental.

Úlceras traumáticas

Es fundamental indagar sobre el antecedente de trauma. Usualmente ocurren en las piernas y los pies; la úlcera no cicatriza y tiende a presentar un borde grueso, como el de la leishmaniasis (FIGURA 10.1).

Es conveniente descartar, mediante cultivo, que se trate de úlceras por micobacterias no tuberculosas. La biopsia puede mostrar fibrosis, púrpura, tejido de granulación e inflamación mixta, sin semejanza alguna con el patrón inflamatorio de la leishmaniasis.

Se debe recordar la posibilidad de que el trauma desencadene la leishmaniasis que permanecía subclínica por semanas o meses. Este trauma puede ser menor, como heridas al afeitarse o depilarse, erosiones repetidas, chuzones, golpes, quemaduras discretas, arañazos de gato, tatuajes o biopsias, o de mayor importancia, como cirugías.



FIGURA 10.1
Úlcera de bordes delgados y fondo eritematoso, secundaria a trauma antiguo



Úlceras por picaduras de insectos

El antecedente de la picadura es fundamental. Las lesiones son muy variables, según el insecto picador. Adoptan aspectos diferentes con pápulas, ulceradas o no, que semejan lesiones leishmaniásicas (FIGURA 10.2).

Su evolución tiende a ser aguda, de menor tiempo que el requerido para que las lesiones de leishmaniasis adopten un aspecto semejante. Son lesiones usualmente pruriginosas, lo que no ocurre en las leishmaniasis.

Los estudios globales de diagnóstico de leishmaniasis son obligatorios. La biopsia puede mostrar vesículas intraepidérmicas de diverso tamaño, más prominentes en el centro y que disminuyen de tamaño hacia la periferia. El infiltrado no es difuso ni granulomatoso, como en la leishmaniasis. Pueden predominar los eosinófilos, perivasculares e intersticiales.



FIGURA 10.2

Úlcera superficial, eritematosa, de borde grueso, de pocos días de evolución, secundaria a picadura de artrópodo



Pioderma gangrenoso

Cursa con úlceras únicas o múltiples, extensas, de bordes violáceos y excavados (FIGURA 10.3). Comienzan como una pápula o pústula infundibular que se ulcera y se extiende ampliamente. Su borde puede ser grueso y acordonado. Se localizan con mayor frecuencia en el tronco y en las piernas. Son dolorosas, crónicas, y pueden aparecer en sitios de trauma, por ejemplo, por venipuntura, cateterismo o cirugías, condición que se llama patergia.

Se asocia con colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, diversas hepatopatías, leucemias y linfomas, y con el uso de algunos medicamentos. En los niños existe la variedad llamada dermatitis gangrenosa infantil (FIGURA 10.4).

Histológicamente es una dermatitis neutrofilica, muy diferente de la leishmaniasis.

FIGURAS 10.3
Pioderma gangrenoso



FIGURA 10.3 A
Úlcera de bordes definidos,
de difícil diferenciación clínica
con leishmaniasis



FIGURA 10.3 B
Úlcera de bordes aplanados y
fondo secretante



FIGURA 10.3 C
Extensa úlcera característica de
pioderma gangrenoso



FIGURA 10.3 D
Úlceras múltiples de fondo necrótico

FIGURAS 10.4
Dermatitis gangrenosa infantil



FIGURA 10.4 A
Estas úlceras sugieren leishmaniasis cutánea.



FIGURA 10.4 B
El aspecto crateriforme y el fondo necrótico
no ocurren en la leishmaniasis cutánea. La
biopsia aclara el diagnóstico (reproducidas con
permiso de Rev Soc Col Dermatol).



Úlceras por anemia de células falciformes

Se presentan en pacientes de raza negra. Las úlceras son maleolares, unilaterales o bilaterales (FIGURA 10.5).

La biopsia revela vasos dérmicos con trombosis y eritrocitos falciformes. La hemoglobina S de los eritrocitos falciformes se cristaliza a bajas tensiones de O₂ en los vasos distales, los eritrocitos se aglutinan y forman trombos que conducen a la ulceración.

FIGURAS 10.5
Úlceras por anemia de células falciformes



FIGURAS 10.5 A Y B
Úlceras maleolares confundidas con leishmaniasis cutánea

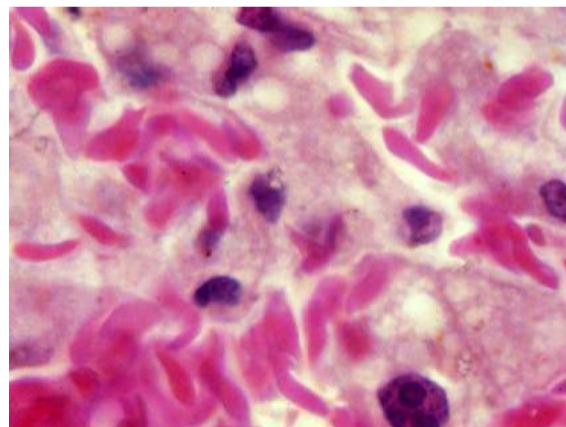


FIGURA 10.5 C
Se demuestran los eritrocitos falciformes que ocluyen los pequeños vasos dérmicos. Hematoxilina y eosina, 100X.



Sarcoidosis cutánea

Produce pápulas y placas eritematosas infiltradas que rara vez se ulceran (FIGURA 10.6). La afección nasal y de la cara puede semejar leishmaniasis.

En la biopsia se observan granulomas epitelioides bien definidos, con pocos linfocitos y sin plasmocitos, que excluyen la leishmaniasis (FIGURA 10.7).

Úlceras por el virus del herpes simple

Hemos observado su confusión clínica e histológica con leishmaniasis, en niños y en adultos (FIGURA 10.8). Existe una forma clínica de leishmaniasis llamada zosteriforme porque semeja el herpes zóster (FIGURA 7.33).

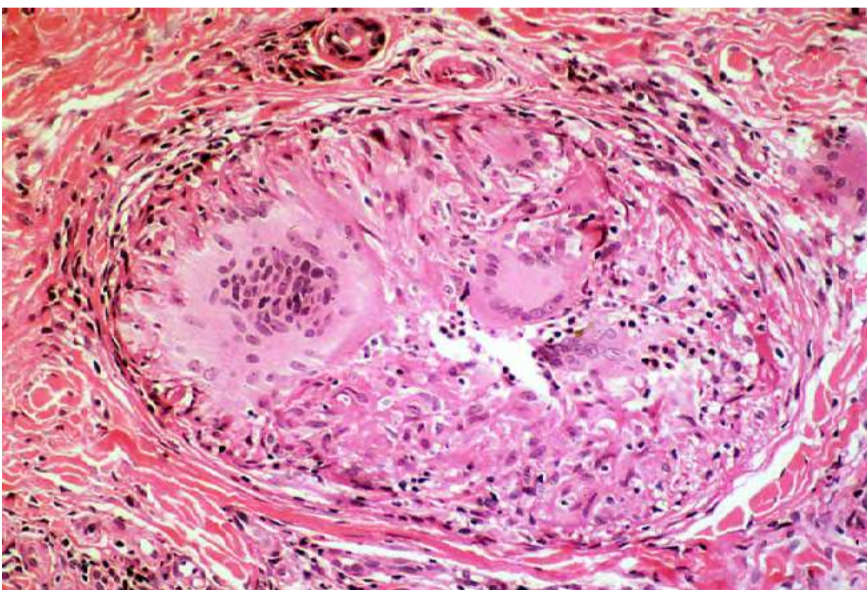
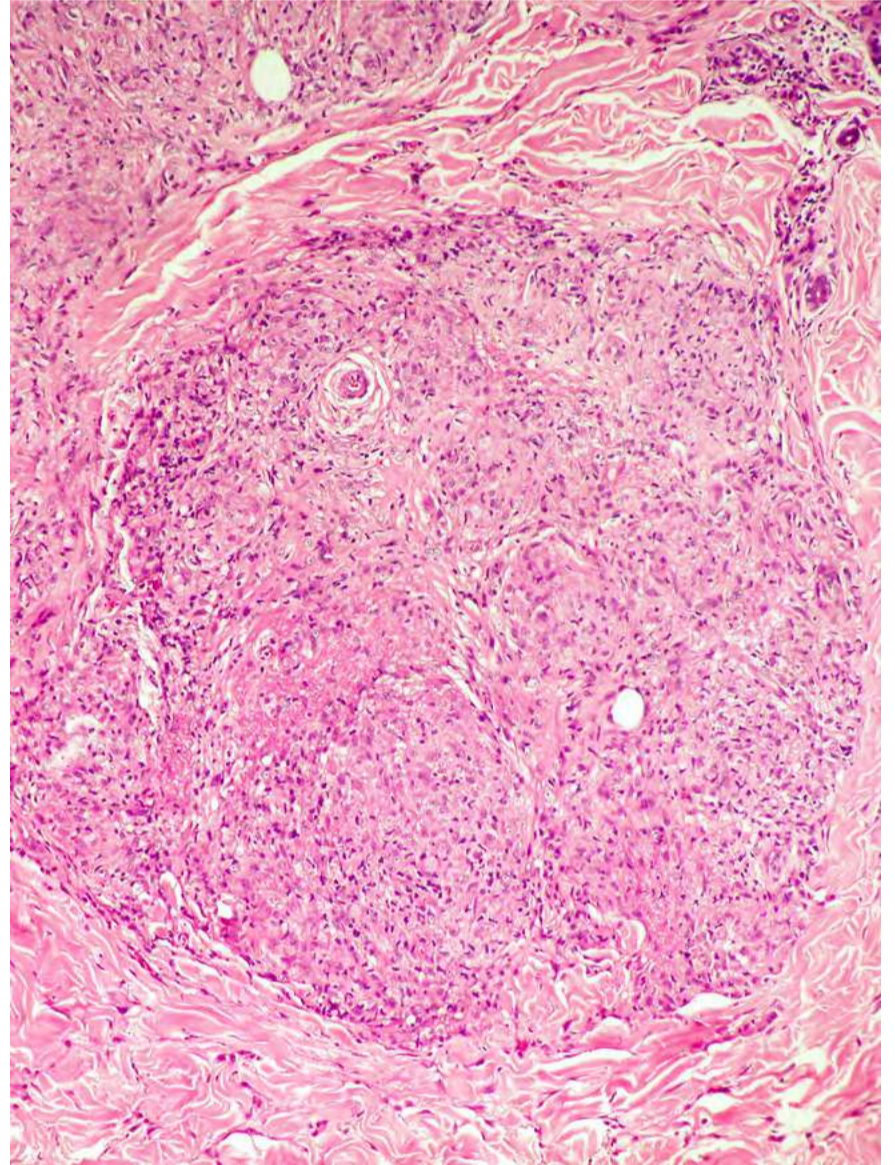
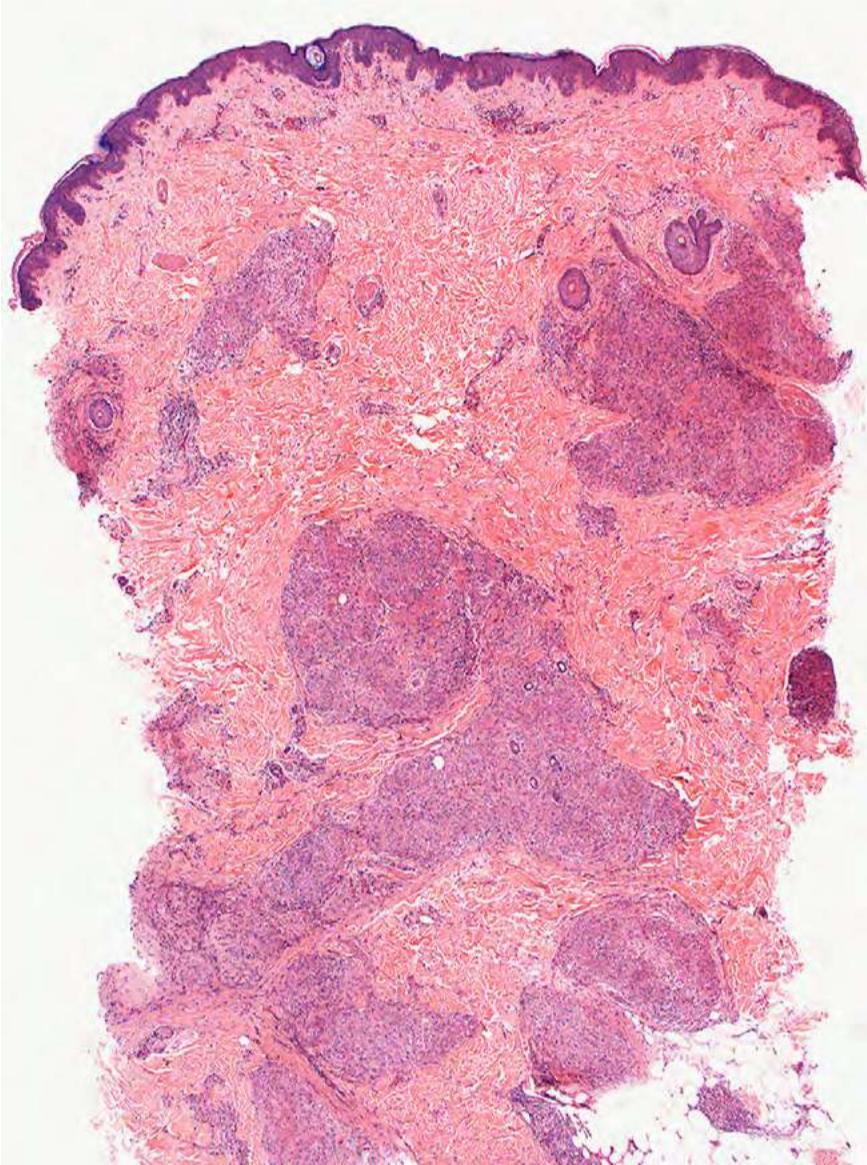
La corta evolución de la ulceración, asociada a prurito y ardor, y los antecedentes epidemiológicos, son ayudas básicas en el diagnóstico diferencial.

La presencia de inclusiones virales intranucleares en los queratocitos epidérmicos o de los anexos es la clave diagnóstica (FIGURA 10.9). La inmunohistoquímica es de gran ayuda diagnóstica (FIGURA 10.9 C). El frotis directo de la lesión (test de Tzank), que se hace sospechando leishmaniasis, demuestra los queratocitos uninucleados o multinucleados, con las inclusiones virales intranucleares (FIGURA 10.9 D).

FIGURAS 10.6
Sarcoidosis cutánea



FIGURAS 10.6 A Y B
Pápulas y placas eritematosas



FIGURAS 10.7 A, B Y C
Biopsia de piel de sarcoidosis cutánea. Hay granulomas epitelioides bien definidos, en toda la altura de la dermis, con pocos linfocitos y con células gigantes multinucleadas. Hematoxilina y eosina, figura A, 2,5X, B y C, 40X.



FIGURAS 10.8
Úlceras por virus herpes simple



FIGURA 10.8 A
Úlcera vegetante con costras y edema labial



FIGURA 10.8 B
Bebé de un mes de nacido con numerosas ulceraciones de borde grueso y centro deprimido que se prestaron a diagnóstico diferencial, clínico e histológico, con leishmaniasis cutánea.

FIGURAS 10.9
Biopsia de piel con cambios por virus herpes

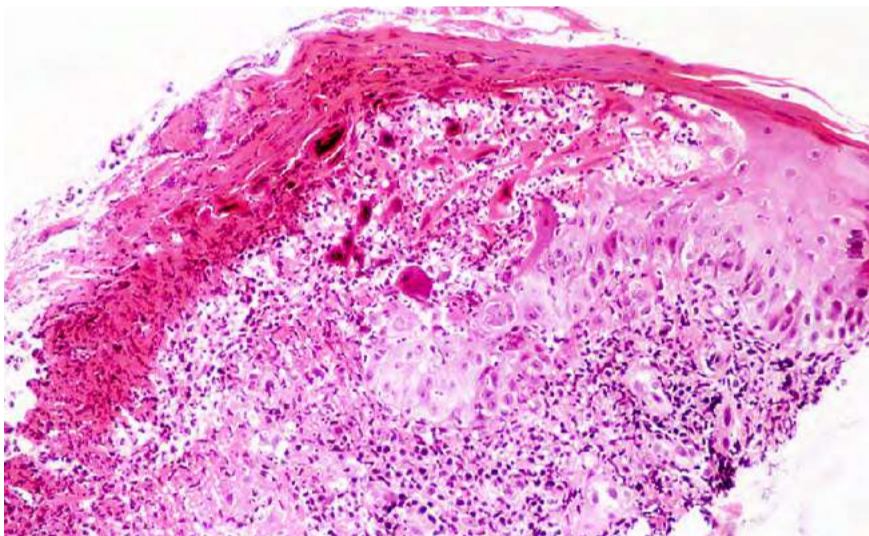


FIGURA 10.9 A
Úlcera cubierta por gruesa escamocostra. La epidermis muestra células necróticas y multinucleadas con núcleos sin nucléolo, de centro homogéneo y borde con cromatina condensada. Hematoxilina y eosina, 16X.

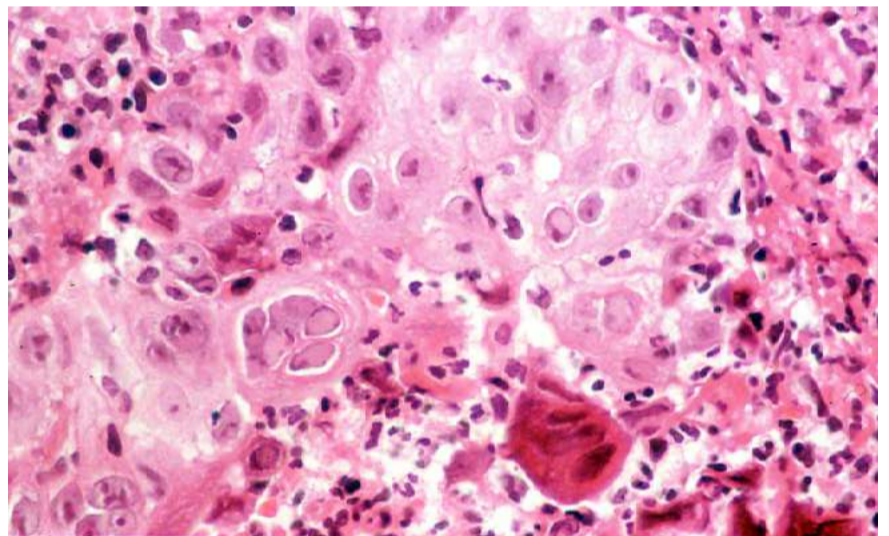


FIGURA 10.9 B
Mejor detalle de las inclusiones virales que se observaban en A. La inflamación dérmica es importante. Hematoxilina y eosina, 64X.

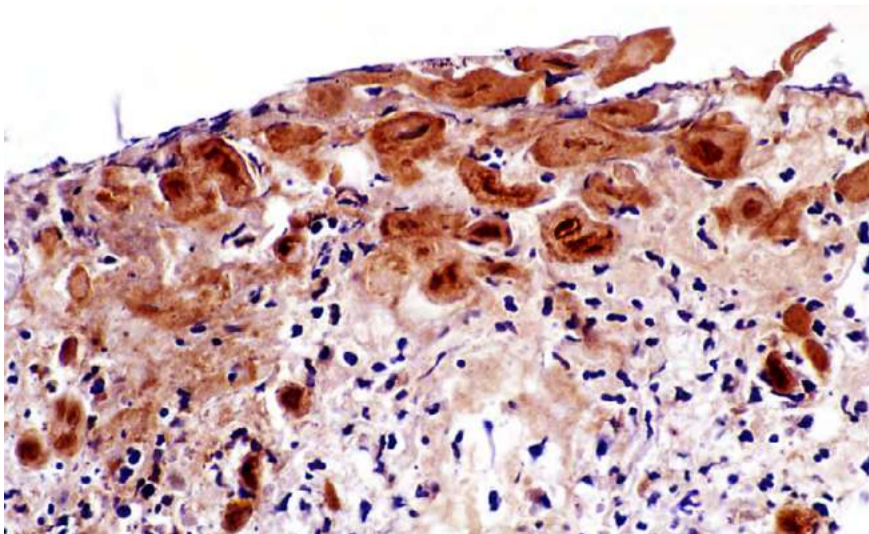


FIGURA 10.9 C
Las inclusiones virales se tiñen de marrón con la inmunohistoquímica. Inmunohistoquímica, 50X.

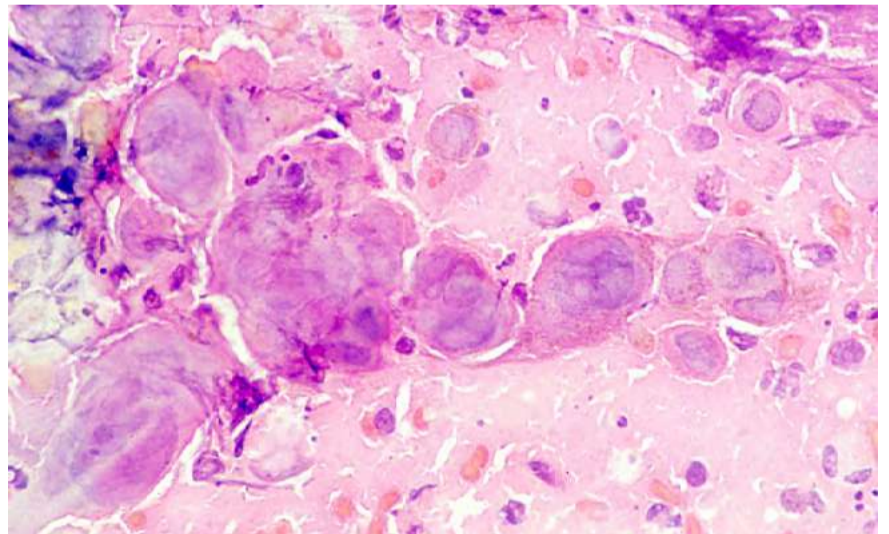


FIGURA 10.9 D
El test de Tzanck o frotis directo revela estas células epiteliales multinucleadas con las inclusiones virales intranucleares. Giemsa, 100X.



FIGURAS 10.10
Úlceras bacterianas

Úlceras bacterianas piógenas

Representan el diagnóstico clínico diferencial más frecuente de la leishmaniasis cutánea (FIGURA 10.10). Pueden ocurrir como manifestación secundaria de las picaduras de mosquitos que introducen la bacteria causal. Algunas úlceras ectimatoideas, producidas por estafilococos y estreptococos, son profundas y amplias, con compromiso de la hipodermis.

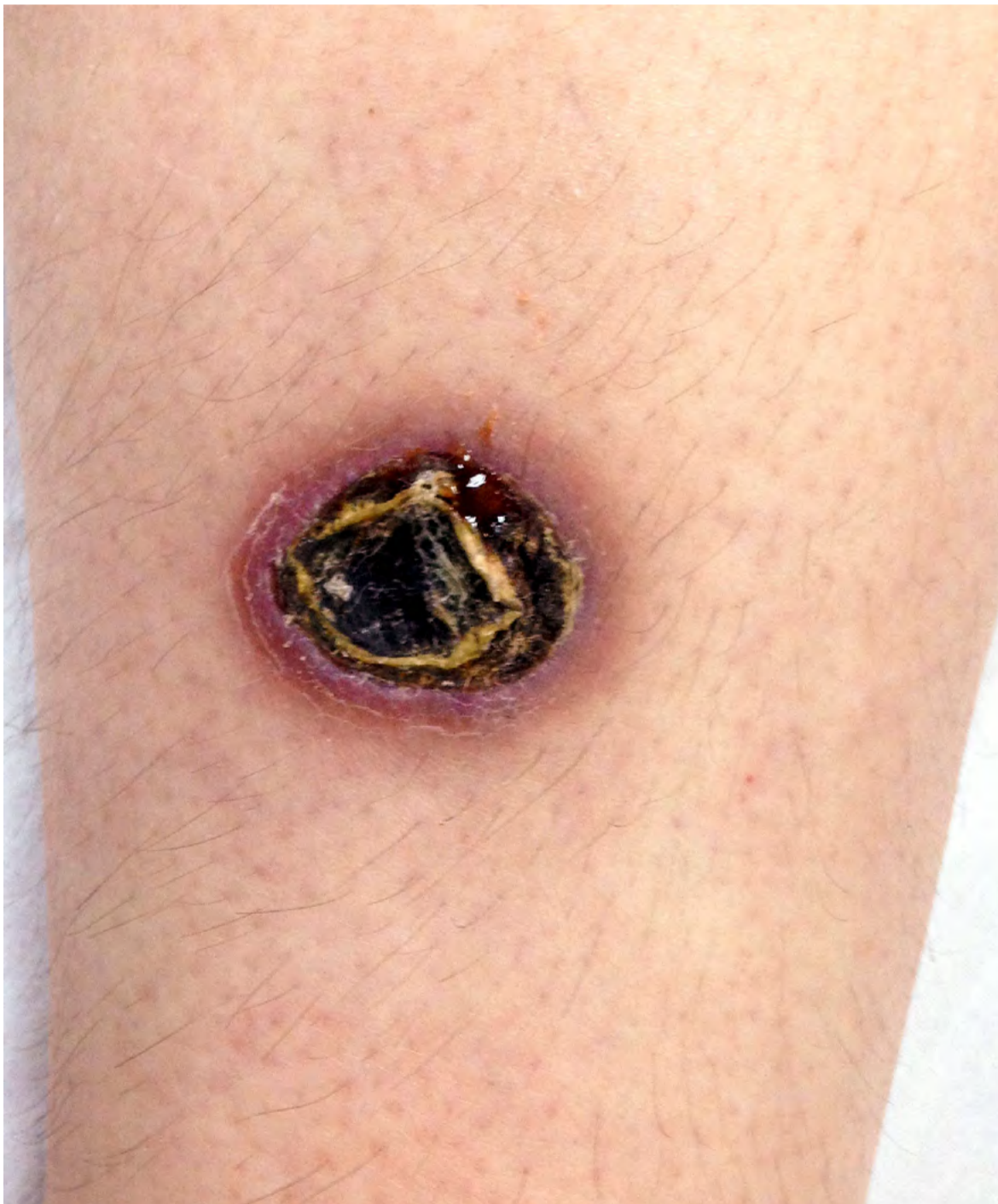
En la biopsia no se aprecia hiperplasia epidérmica notoria, en el infiltrado predominan los neutrófilos, y hay púrpura, trombosis y necrosis de vasos superficiales. No existe dificultad alguna para diferenciarla de la leishmaniasis.



FIGURA 10.10 A
Secundaria a picadura de insectos,
en zona endémica para leishmaniasis



FIGURA 10.10 B
Pápula erosionada del codo



FIGURAS 10.10 C, D y E
Úlceras de borde irregular y fondo necrótico,
hemorrágico, rodeadas por piel eritematosa



Lesiones por micobacterias no tuberculosas

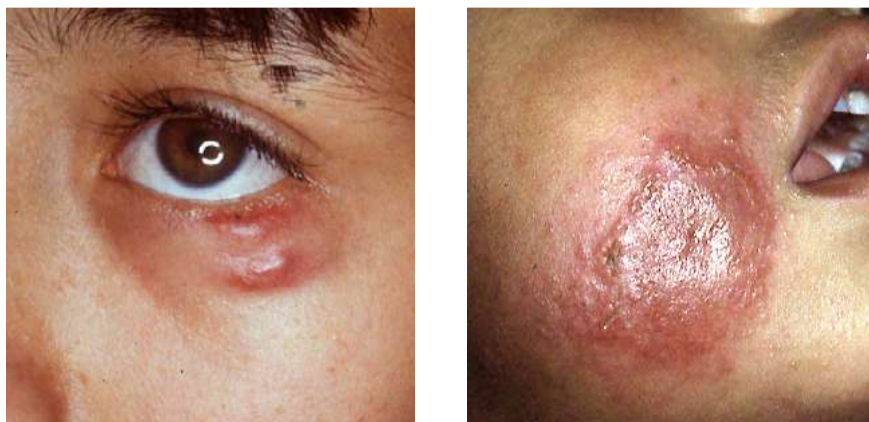
Estas micobacterias ambientales penetran a la piel por trauma, incluyendo accidentes, cirugías y, sobre todo, por mesoterapia. Producen pápulas, placas y nódulos que se ulceran y forman senos de drenaje, con material purulento (FIGURAS 10.11 Y 10.12).

En la biopsia se encuentra hiperplasia epidérmica discreta y granulomas tuberculoides dérmicos e hipodérmicos, con neutrófilos (FIGURA 10.13). Algunos conglomerados de polimorfonucleares, usualmente componentes del centro del granuloma mixto, rodean una vacuola amplia en donde es más fácil demostrar la micobacteria con la coloración de Ziehl-Neelsen, lo cual se logra en la cuarta parte de los casos (FIGURA 10.13). En el frotis directo teñido con esta coloración, también se pueden demostrar las micobacterias.

El cultivo es necesario para demostrar el germen, tipificarlo y determinar su sensibilidad a los antibióticos.

FIGURAS 10.11 Y 10.12

Lesiones por micobacterias atípicas



FIGURAS 10.11 A Y B

Estos dos niños tienen placas y pápulas eritematosas que se diagnosticaron como leishmaniasis. La revisión de las biopsias y los cultivos demostraron que eran producidas por *Mycobacterium chelonae* (figura A reproducida con autorización de Biomédica).

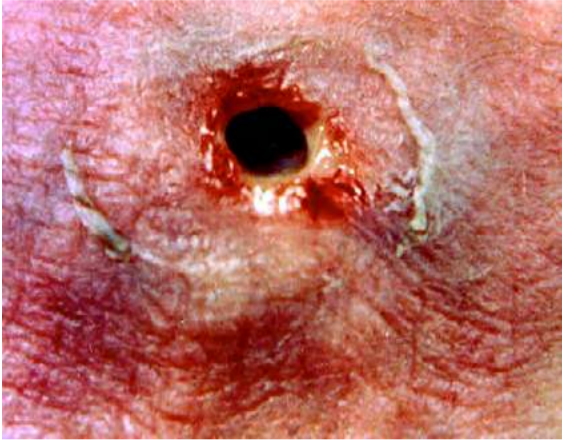
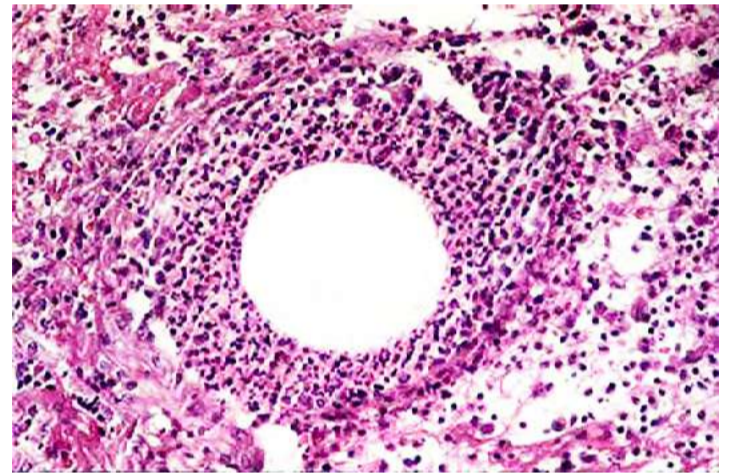
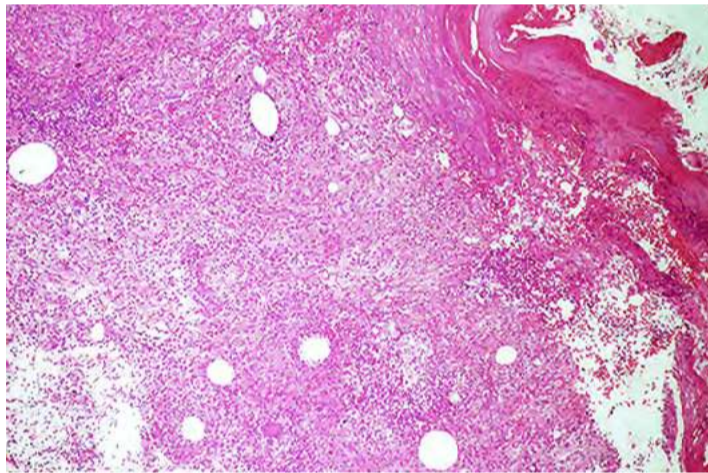


FIGURA 10.12 A
Úlcera de la piel abdominal, profunda, sin borde grueso, correspondiente a un seno de drenaje, rodeada por piel eritemato-edematosa



FIGURAS 10.12 B
Nódulos de la pierna y del muslo, de distribución linfangítica. Ambas imágenes son lesiones resultantes de la aplicación local de inyecciones (mesoterapia).

FIGURAS 10.13
Micobacterias atípicas



FIGURAS 10.13 A y B
Úlcera con gruesa escamocrosta, hiperplasia epidérmica ligera e inflamación dérmica difusa granulomatosa, con numerosas vacuolas rodeadas por polimorfonucleares, ampliada en B. Hematoxilina y eosina, A, 6,3X y B, 40X.

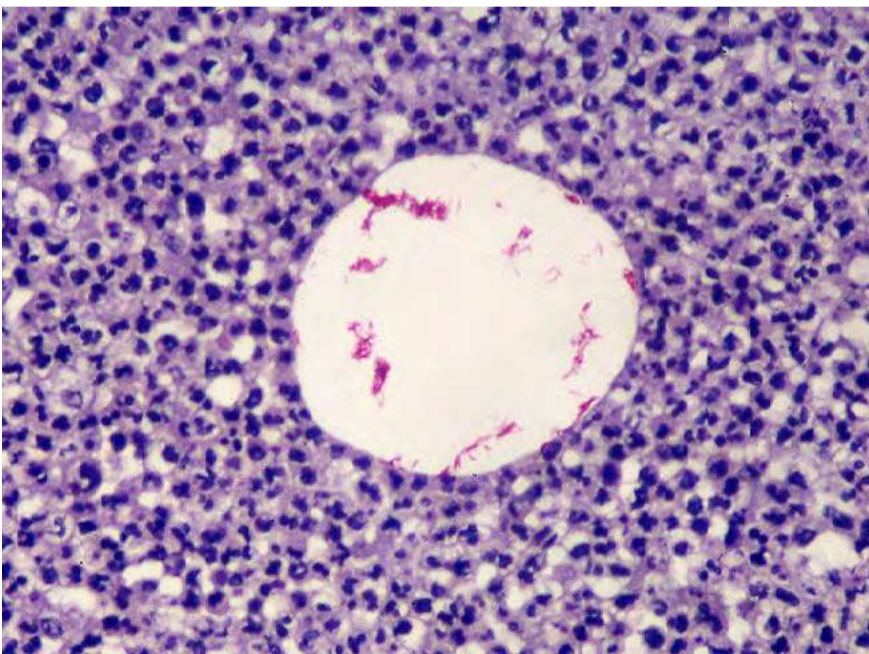


FIGURA 10.13 C
Esta vacuola contiene los bacilos ácido-alcohol resistentes. Ziehl-Neelsen, 100X.

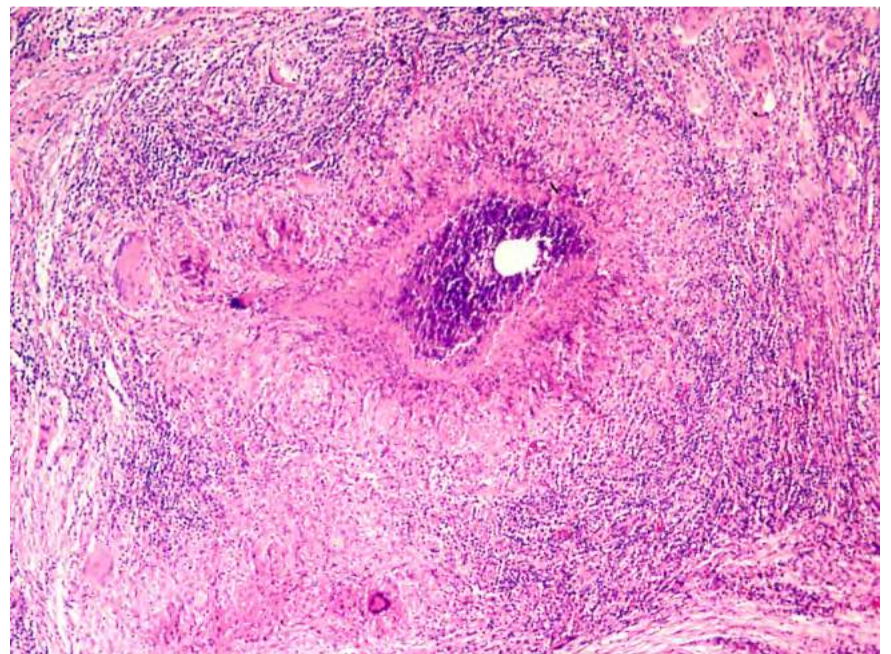


FIGURA 10.13 D
Típico granuloma tuberculoide, profundo, hipodérmico, con necrosis central y con una vacuola rodeada por polimorfonucleares. Hematoxilina y eosina, 6,3X.



Tuberculosis cutáneas

La tuberculosis verrugosa cutis se adquiere por inoculación cutánea del bacilo, en un paciente con alta inmunidad ante el germen. Se origina una lesión papilomatosa, hiperqueratósica y costrosa, que puede simular la leishmaniasis verrugosa (FIGURA 10.14). La tuberculina es fuertemente positiva.

En la biopsia se aprecia hiperplasia epidérmica y granulomas dérmicos tuberculoides, con amplia necrosis de caseificación (FIGURA 10.15). Los bacilos no se ven en las biopsias ni en los frotis directos. Es necesario practicar varios cultivos para demostrarlos, o practicar la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

FIGURAS 10.14
Tuberculosis verrugosa. (figuras por cortesía de Esperanza Meléndez y Jairo Fuentes, Barranquilla)



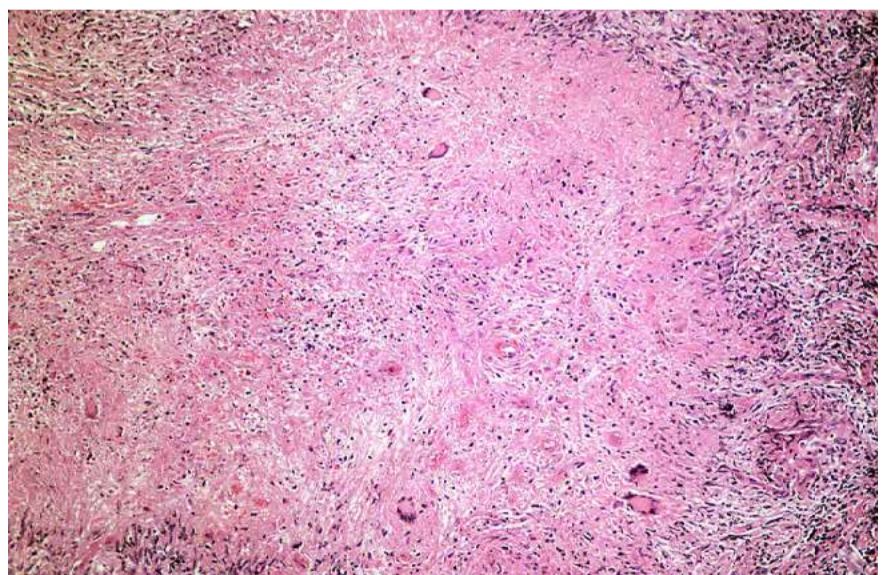
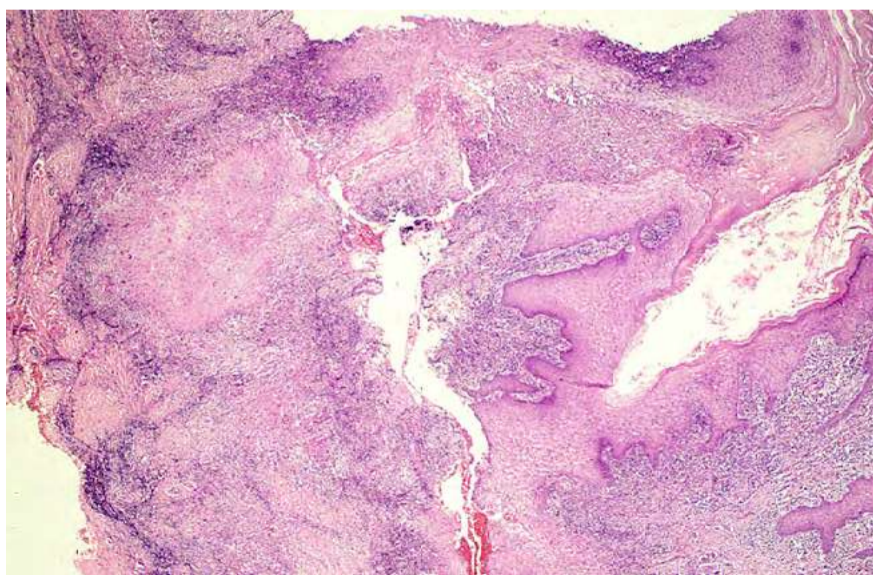
FIGURA 10.14 A
Úlcera hiperqueratósica, costrosa, edematosa



FIGURA 10.14 B
Úlcera hiperqueratósica, verrugosa



FIGURA 10.14 C
Placa conformada por pápulas hiperqueratósicas, verrugosas



FIGURAS 10.15 A y B
Biopsia de piel de tuberculosis verrugosa. Hiperplasia epidérmica y dermis con granulomas tuberculoides con necrosis central amplia, rodeada por células epitelioides, gigantes y linfocitos. Hematoxilina y eosina, A, 2,5X y B, 6,3X.



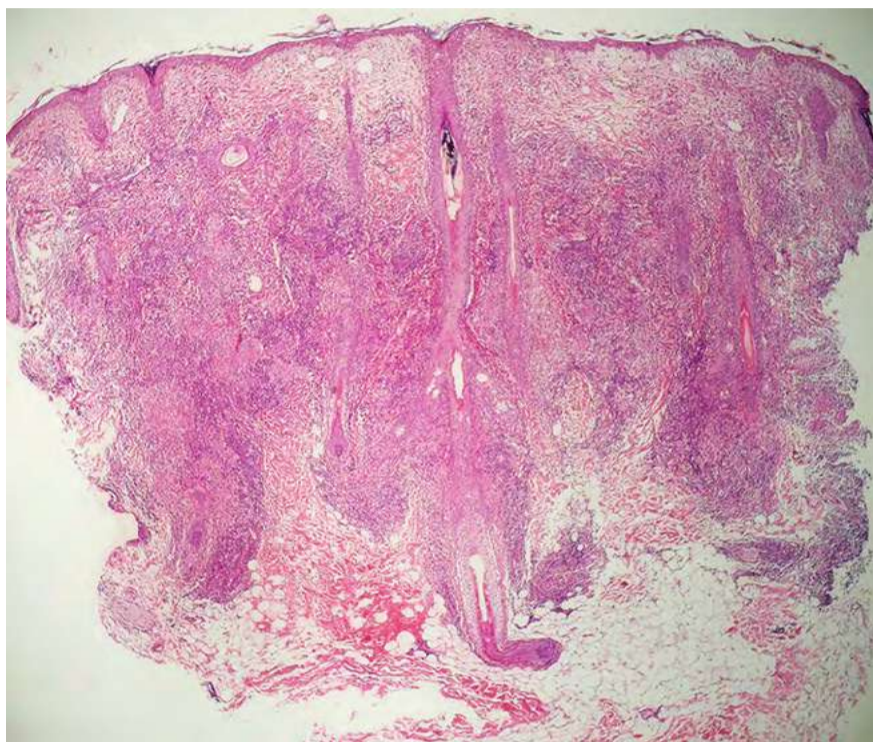
El lupus vulgar es otra forma de tuberculosis cutánea con alta resistencia ante el germen. Se presenta con mayor frecuencia en la cara y en el cuello (FIGURA 10.16). Las lesiones son placas eritematosas que al presionarlas con una lámina dejan ver un aspecto amarillento y nodular. Son de evolución muy crónica y sufren atrofia, sobre la cual pueden aparecer nuevas lesiones.



FIGURAS 10.16 Y 10.17
Lupus vulgar

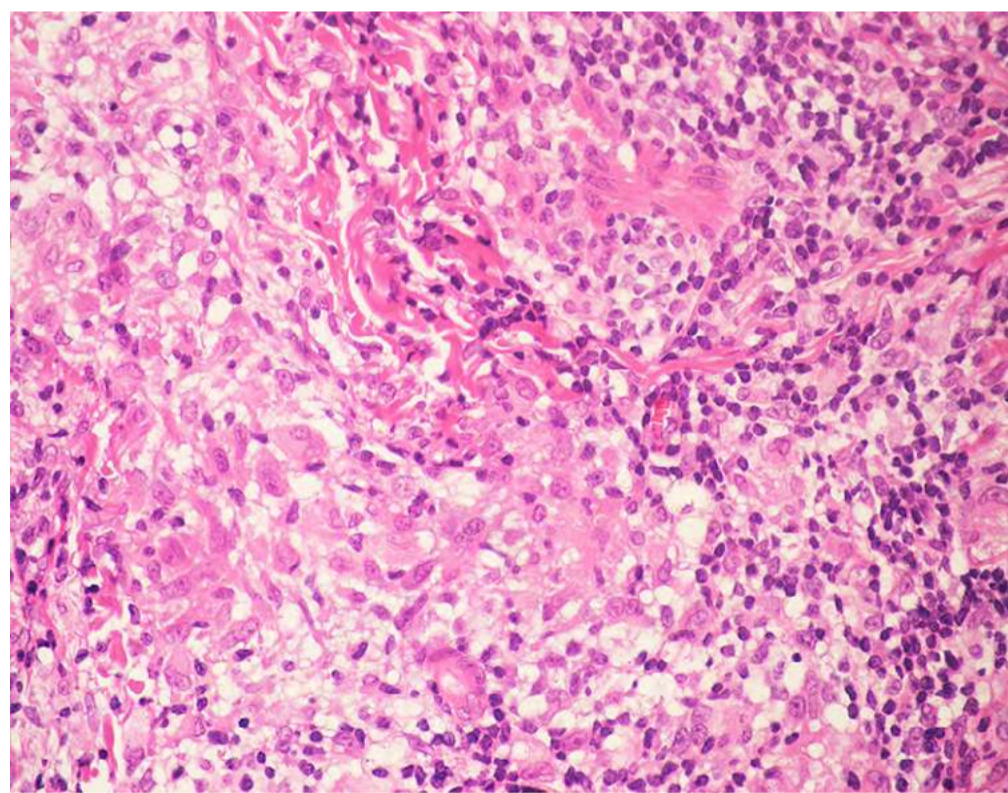
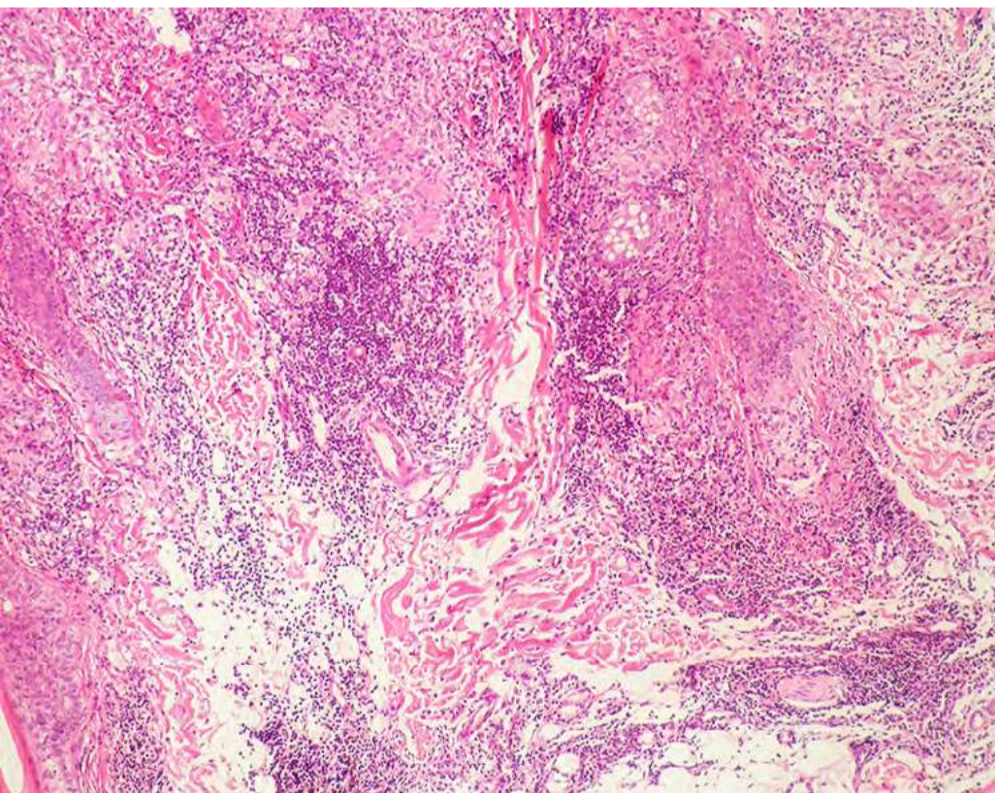


FIGURAS 10.16 A, B, C, D, E Y F
Placas de centro deprimido y borde grueso escamoso, eritematosas



En la biopsia se encuentran granulomas de células epitelioides con pocos plasmocitos y con poca necrosis central (FIGURA 10.17). Los bacilos no se ven en los cortes. El diagnóstico se confirma por cultivo o por PCR.

FIGURA 10.17 A
Epidermis delgada y dermis con inflamación granulomatosa difusa, con predominio perifolicular. Hematoxilina y eosina, 2,5X.



FIGURAS 10.17 B y C
Se destacan los granulomas epitelioides con abundantes linfocitos. El nervio (B, arriba a la derecha) está bien preservado, lo cual indica que la lesión no es de lepra, un diagnóstico diferencial posible en este patrón inflamatorio. Hematoxilina y eosina, figura B, 10X y figura C, 20X.



La escrofuloderma es una tuberculosis cutánea que se extiende a la piel desde un órgano subyacente, como un ganglio linfático, un hueso o una articulación. La lesión se ulcera y semeja la leishmaniasis, tanto clínica como histológicamente (FIGURA 10.18).

FIGURAS 10.18 Y 10.19
Escrofuloderma



FIGURA 10.18 A
Niña con úlcera de bordes gruesos y fondo granuloso sobre adenopatía inguinal (reproducida con autorización de Biomédica)



FIGURA 10.18 B y C
Nódulos y placas exulceradas sobre adenopatías cervicales.





La biopsia demuestra granulomas con necrosis de caseificación, más prominentes en la dermis profunda y en la hipodermis (FIGURA 10.19). Se pueden demostrar los bacilos con la coloración de Ziehl-Neelsen (FIGURA 10.19 C).

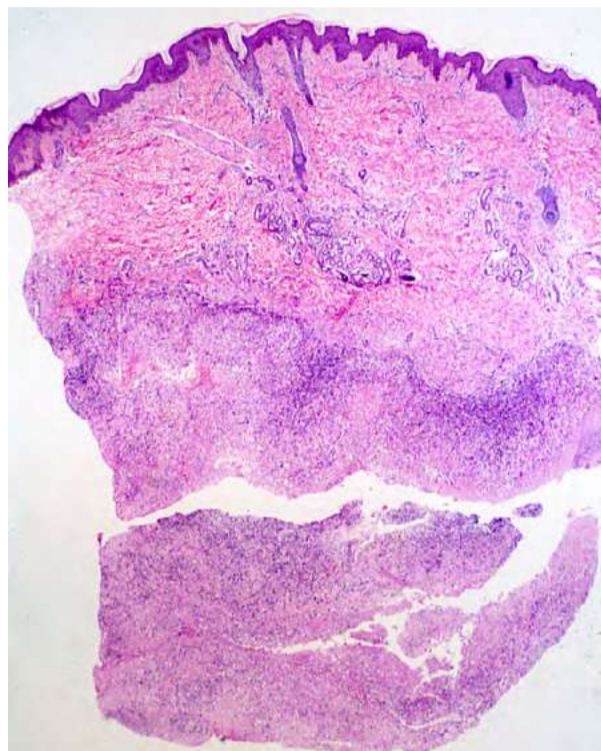


FIGURA 10.19 A
Inflamación granulomatosa con necrosis amplia en la dermis profunda y en la hipodermis. Hematoxilina y eosina, 2,5X.

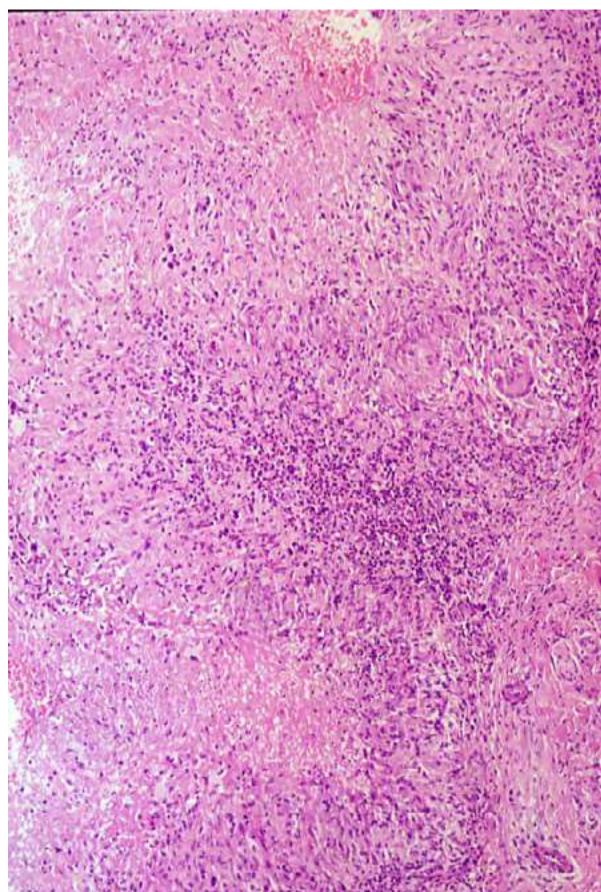


FIGURA 10.19 B
Granulomas de células epiteloides, gigantes y linfocitos que rodean amplias zonas de necrosis fibrinoide. Hematoxilina y eosina, 10X.

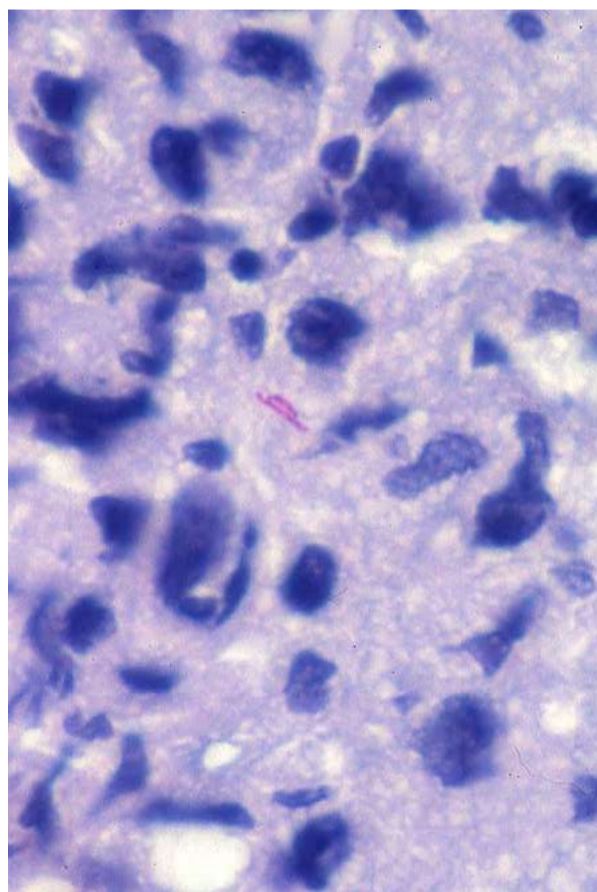


FIGURA 10.19 C
Escasos bacilos en las lesiones. Ziehl-Neelsen, 100X.



La tuberculosis de los orificios ocurre por eliminación bacilar por las vías respiratorias superiores y las genitourinarias. Es un diagnóstico diferencial clínico e histológico de la leishmaniasis mucosa. Se presenta con úlceras dolorosas o nódulos que afectan el paladar blando, la lengua, los labios, el glande y la región perianal (FIGURA 10.20).

La tuberculosis faríngea y lingual producen úlceras y nódulos dolorosos, secundarios a la implantación en estos sitios de bacilos provenientes de un foco pulmonar. Es una tuberculosis canalicular con propagación del bacilo desde el pulmón, en pacientes con enfermedad tuberculosa avanzada.

FIGURAS 10.20 Y 10.21
Tuberculosis de los orificios



FIGURA 10.20 A
Tuberculosis perianal con compromiso intestinal y pulmonar concomitantes



FIGURA 10.20 B
Úlcera tuberculosa rica en bacilos. Se debe investigar un chancro de inoculación tuberculosa o tuberculosis genitourinaria.



En la biopsia se observan granulomas tuberculoides con necrosis fibrinoide central o granulomas mixtos, centrados por abscesos. Hay abundantes bacilos, que también son fáciles de demostrar en el frotis directo (FIGURA 10.21).

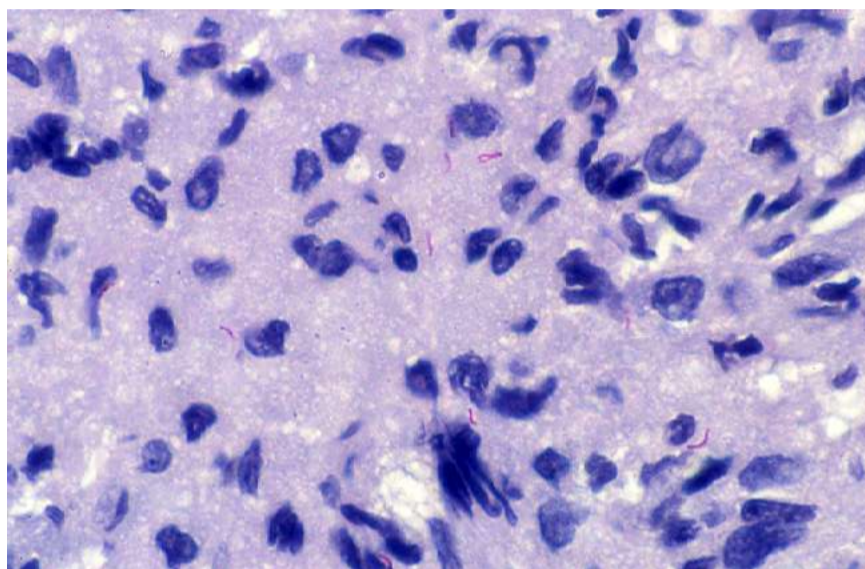


FIGURA 10.21 A
Lengua. Granulomas tuberculoides subepidérmicos, uno de ellos con absceso central. Hematoxilina y eosina, 16X.

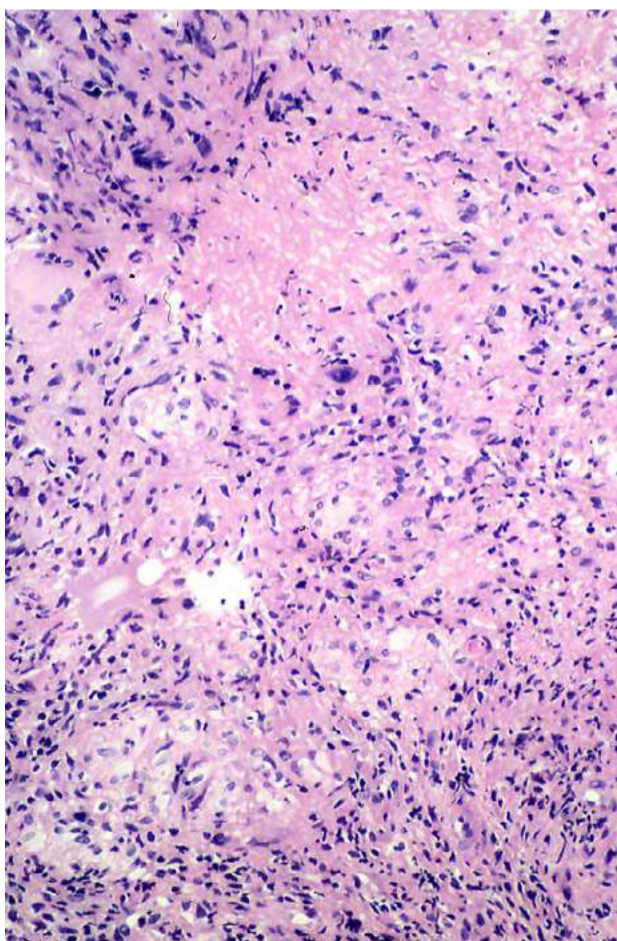


FIGURA 10.21 B
Granulomas tuberculoides con necrosis central amplia. Hematoxilina y eosina, 16X.

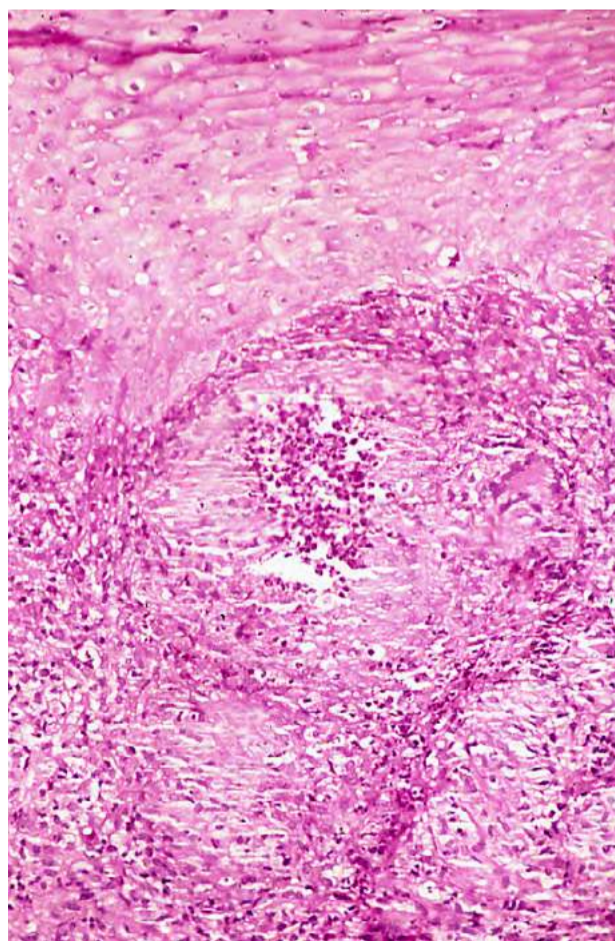


FIGURA 10.21 C
Los bacilos de Koch son abundantes. Ziehl-Neelsen, 100X.



Lepra

Algunos lepromas ulcerados se han confundido clínicamente con la leishmaniasis, lo mismo que lesiones nodulares de la oreja y lepromas ulcerados de la mucosa nasal o bucofaríngea, que todavía se presentan en pacientes colombianos (FIGURAS 10.22 A 10.25).

Es una observación repetida que las lesiones en placas, pápulas y nódulos de la leishmaniasis difusa, se han confundido con lepra lepromatosa. Algunos de estos pacientes fueron recluidos en sanatorios para lepra. Se consideraron como una forma rara de lepra, sin bacilos ácido-alcohol resistentes (VÉASE CAPÍTULO 7. CLÍNICA).



FIGURAS 10.22 A, B Y C
Lepromas. Nódulos y tubérculos ulcerados que, clínicamente, sugirieron leishmaniasis (figura C reproducida con autorización de Rev Soc Col Dermatol).



FIGURAS 10.23 A, B Y C
Lepromas auriculares. A, B Y C. Pápulas y nódulos auriculares, anestésicos, en pacientes con lepra lepromatosa: lepromas.

FIGURAS 10.24
Lepra lepromatosa



FIGURA 10.24 A
Úlcera nasal de bordes papulosos y nódulo malar



FIGURA 10.24 B
Mujer con placa nasal eritematosa de bordes infiltrados



FIGURA 10.24 C
Nariz caída e infiltración facial. La madarosis se oculta con maquillaje.



FIGURAS 10.25
Lepromas bucofaríngeos



FIGURA 10.25 A
Nódulos y lepromas con amputación de la úvula en paciente con lepra lepromatosa

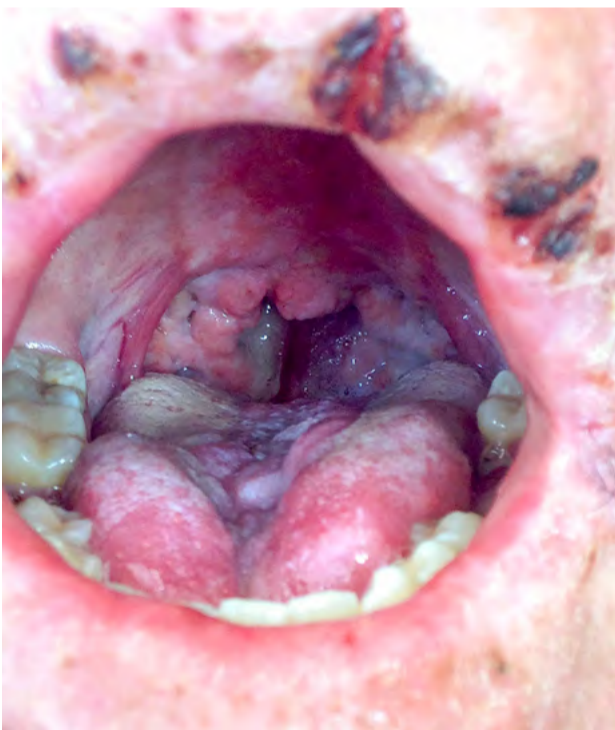


FIGURA 10.25 B
Paciente con lepra lepromatosa. Presenta lepromas faringo-amigdalíneos, con reabsorción de la úvula.



FIGURA 10.25 C
El mismo paciente presenta placas costrosas, fisuradas, de la cara, la nariz y los labios. El nódulo lingual es un leproma.



La exploración de la sensibilidad, los frotis directos para leishmanias o bacilos y las biopsias, producen resultados claros y precisos sobre ambas entidades (FIGURAS 10.26 Y 10.27). La baciloscopia o la coloración de Ziehl-Neelsen en la biopsia son diagnósticas, porque se trata de lepras avanzadas, multibacilares y lepromatosas (FIGURAS 10.26 Y 10.27).

La lepra lepromatosa cursa con sensación de obstrucción nasal, secreción, infiltración y perforación del tabique nasal, síntomas comunes con la leishmaniasis mucosa. A diferencia de esta, la perforación del tabique nasal ocurre con mayor frecuencia en su parte posterior. La lepra lepromatosa produce infiltración, nódulos y ulceración del paladar blando y de la úvula (FIGURA 10.25). El paciente presenta otros signos y síntomas de lepra en la piel.

El frotis directo revela abundantes bacilos (FIGURA 10.26). La biopsia muestra inflamación difusa del corion o lámina propia de la mucosa con macrófagos vacuolados que contienen bacilos y globias (FIGURA 10.27).

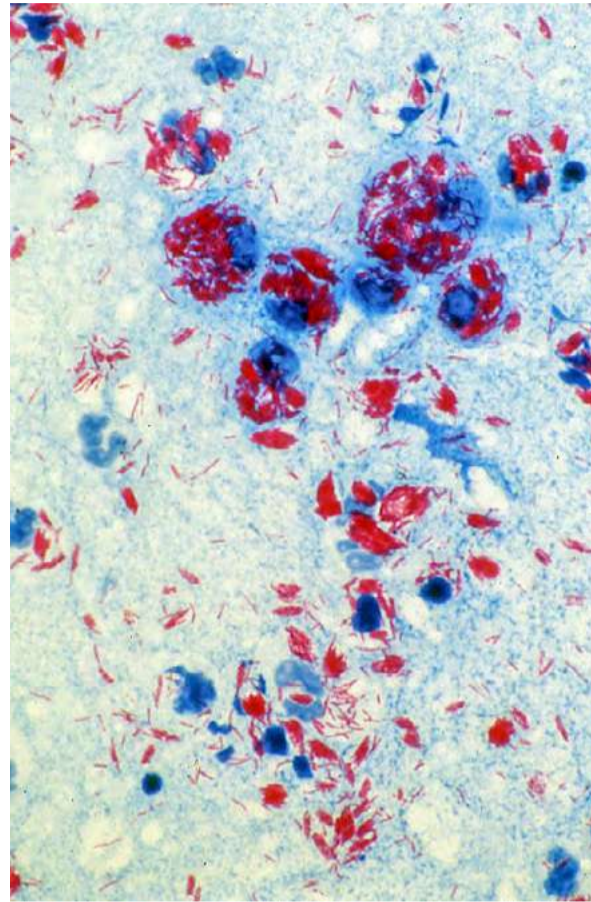
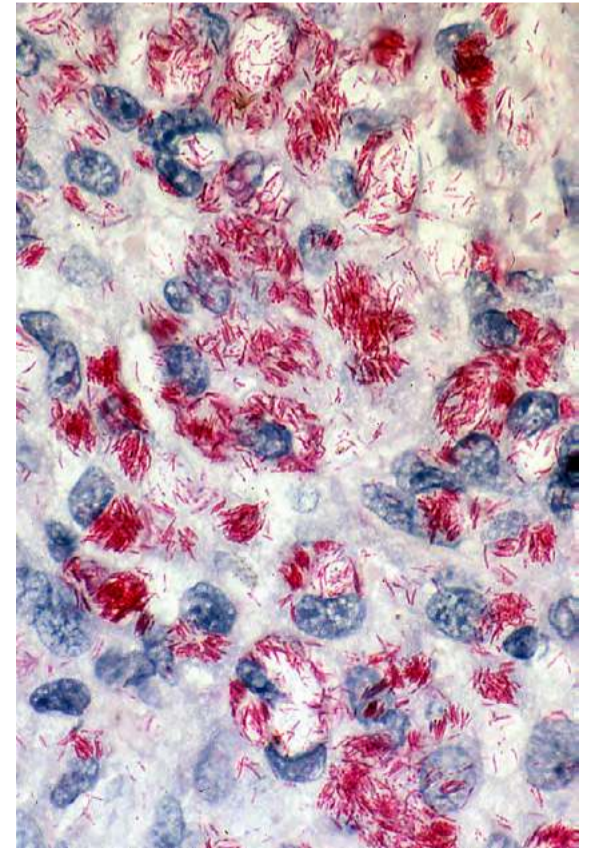
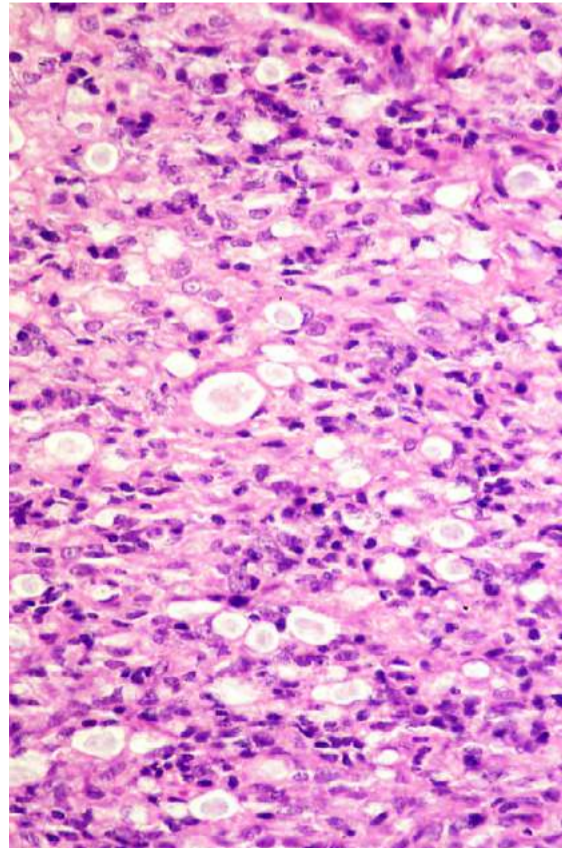
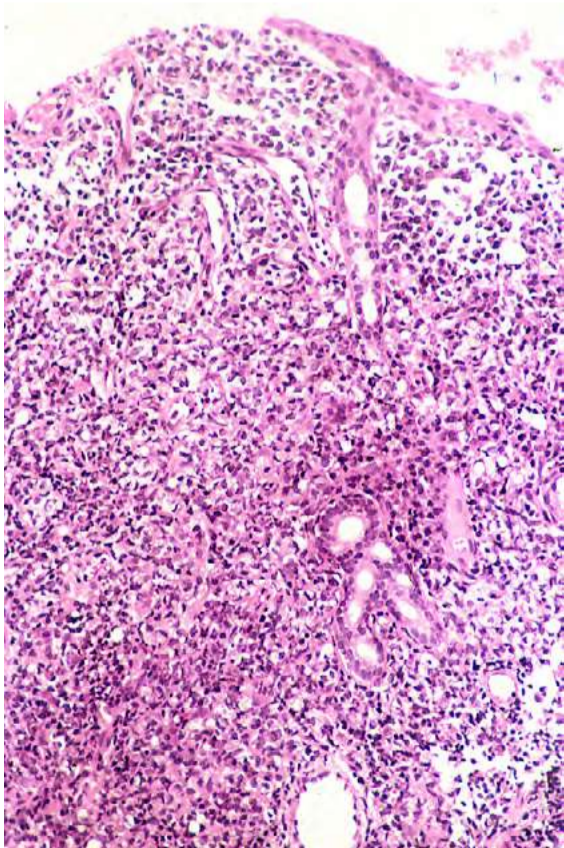


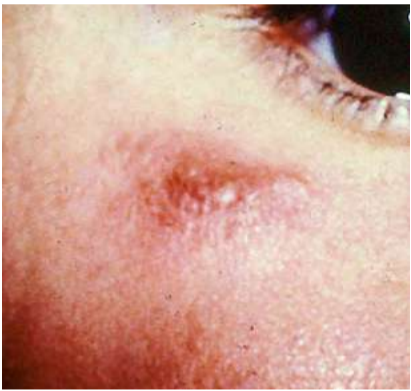
FIGURA 10.26
Cualquiera de los pacientes de las figuras 10.22 a 10.25, revelaría bacilos y globias de Hansen en el frotis directo nasal o faríngeo. Ziehl-Neelsen, 100X.



FIGURAS 10.27 A, B Y C
Biopsias de mucosa nasal tomadas con sospecha de leishmaniasis. Se observa inflamación difusa, rica en macrófagos vacuolados (células de Virchow), que contienen abundantes bacilos y globias. Hematoxilina y eosina, A, 16X, y B, 40X; C. Ziehl-Neelsen, 100X.



En pacientes con lepra tuberculoide nodular infantil, hemos visto la sugerencia clínica de leishmaniasis (FIGURA 10.28). Usualmente son hijos de madres con lepra. Generalmente, en los niños se presenta una lesión nodular única que no tiende a ulcerarse. Es anestésica, pero la exploración de la sensibilidad es difícil de hacer en estos pacientes.



FIGURAS 10.28 A Y B
Lesiones nodulares y en placa, de la lepra tuberculoide nodular infantil



En la biopsia se observan granulomas epitelioides que destruyen los nervios; no se demuestran bacilos (FIGURA 10.29).

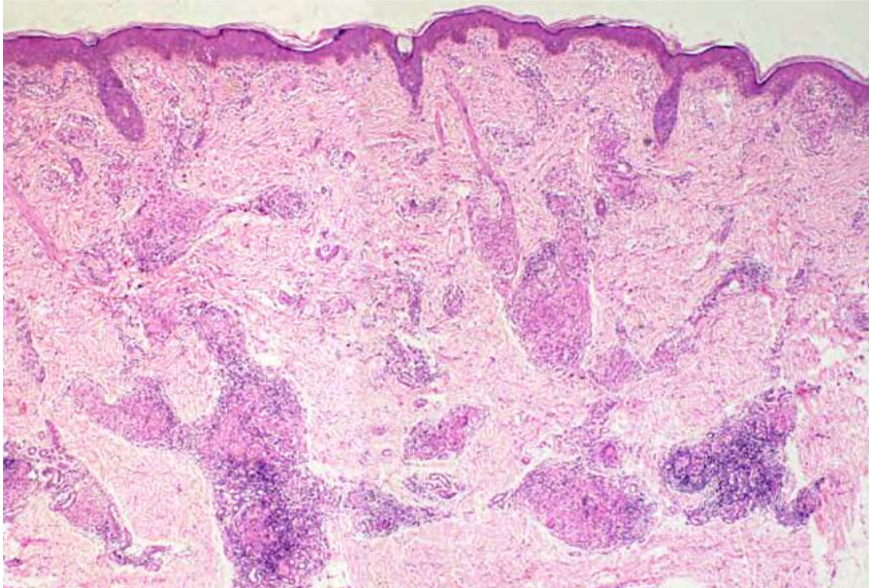
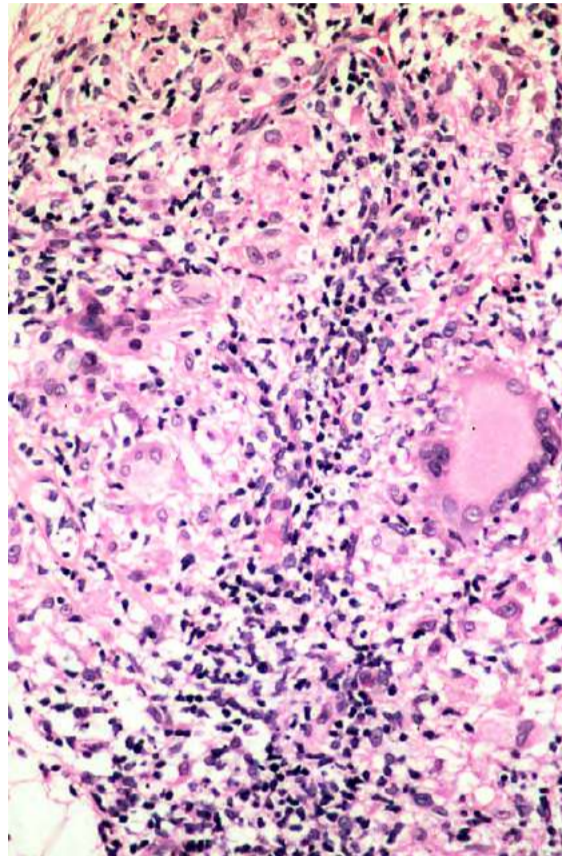


FIGURA 10.29
Biopsia de la lesión del niño de la figura 10.28 A.



FIGURAS 10.29 A Y B
Se observa inflamación granulomatosa nodular, epitelioides, con células gigantes y abundantes linfocitos. Hematoxilina y eosina, figura A, 2,5X, y figura B, 16X.

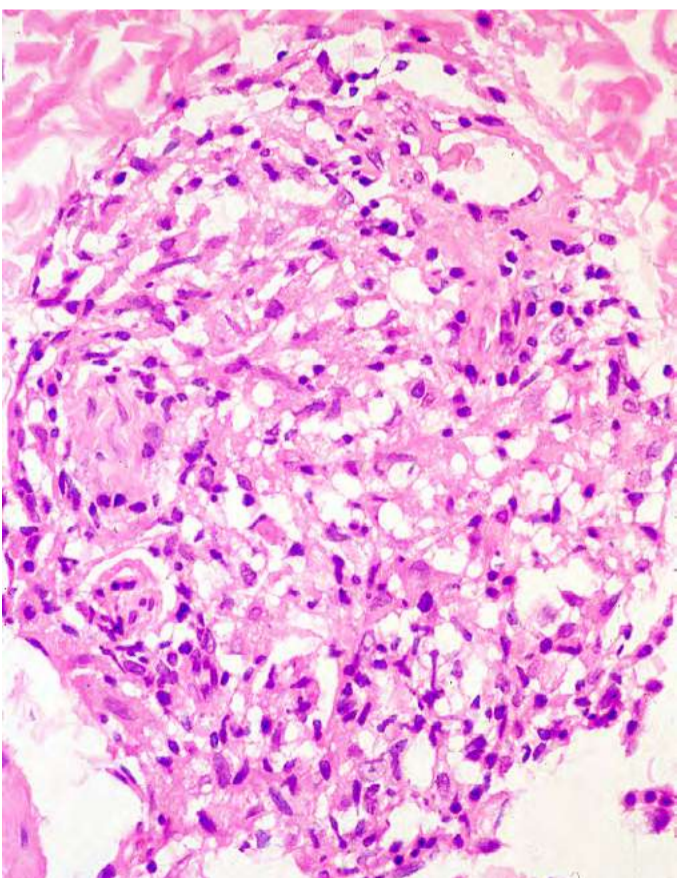


FIGURA 10.29 C
Se observa un granuloma que lesiona un nervio (izquierda), que se ve desfilado y en desintegración. Hematoxilina y eosina, 16X.

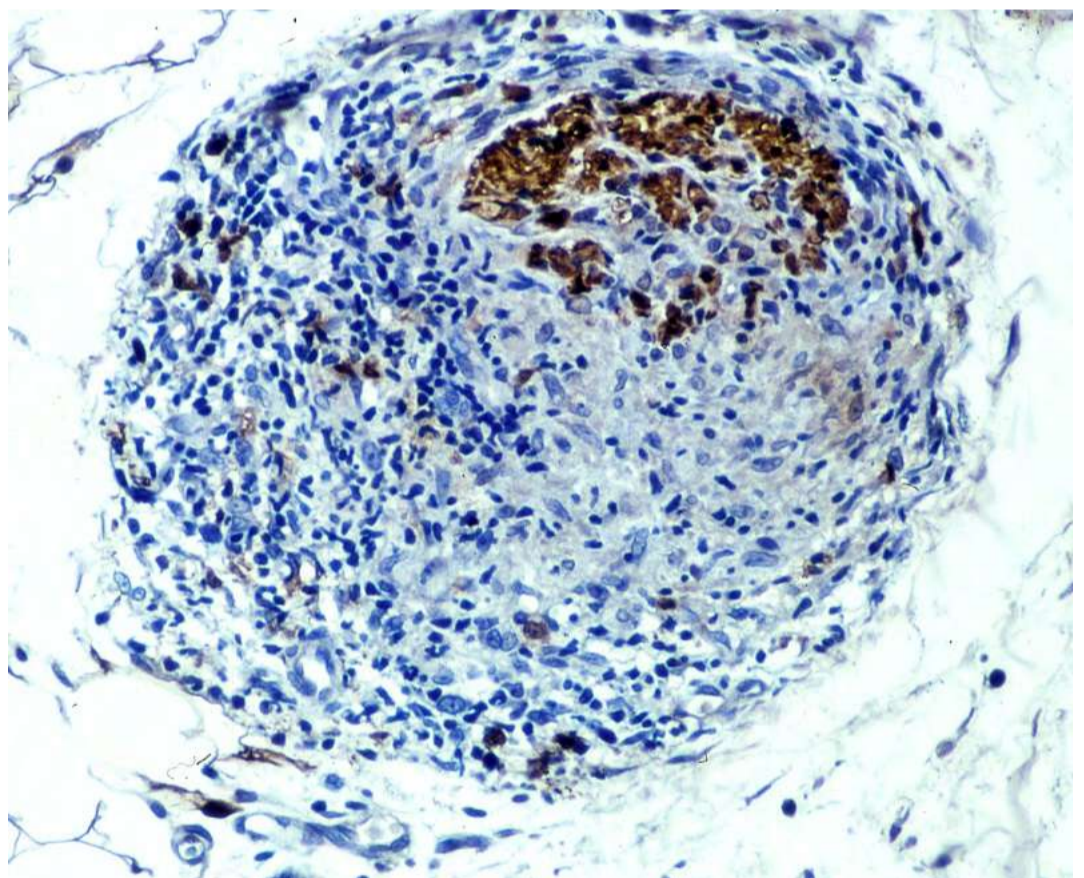


FIGURA 10.29 D
Técnica de inmunohistoquímica para la proteína S100. Inmunohistoquímica, 32X.



FIGURAS 10.30
Esporotricosis facial



FIGURA 10.30 A
Extensa úlcera facial en una mujer con esporotricosis generalizada

Esporotricosis

Es una micosis cutánea y subcutánea, rara vez sistémica. Es un diagnóstico diferencial clínico e histopatológico común, difícil e importante de la leishmaniasis cutánea y, con menos frecuencia, de la mucosa. Se presenta con nódulos, placas o úlceras fijas o que siguen un trayecto escalonado, linfangítico (FIGURAS 10.30 A 10.34).

Es frecuente en adultos y niños, en las mismas zonas endémicas para leishmaniasis. Es conveniente interrogar al paciente sobre un trauma desencadenante de las lesiones, con material vegetal, púas, alambres, piedras, picaduras de insectos, cacerías de armadillos o descamación de pescados. Las lesiones cutáneas secundarias a trauma con material vegetal de la cueva de armadillo o con las uñas de este animal, son una clave para sospechar la esporotricosis.

FIGURA 10.30 B
Placa eritematosa micropapular, exulcerada



FIGURA 10.30 C
Nódulo lineal y placa conformada por pápulas eritematosas e hiperqueratósicas



FIGURAS 10.31
Esporotricosis auricular



FIGURA 10.31 A
Placa eritematosa, infiltrada con
algunas pústulas

FIGURA 10.31 B
Placa costrosa con erosiones,
auricular y de la piel vecina





FIGURAS 10.32
Esporotricosis de la mano



FIGURA 10.32 A
Placas ulceradas, hiperqueratósicas, escalonadas, de extensión linfangítica



FIGURA 10.32 B Y C
Placas ulceradas, verrugosas.
Representan el "síndrome verrugoso tropical".



FIGURA 10.32 D
Extensa úlcera de borde grueso y fondo en empedrado con puntos negros que representan focos de hemorragia.



FIGURA 10.32 E
Placa ulcerada con centro queratósico



FIGURAS 10.33
Esporotricosis linfangítica



FIGURAS 10.33 A y B
Nódulos escalonados, algunos ulcerados, en los brazos

FIGURAS 10.33 C y D
Nódulos escalonados en las piernas



FIGURAS 10.34
Placas extensas,
ulceradas, confluentes, con
escamocostras negras.
Estas representan cúmulos
hemorrágicos en el epitelio
y en la capa córnea.



En la biopsia se observa hiperplasia epidérmica y dermatitis difusa con granulomas centrados por abscesos (FIGURA 10.35). Estos granulomas, mixtos o supurativos, son propios de las micosis y no se ven en las leishmaniasis.

Demostramos el hongo en el centro de los abscesos como cuerpo asteroide, en el 60 % de los casos (FIGURA 10.35). El cuerpo asteroide esporotricósico consta de una levadura central rodeada por espículas eosinófilas. Se sugiere que estas representan anticuerpos dirigidos contra el hongo o productos enzimáticos provenientes de la degranulación de los neutrófilos (FIGURAS 10.35 Y 10.36).

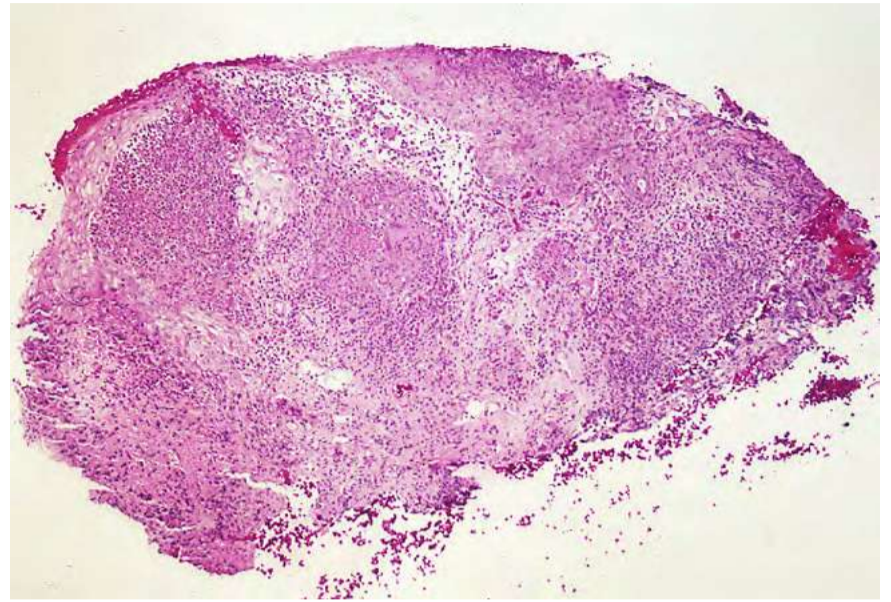


FIGURA 10.35 A
El pequeño fragmento de piel muestra hiperplasia epidérmica moderada, ulceración y dermis con inflamación granulomatosa epitelioides con células gigantes, plasmocitos y linfocitos, con abscesos en el centro de los granulomas.

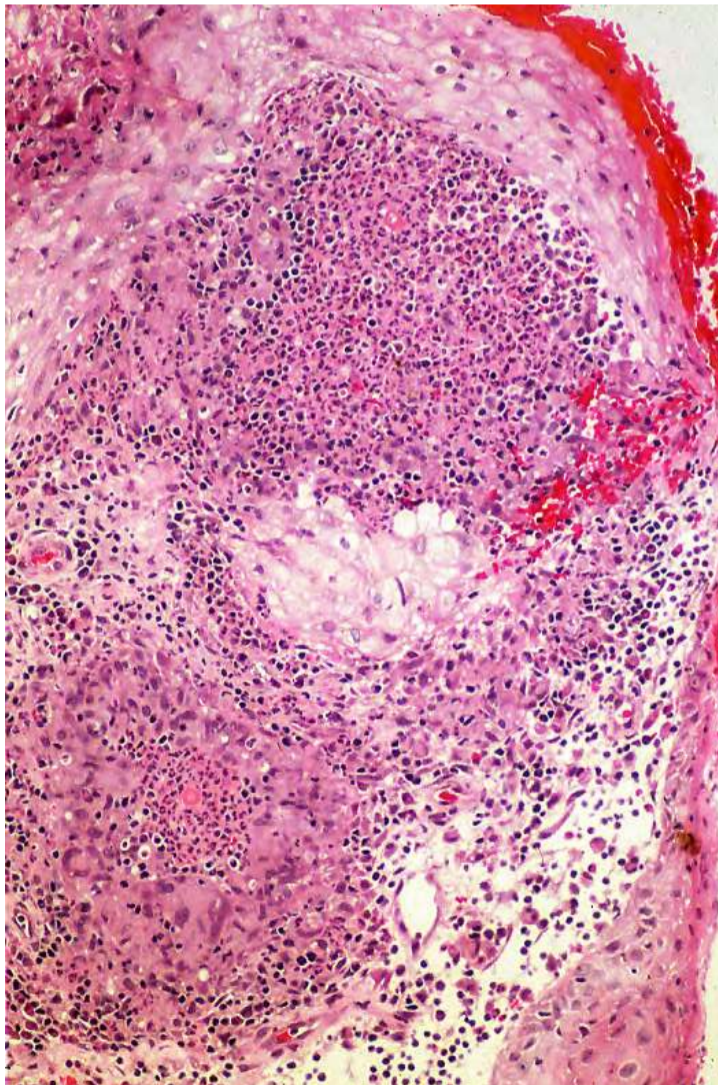


FIGURA 10.35 B
Cada absceso contiene un cuerpo asteroide. Hematoxilina y eosina, 20X.

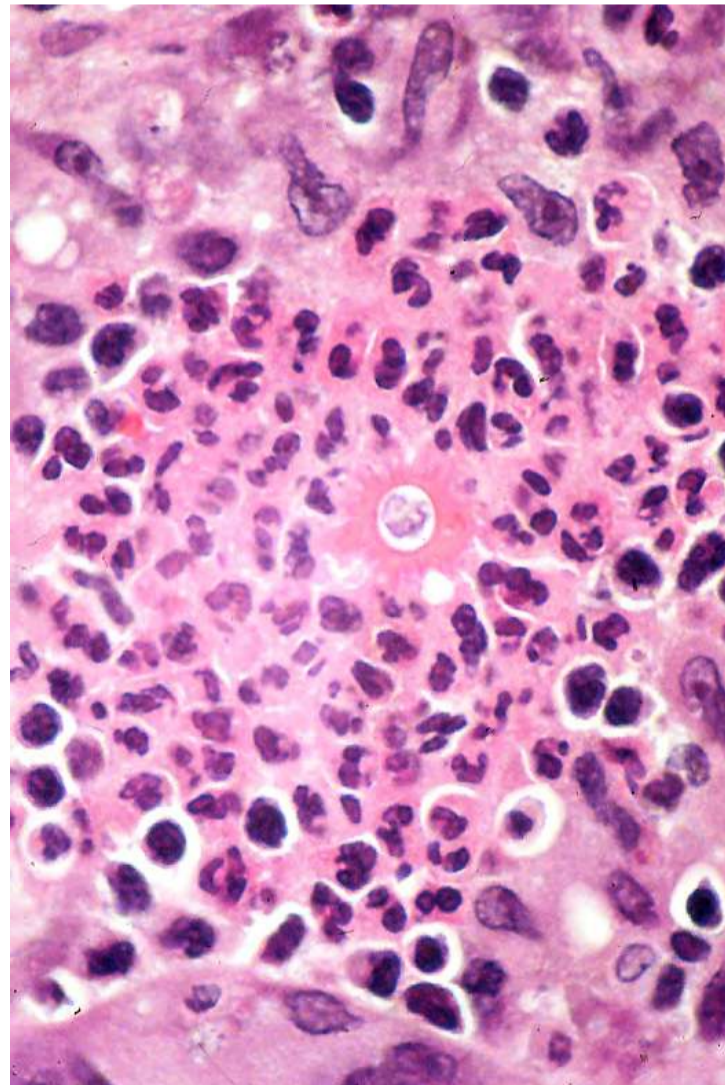
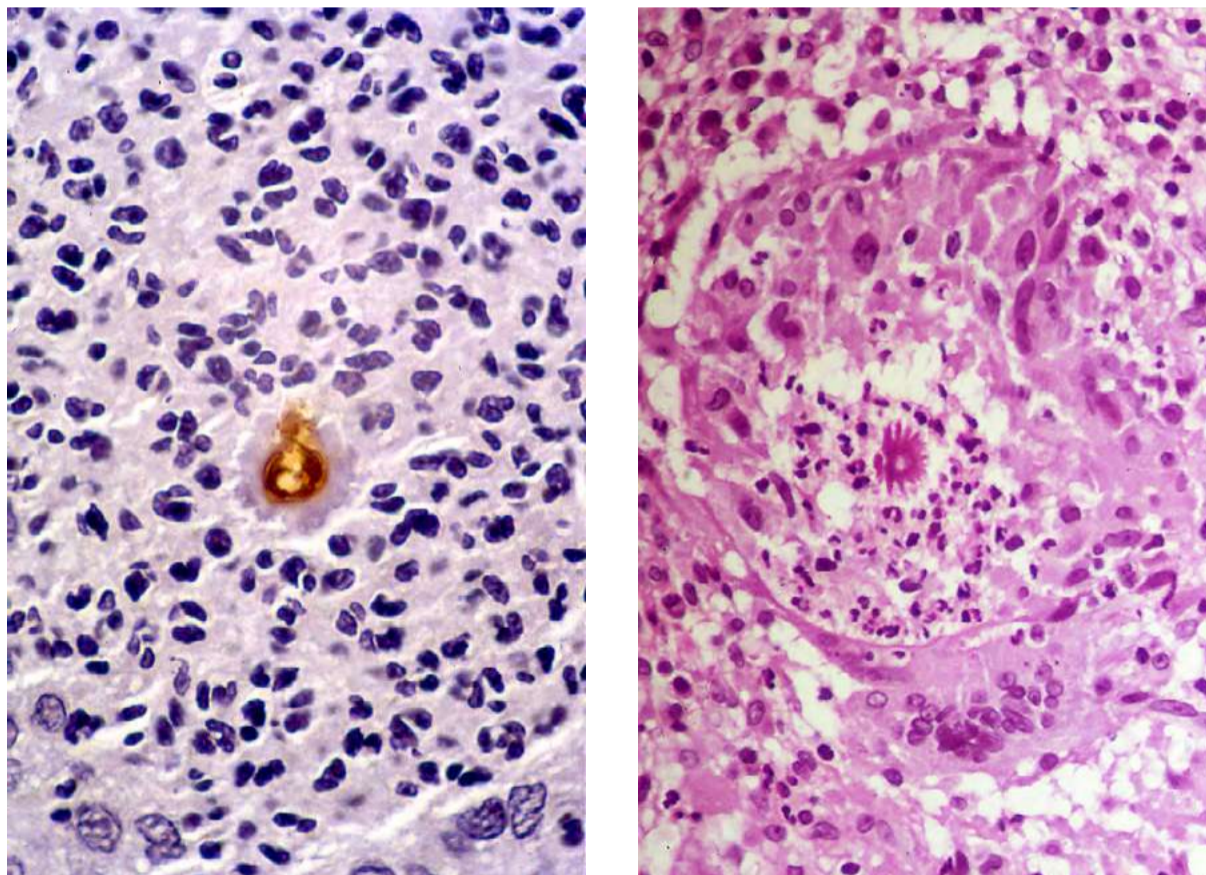


FIGURA 10.35 C
Ampliación de cuerpo asteroide de la figura 10.35 B. Hematoxilina y eosina, 100X.



El hongo y el cuerpo asteroide se pueden contrastar con la inmunohistoquímica. Esta tiñe la levadura pero no las espículas que la rodean (FIGURA 10.36 B). El hongo se puede cultivar con facilidad.

Se ha informado la presencia de esporotricosis y leishmaniasis en la misma lesión cutánea.



FIGURAS 10.36 A Y B

El cuerpo asteroide esporotricósico se sitúa en el centro del granuloma abscedado y consta de una levadura rodeada por espículas eosinófilas. La levadura se tiñe de marrón con la técnica inmunohistoquímica (B). Las espículas no se tiñen porque no son componentes del hongo sino anticuerpos dirigidos contra él o productos enzimáticos de la degranulación de los PMN. Figura A, Hematoxilina y eosina, 40X. Figura B. Inmunohistoquímica, 100X.



FIGURAS 10.37
Cromomicosis



FIGURAS 10.37 A
Placa extensa, ulcerada, de bordes gruesos y fondo granuloso, con puntos negros. Estos son sitios en donde el frotis directo revela los esclerotes de Medlar con más facilidad.



FIGURAS 10.37 B
Placas verrugosas e hiperqueratósicas: "síndrome verrugoso tropical"



FIGURAS 10.37 C
Placas eritematosas e hiperqueratósicas en el muslo

Cromomicosis

Puede cursar con lesiones en placas, costrosas y ulceradas, que semejan la leishmaniasis (FIGURAS 10.37 Y 10.38). Tienden a presentar numerosos puntos negros centrales, que corresponden a focos hemorrágicos o de eliminación transepidérmica del hongo. Se localizan con mayor frecuencia en las extremidades, en donde el hongo penetra por trauma con material vegetal o con tierra.



FIGURAS 10.38 A Y B
Cromomicosis de los pies. Placas ulceradas costrosas, hiperqueratósicas e irregulares





La biopsia muestra hiperplasia epidérmica y dermatitis difusa granulomatosa, epitelioides, con células gigantes y abscesos centrales (FIGURA 10.39). También, es rica en plasmocitos y cuerpos de Russell, como en las leishmaniasis. La presencia de granulomas centrados por abscesos es signo de que la lesión no es de leishmaniasis.

El hongo se puede ver fácilmente en el frotis directo como esclerotes dematiáceos marrones o, en la biopsia, fagocitado por células gigantes, o en el centro de granulomas centrados por microabscesos (FIGURA 10.39). En algunas lesiones, los cinco a ocho cortes de la biopsia pueden no mostrar el hongo, pero este se demuestra sin duda en cortes más profundos. Los hongos causales son fácilmente cultivables.



FIGURAS 10.39
Cromomicosis

FIGURA 10.39 A
Piel con hiperplasia pseudocarcinomatosa y dermis con granulomas epitelioides con abscesos centrales. Hematoxilina y eosina, 4X.

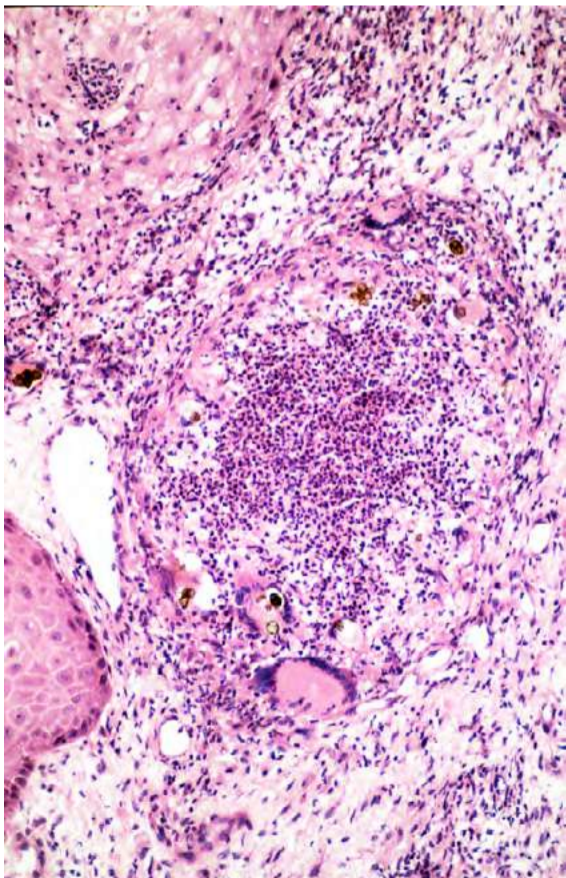


FIGURA 10.39 B
Los esclerotes de Medlar, hongos dematiáceos o pigmentados, marrones, se ven fagocitados por células gigantes o libres en el absceso, rodeados por neutrófilos. Hematoxilina y eosina, 20X.

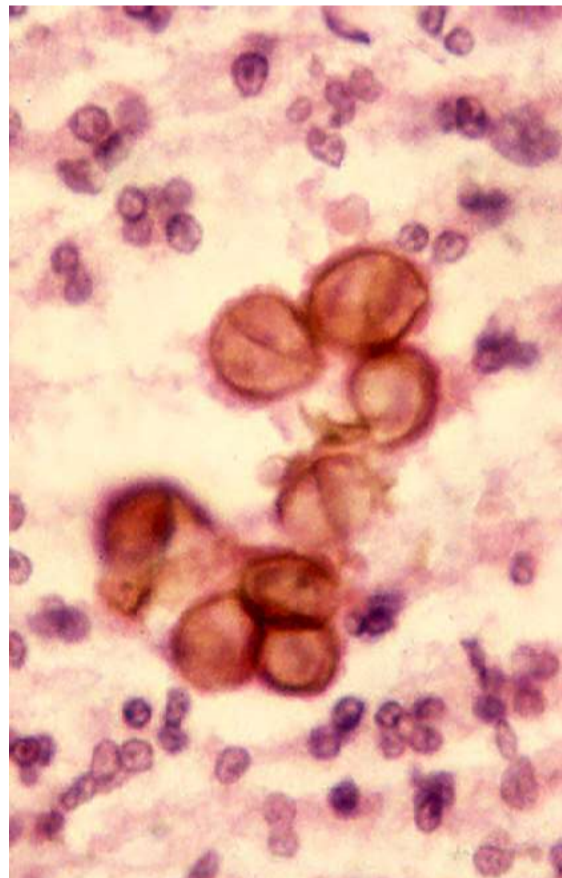


FIGURA 10.39 C
Mayor aumento de los esclerotes, con hendidura central en algunos, rodeados por neutrófilos. Hematoxilina y eosina, 100X.

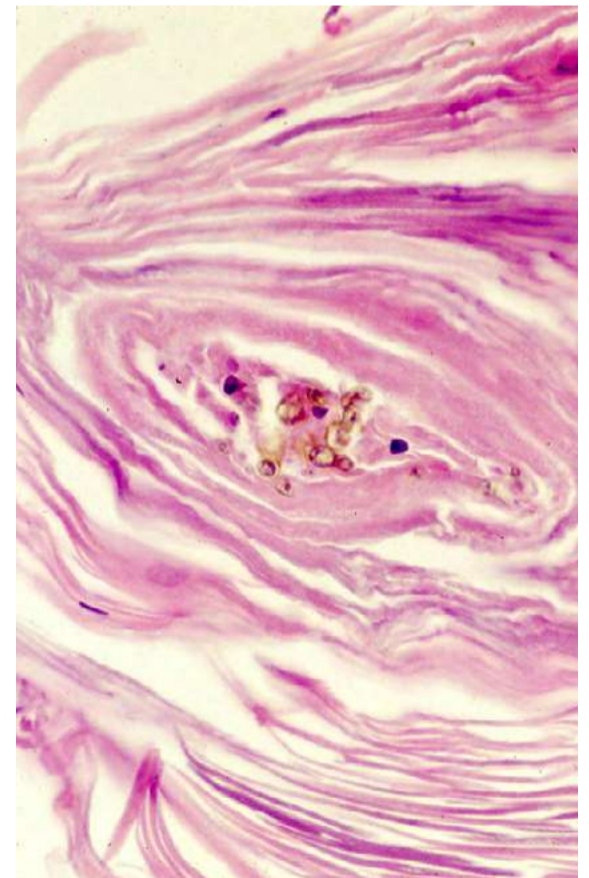


FIGURA 10.39 D
También se ven esclerotes en la capa córnea. Hematoxilina y eosina, 64X.



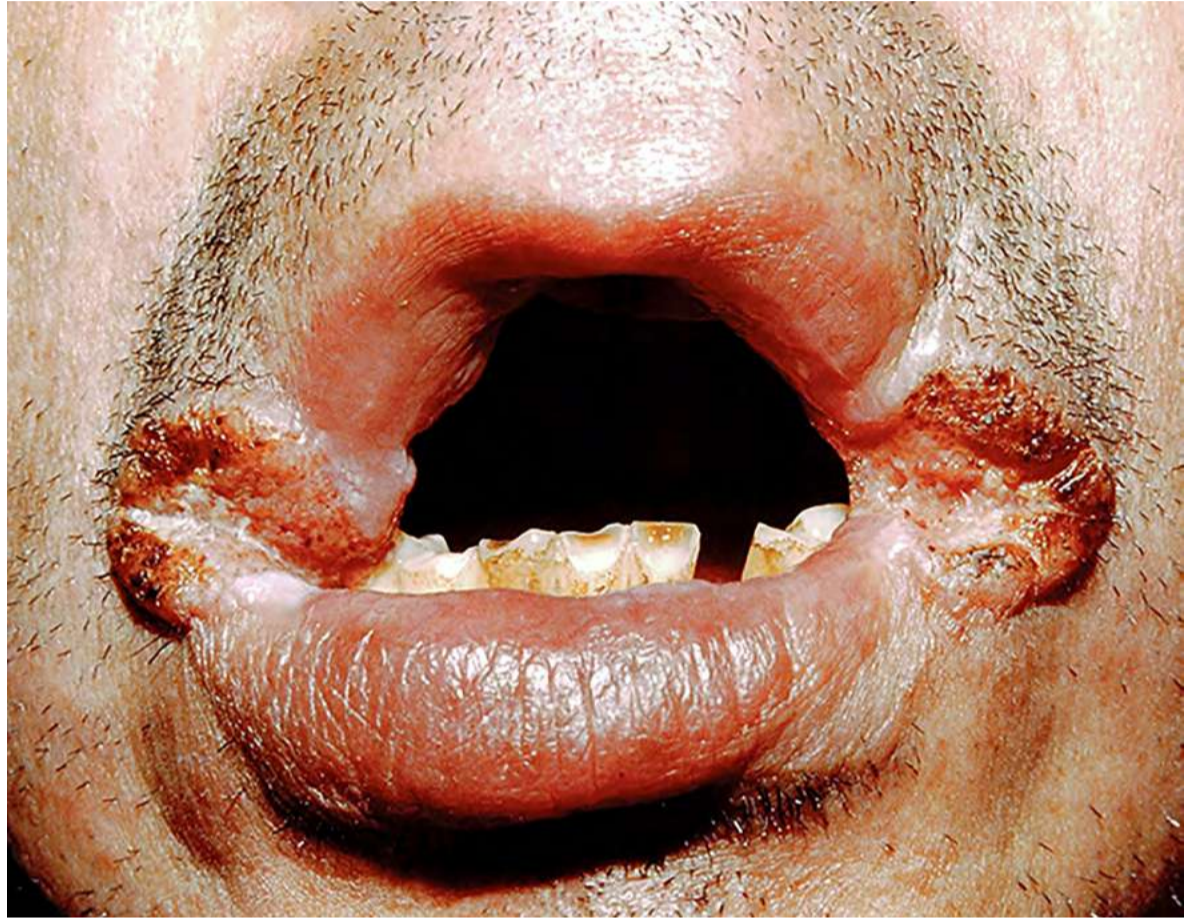
Paracoccidioidomycosis

En los hombres es un diagnóstico diferencial de la leishmaniasis cutánea y de la mucocutánea, porque la afección de las mujeres es excepcional. Origina úlceras cutáneas semejantes a las de las leishmaniasis (FIGURAS 10.40 A 10.42). Produce lesiones vegetantes, ulceradas, en los labios, las encías, la lengua, el paladar, la úvula, la rinofaringe y la nariz, con perforación del tabique nasal (FIGURAS 10.40 Y 10.41). La afección lingual por la leishmaniasis es excepcional.



FIGURAS 10.40 A 10.45
Paracoccidioidomycosis

FIGURAS 10.40 A, B, C, D Y E
Ilustran placas exulceradas, costrosas, hiperqueratóticas y edematosas de la piel y la mucosa del labio superior, con extensión al reborde de las coanas, la lengua y la encía.



FIGURAS 10.41 A, B Y C
Placas ulceradas y extensas que comprometen el labio inferior, la lengua y las comisuras labiales.



FIGURAS 10.42 A Y B
Úlceras costrosas de bordes gruesos, fácilmente confundibles clínicamente con leishmaniasis



Se acompaña de adenopatías cervicales y de lesiones pulmonares visibles en las radiografías. Se presentan también úlceras de los talones y de los pies, por diseminación metastásica del hongo (FIGURA 10.43).



FIGURA 10.43 A
Úlcera del dedo gordo del pie artejo
muy similar a una de leishmaniasis



FIGURAS 10.43 B, C Y D
Estas úlceras sugieren tumores malignos.
Representan diseminación de la micosis desde
el pulmón. La biopsia aclara cualquier duda
diagnóstica. (Figuras B y D, cortesía de Carlos
H. González, Armenia; figura C, cortesía de E.
Augusto Moreno, Bucaramanga).



El frotis directo y la biopsia revelan el hongo con facilidad (FIGURAS 10.44 Y 10.45). En la biopsia se encuentra hiperplasia epidérmica y dermis con granulomas mixtos, en cuyo centro el hongo es usualmente abundante (FIGURA 10.45). La biopsia de piel es el procedimiento más sensible y barato para confirmar la paracoccidioidomicosis. El hongo se ve fácilmente con la coloración de hematoxilina y eosina, con la del ácido peryódico de Schiff (PAS) y con la tinción de Grocott o de plata-metenamina (FIGURA 10.45 E).

El cultivo y los títulos de anticuerpos antifúngicos son otros procedimientos de diagnóstico y de seguimiento del tratamiento.

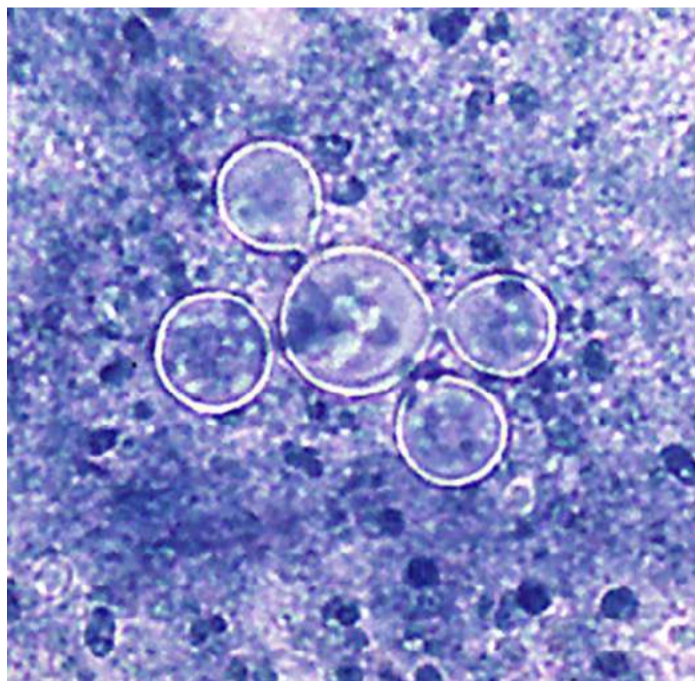
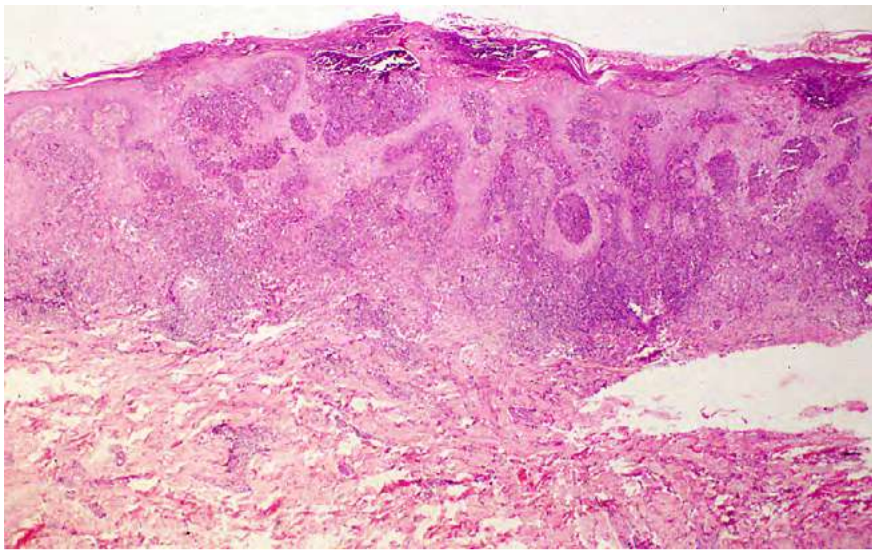


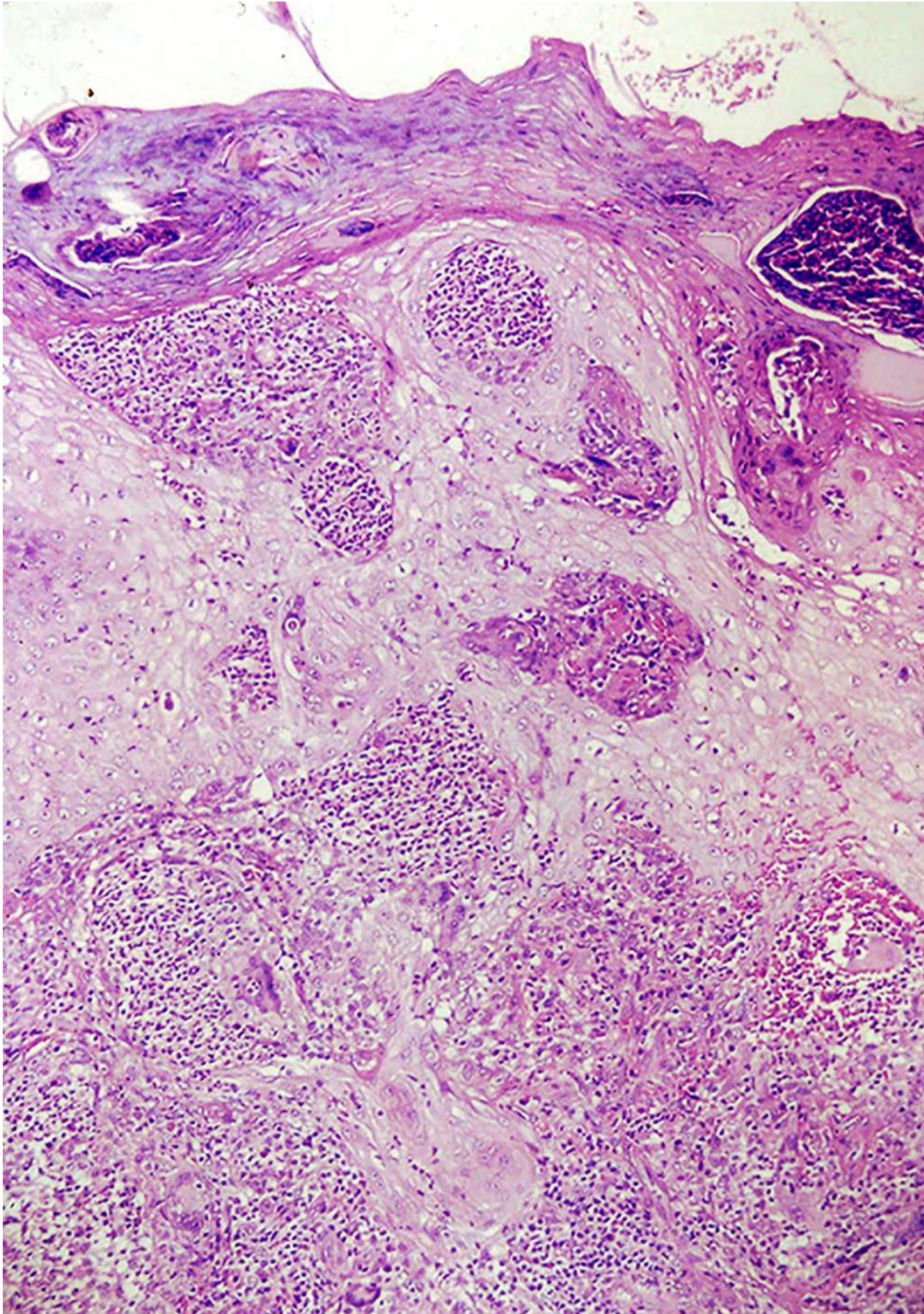
FIGURA 10.44

El frotis directo de una lesión o de esputo revela levaduras (clamidosporas) multigemantes unidas por un pequeño tallo a la levadura central. Se asimilan a un timón de barco. Giemsa, 100X.



FIGURAS 10.45
Paracoccidioidomicosis

FIGURAS 10.45 A Y B
La histopatología es característica. La imagen panorámica muestra hiperplasia epidérmica, paraqueratosis y eliminación transepidérmica de células inflamatorias que incluyen abscesos y granulomas. En B se revelan estos cambios con mayor detalle. Hematoxilina y eosina, figura A, 3X, y figura B, 10X.



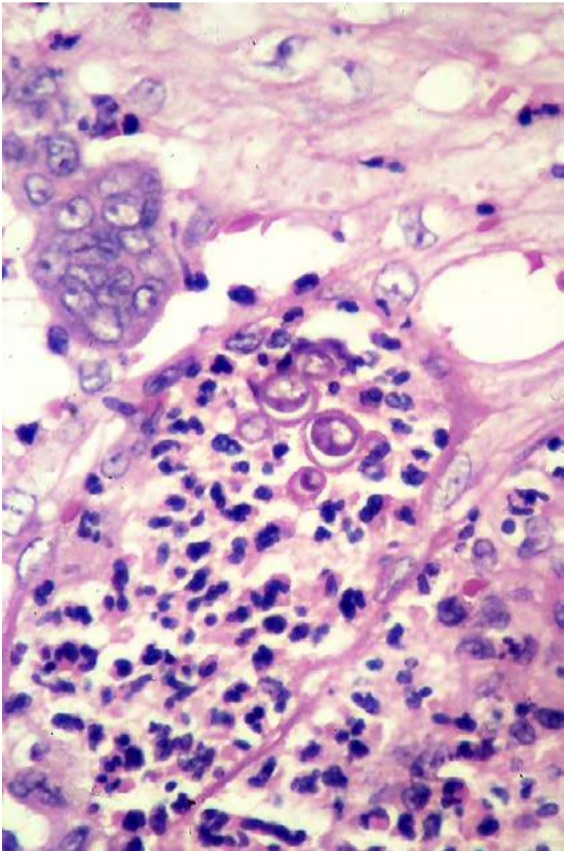


FIGURA 10.45 C
Absceso subepitelial con varias levaduras multigemantes. Hematoxilina y eosina, 40X.

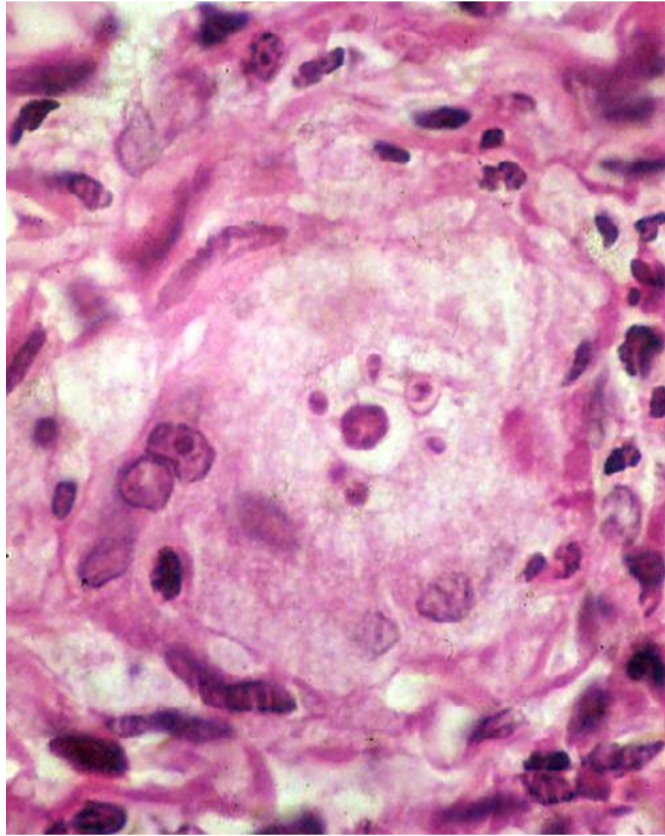


FIGURA 10.45 D
Célula gigante que contiene levaduras típicas, en timón de barco. Hematoxilina y eosina, 100X.

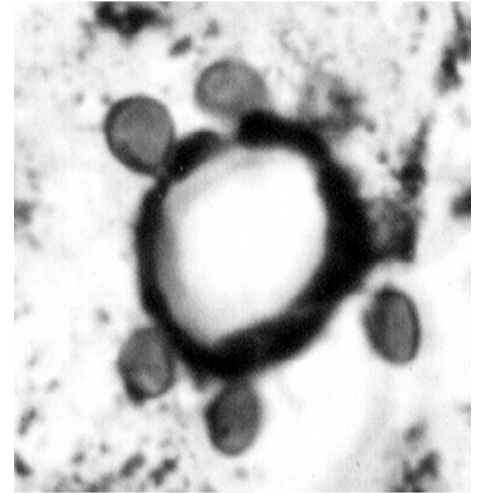


FIGURA 10.45 E
Con la coloración de plata-metamina se observa bien la levadura central y sus gemaciones más pequeñas. Grocott, 100X.



Lobomycosis

Es una micosis cutánea producida por *Lacazia loboi*, un hongo no cultivable. Produce placas y nódulos cutáneos que semejan queloides, a veces ulcerados, más frecuentes en las piernas, los brazos y las orejas (FIGURA 10.46 A 10.49). Predomina en las poblaciones indígenas de Brasil y Colombia. Se han observado pocos casos en soldados que patrullan las mismas zonas selváticas donde adquieren la leishmaniasis (FIGURA 10.49 A).

El hongo, muy abundante en las lesiones, se aprecia como levaduras de tamaño uniforme, de pared gruesa y refringente, fagocitadas en los macrófagos (FIGURA 10.50).

FIGURAS 10.46 Y 10.50
Lobomycosis

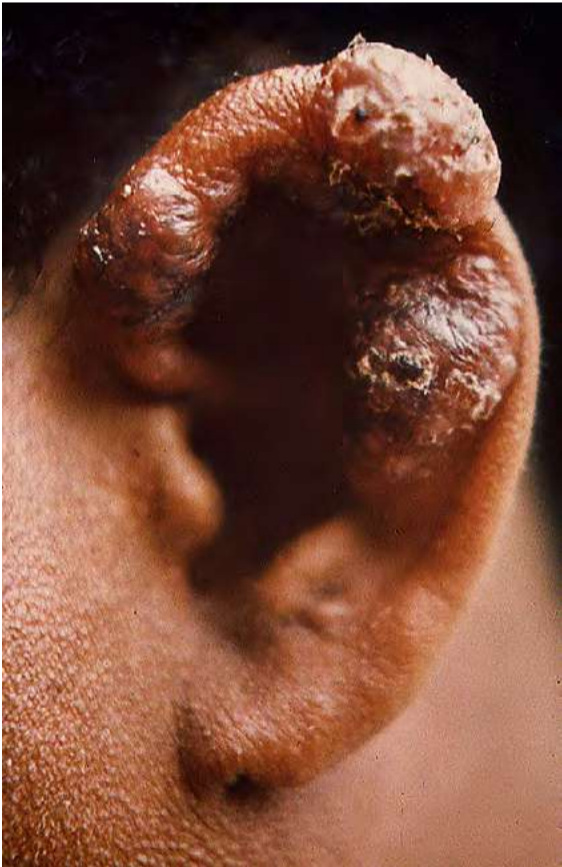


FIGURA 10.46
Lobomycosis de la oreja. Nódulos costrosos e hiperqueratósicos en un paciente chocono (reproducido con permiso de Int J Dermatol. 1993;33:324-32)



FIGURA 10.47
Nódulos escalonados, firmes y queloidianos, algunos ulcerados (cortesía de Sergio Cáceres, Cúcuta)



FIGURA 10.48
Placa ulcerada conformada por pápulas y nódulos confluentes de más de 25 años de evolución (cortesía de Sergio Cáceres, Cúcuta)



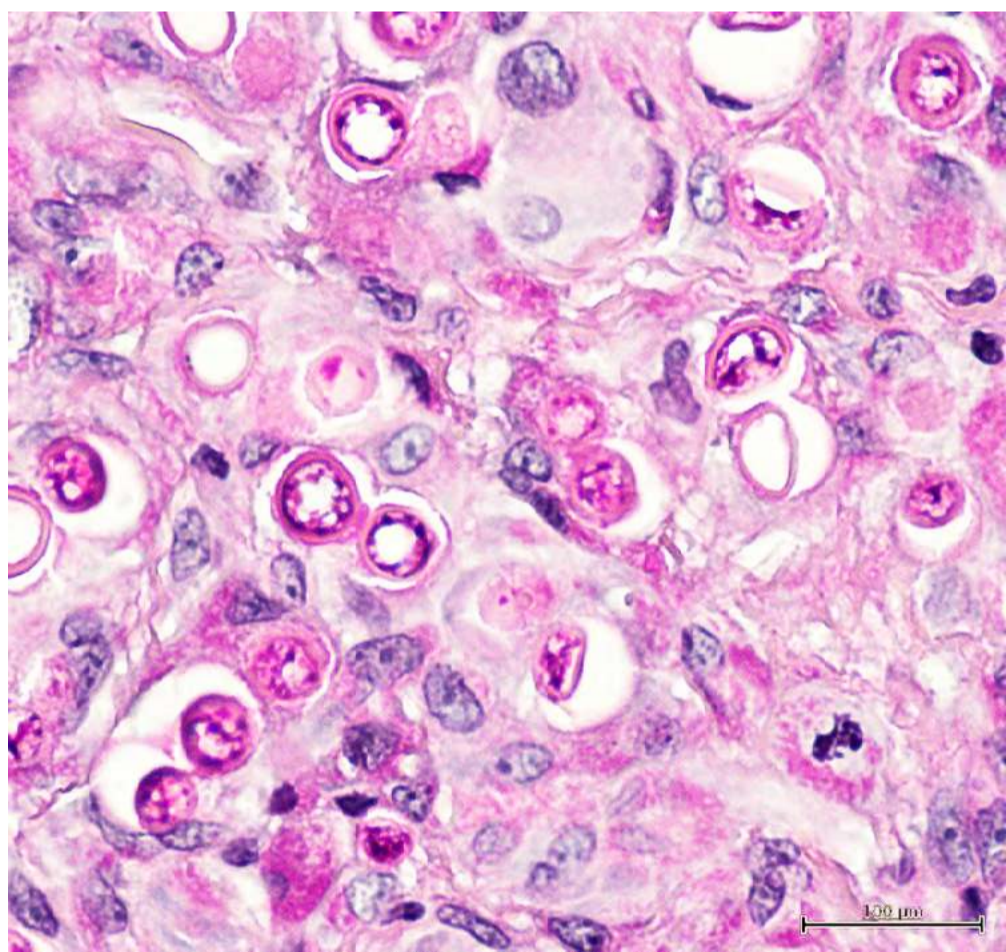
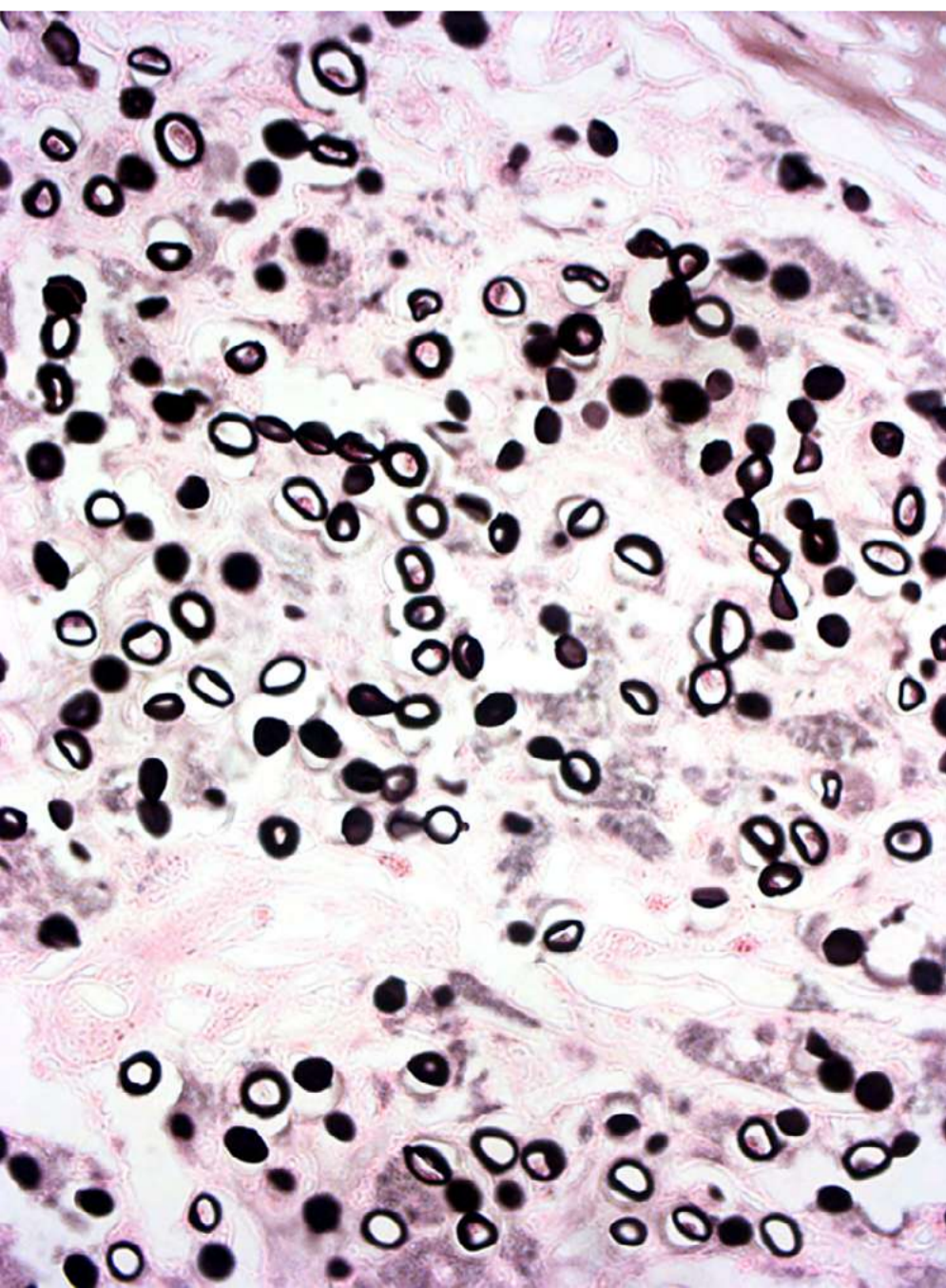
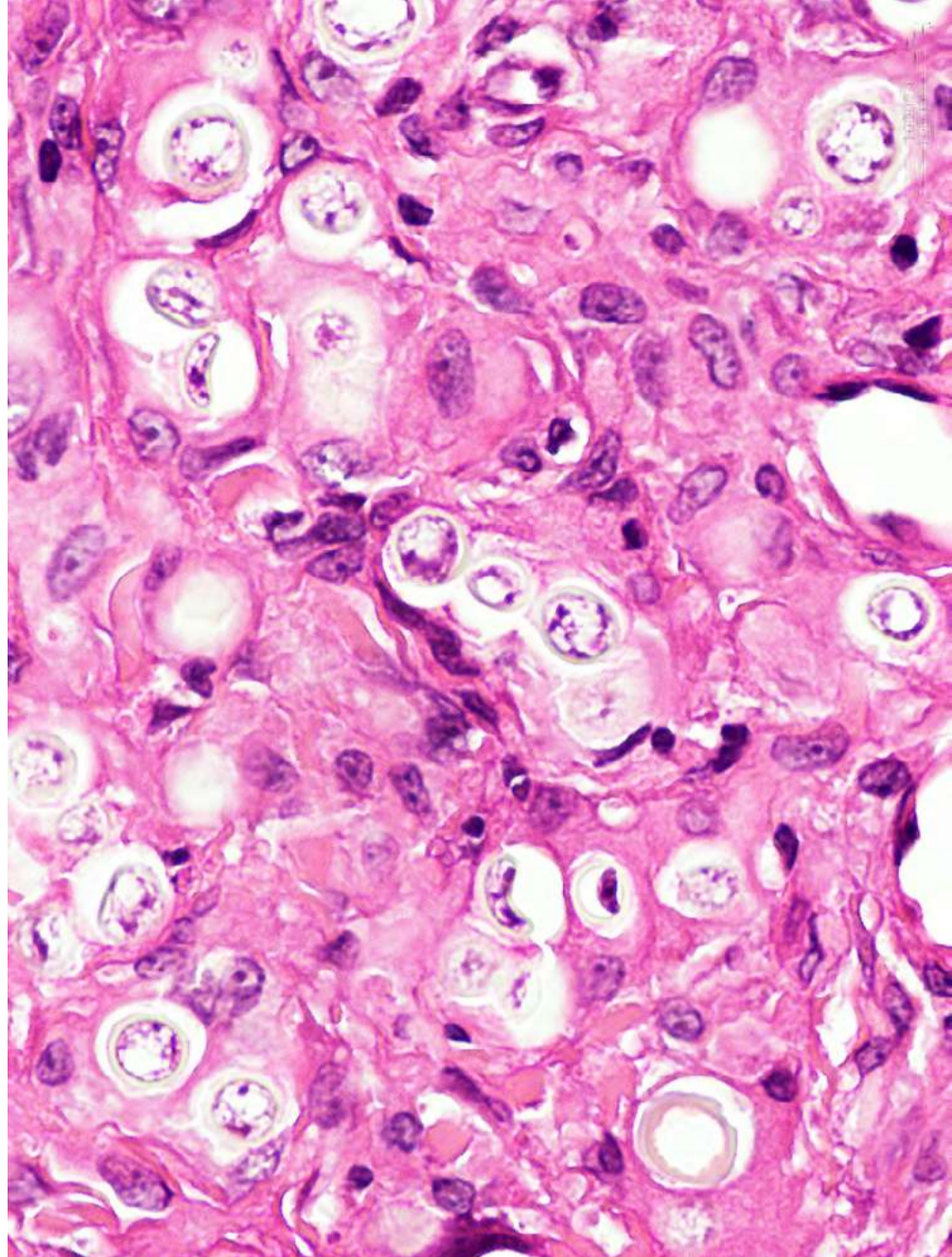
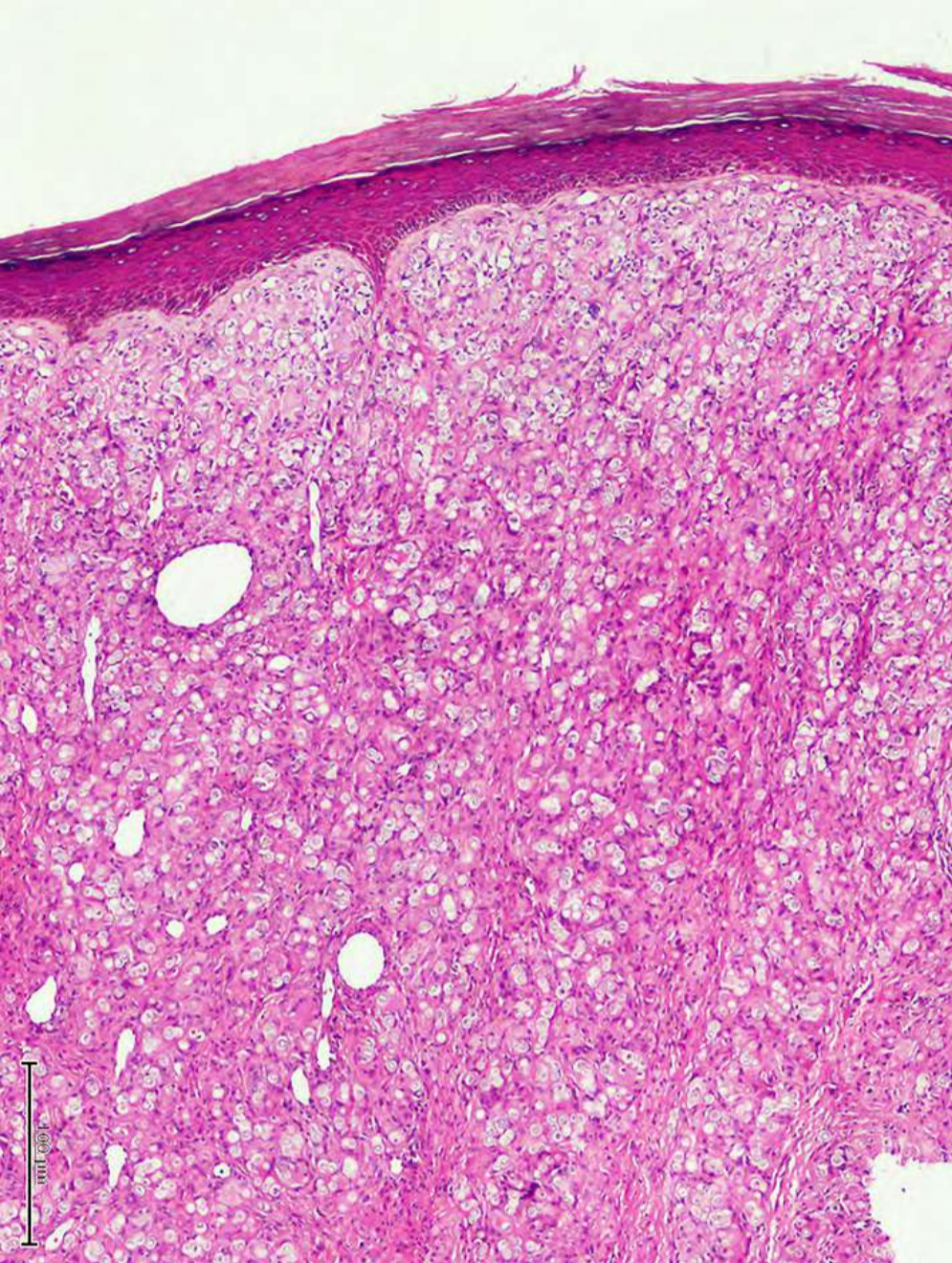
FIGURA 10.49 A
Nódulo de la pierna con pequeñas pápulas satélite.



FIGURA 10.49 B
Nódulo de superficie lisa, bien delimitado, en el brazo de un soldado.



FIGURAS 10.49 C, D Y E
Lesiones ulceradas y queloideas que se interpretaron clínicamente como leishmaniasis cutánea (figura C, cortesía de Luis Carlos Orozco, Bucaramanga; figura E, cortesía de César Arroyo, Pasto; reproducidas con autorización de la revista Biomédica).



FIGURAS 10.50 A, B, C Y D

La biopsia es característica. La epidermis es de grosor normal y en la dermis se observa una inflamación difusa de macrófagos y células gigantes, todos los cuales contienen hongos redondeados, uniformes, de 10 μm de diámetro, de pared gruesa, que forman cadenas unidas por pequeños puentes, como se ve mejor con las coloraciones de *Periodic acid-Schiff* (PAS) y Grocott. Hematoxilina y eosina, figura A, 6,3X, y figura B, 40X. Figura C, PAS, 40X. Figura D, Grocott, 40X.



Histoplasmosis

Esta micosis ha aumentado su frecuencia por asociarse con el sida. Constituye un diagnóstico diferencial clínico y, sobre todo, histopatológico, de varias formas de leishmaniasis: cutánea, cutánea difusa, cutánea difusa asociada con el sida, mucosa y visceral. Esta dificultad diagnóstica se debe más a la similitud histológica de las entidades mencionadas, aunque también hay similitudes clínicas (FIGURAS 10.51 A 10.59).

La histoplasmosis cutánea asociada con el sida es diseminada y se presenta como máculas, pápulas umbilicadas, nódulos y úlceras hemorrágicas, numerosas, algunas de las cuales sugieren vasculitis (FIGURA 10.51). En general, no se confunden con leishmaniasis cutánea usual, pero son un diagnóstico diferencial importante de leishmaniasis asociada con el sida.

FIGURAS 10.51 A 10.53

Histoplasmosis diseminada asociada con sida



FIGURA 10.51 A
Pápulas eritematosas de centro deprimido y costroso



FIGURA 10.51 B
Cicatrices hipopigmentadas y úlcera que semeja leishmaniasis



FIGURA 10.51 C
Pápulas y placas de la cara y el párpado superior (figura C, cortesía de Adriana Motta, Bogotá)



FIGURA 10.52 A
Pápulas en la cara,
los labios y la lengua



FIGURA 10.52 B
Úlcera lingual como
única manifestación
inicial de esta
asociación



FIGURA 10.52 C
Pápulas numerosas del paladar y la úvula
(cortesía de Adriana Motta, Bogotá)



FIGURA 10.53 A
Úlcera cubierta por costra hemática que
compromete el reborde nasal y la porción inferior
de la mucosa nasal. Pápulas eritematosas de
las cejas y la frente. El diagnóstico inicial clínico
fue de leishmaniasis mucocutánea (reproducida
con permiso de Biomédica).



FIGURA 10.53 B
Perforación nasal como manifestación inicial
de histoplasmosis asociada con sida (cortesía
de Ángel Jaimes, Bogotá)

En pacientes con sida o con otras causas de inmunosupresión, la histoplasmosis puede presentarse con úlceras linguales, orales y nasales, con perforación del tabique nasal (FIGURAS 10.52 Y 10.53). Hemos observado la perforación nasal como única manifestación de histoplasmosis diseminada, indicadora de sida (FIGURA 10.53 B). Estas lesiones pueden extenderse rápidamente, pero también pueden permanecer durante meses como lesiones nasales u orales localizadas (FIGURAS 10.52 Y 10.53).

El diagnóstico diferencial obligado, clínico e histológico de la leishmaniasis visceral es la histoplasmosis diseminada, porque esta afecta también el sistema de macrófagos o retículo-endotelial. Produce hepatoesplenomegalia, adenopatías, compromiso de la médula ósea e infiltración pulmonar. También se presenta en los niños, por lo cual la diferenciación con la leishmaniasis visceral es aún más pertinente.

En los exámenes de laboratorio se encuentra leucopenia, plaquetopenia y anemia, como en la leishmaniasis visceral.



En todas estas formas clínicas de histoplasmosis, el hongo es muy abundante en el examen histológico. Su localización intracelular, fagocitado por los macrófagos, y su tamaño de 2 a 3 μm , hacen que se confunda con los amastigotes (FIGURAS 10.54 A 10.57).

Histoplasma capsulatum se tiñe fuertemente con las coloraciones de PAS y plata-metenamina (Grocott), presenta gemación y la pared celular forma un halo alrededor del hongo (FIGURAS 10.54 A 10.57). Esta pared celular se confundió con una cápsula y le dio el nombre al hongo (FIGURA 10.58). Las coloraciones de PAS y Grocott son negativas en las leishmaniasis, pero cuando los amastigotes son muy abundantes, como en la forma difusa, pueden precipitarse sobre los amastigotes e inducir al error diagnóstico.

En pacientes con sida e histoplasmosis diseminada hemos observado abundantes hongos en los filetes nerviosos cutáneos. Similar observación se ha documentado en pacientes asiáticos y también ocurre en la leishmaniasis cutánea.

FIGURAS 10.54
Biopsia de piel de un paciente con histoplasmosis diseminada asociada con sida

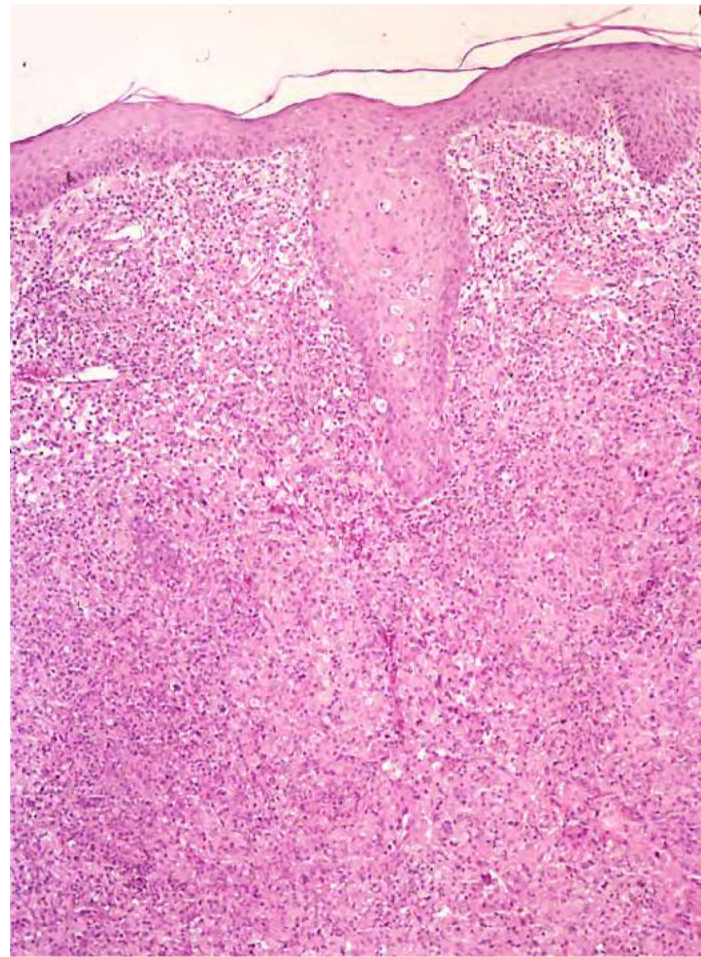


FIGURA 10.54 A
La imagen panorámica muestra inflamación dérmica difusa rica en células vacuoladas, algunas de las cuales se eliminan por un infundíbulo piloso (centro). Hematoxilina y eosina, 6,3X.

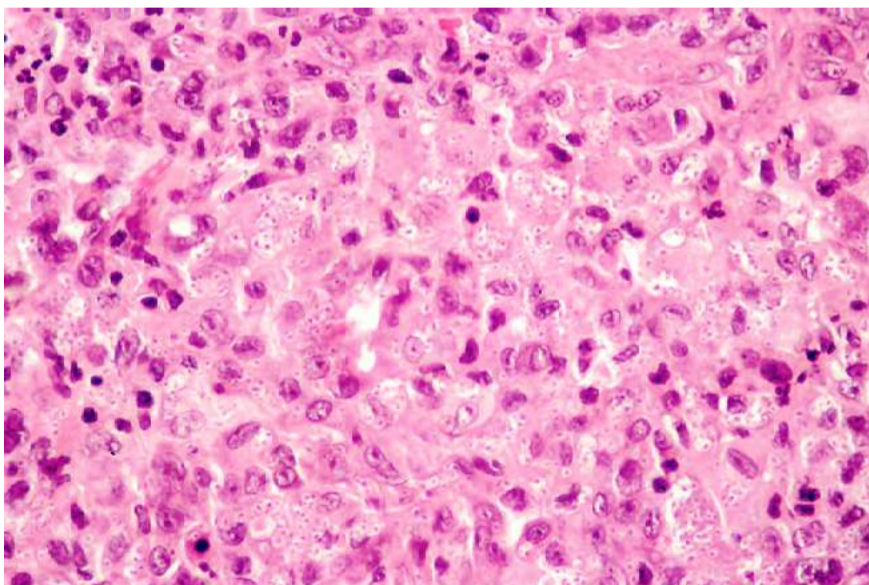


FIGURA 10.54 B
A mayor aumento, se observan numerosos microorganismos diminutos fagocitados por macrófagos vacuolados. Hay pocos linfocitos y plasmocitos. Hematoxilina y eosina, 40X.

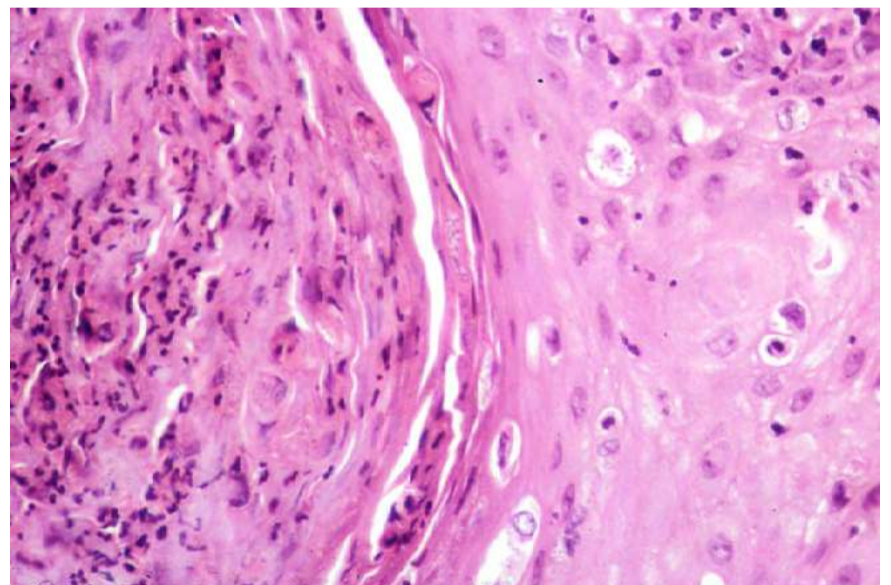


FIGURA 10.54 C
Se observa epidermis cubierta por una gruesa escamocostra paraqueratósica. Se reconocen células con hongos en su interior. Hematoxilina y eosina, 40X.

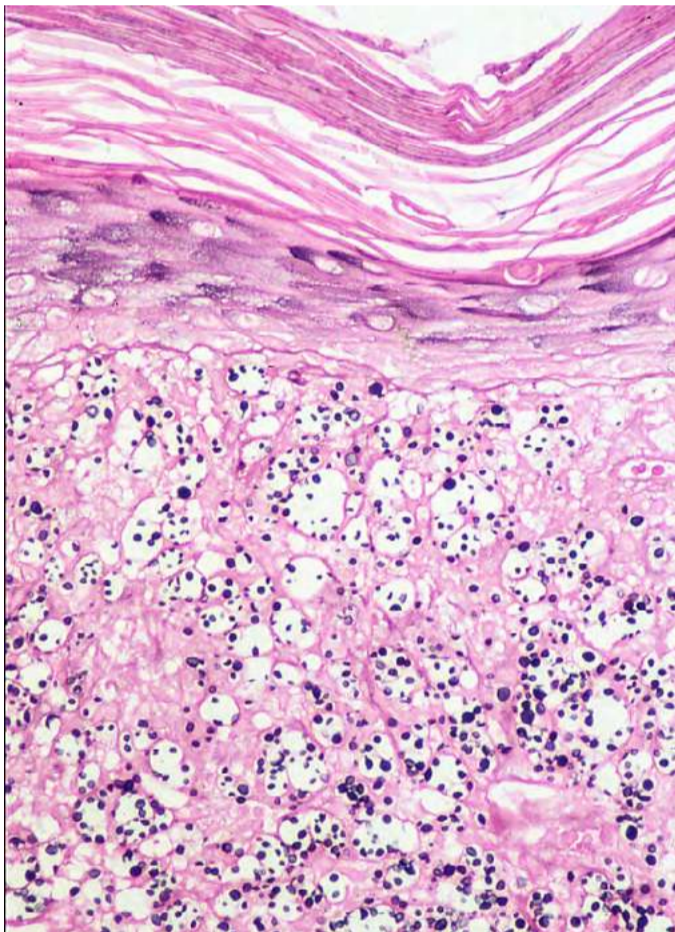


FIGURA 10.54 D
Esta imagen de la escamocostra de la figura C, teñida con Grocott, muestra el gran número de hongos en eliminación transepidermica; por lo tanto, el frotis directo los revelará fácilmente en pocos minutos. Grocott, 10X.

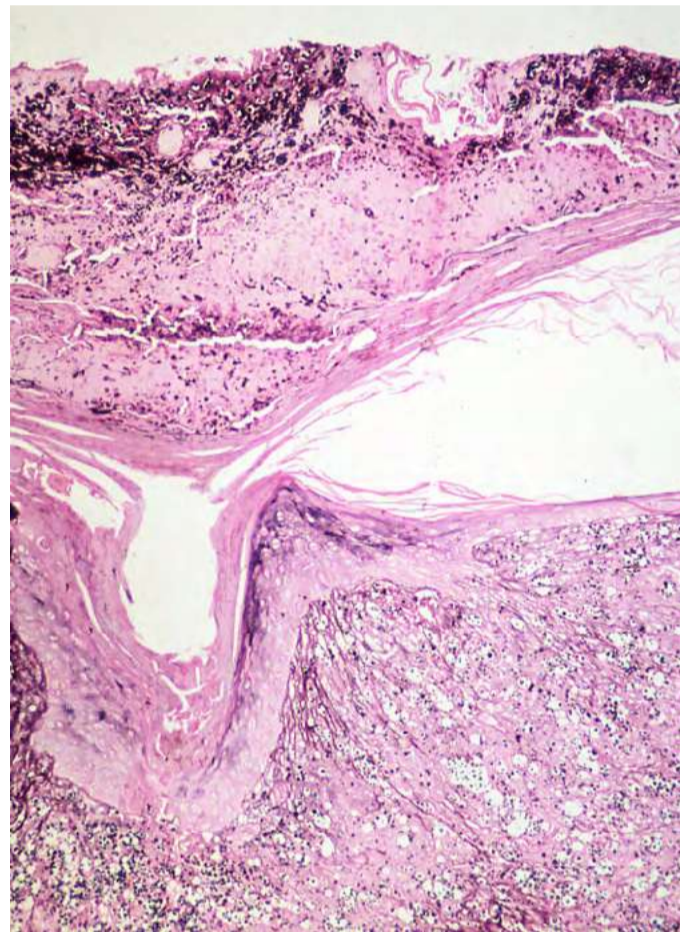


FIGURA 10.54 E
La coloración de Grocott revela enorme número de levaduras de color negro fagocitadas por los macrófagos dérmicos. Grocott, 32X.

FIGURAS 10.55

Histoplasmosis diseminada asociada con sida. Biopsia de la mucosa nasal del paciente de la figura 10.53 B.

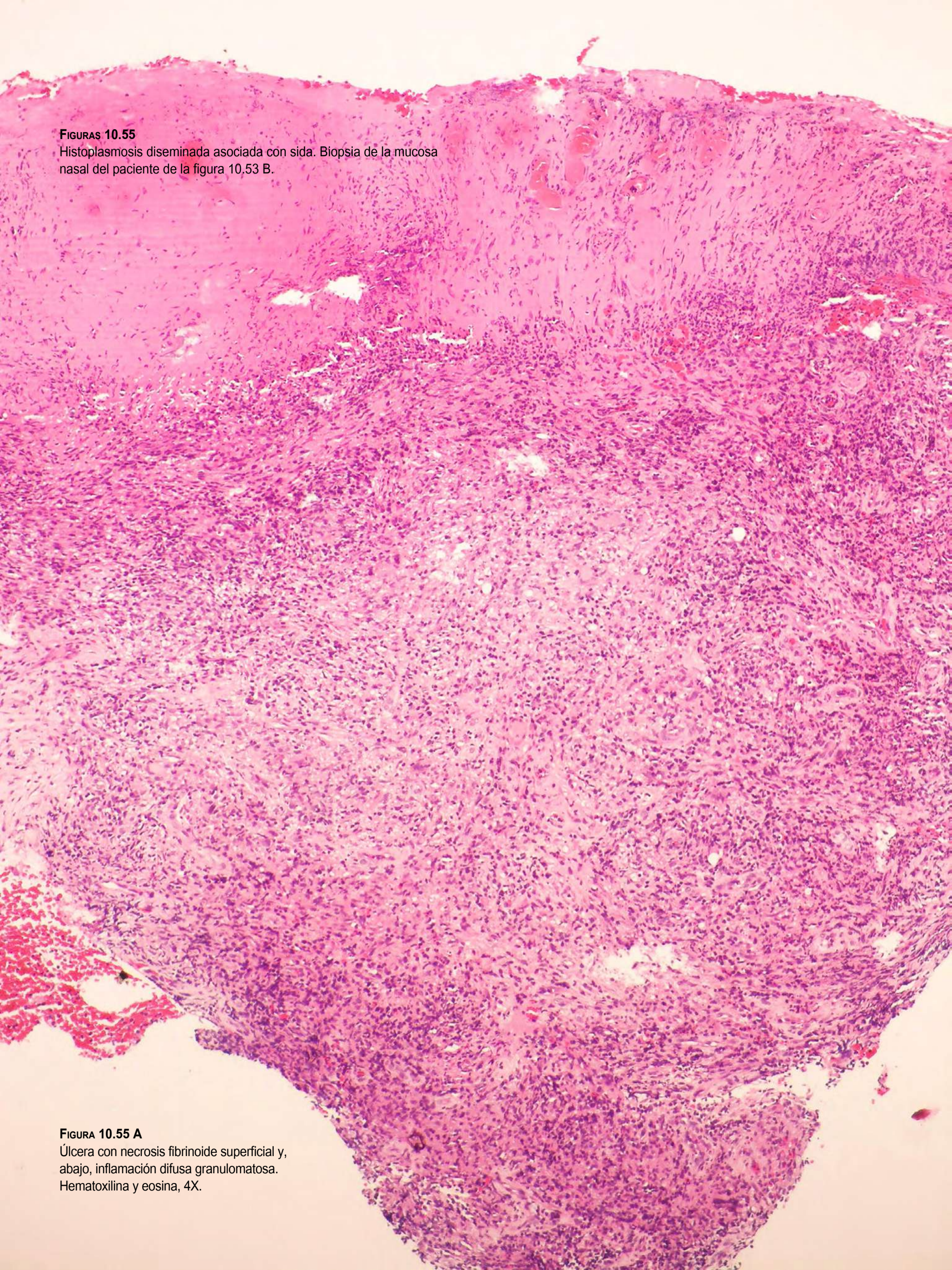


FIGURA 10.55 A

Úlcera con necrosis fibrinoide superficial y, abajo, inflamación difusa granulomatosa. Hematoxilina y eosina, 4X.

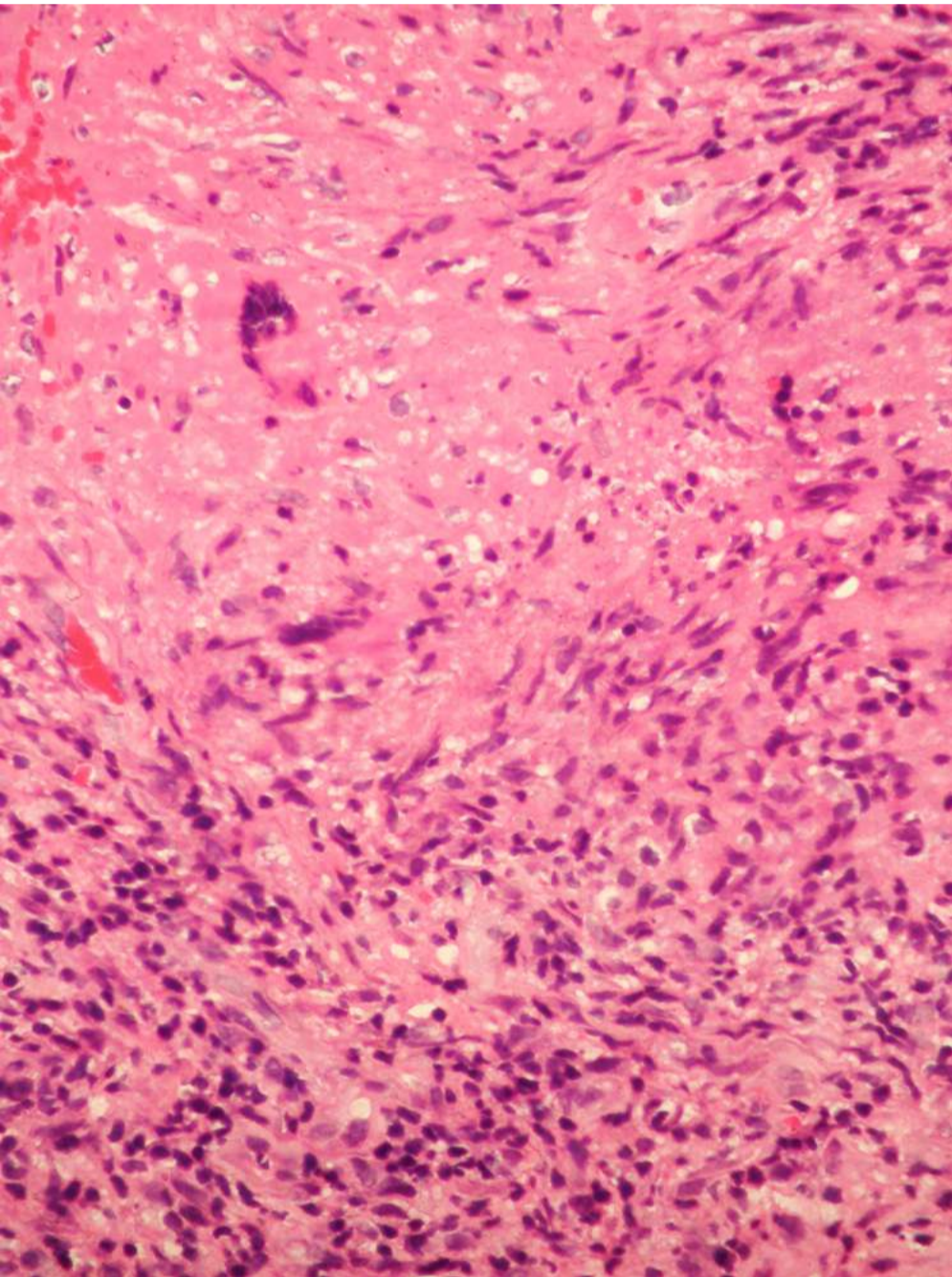


FIGURA 10.55 B

Necrosis fibrinoide superficial, ocasional célula gigante e inflamación difusa profunda. Hematoxilina y eosina, 40X.

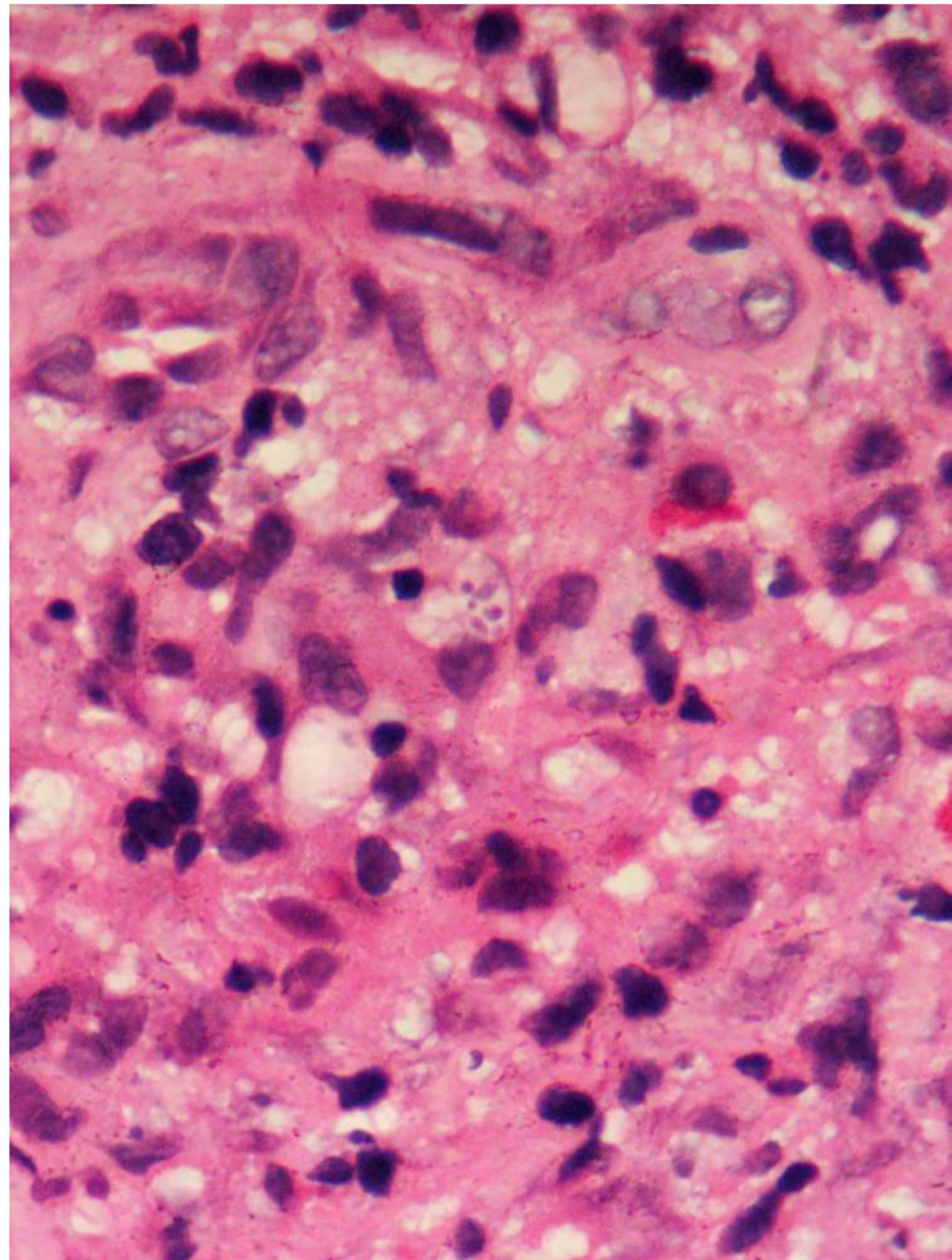
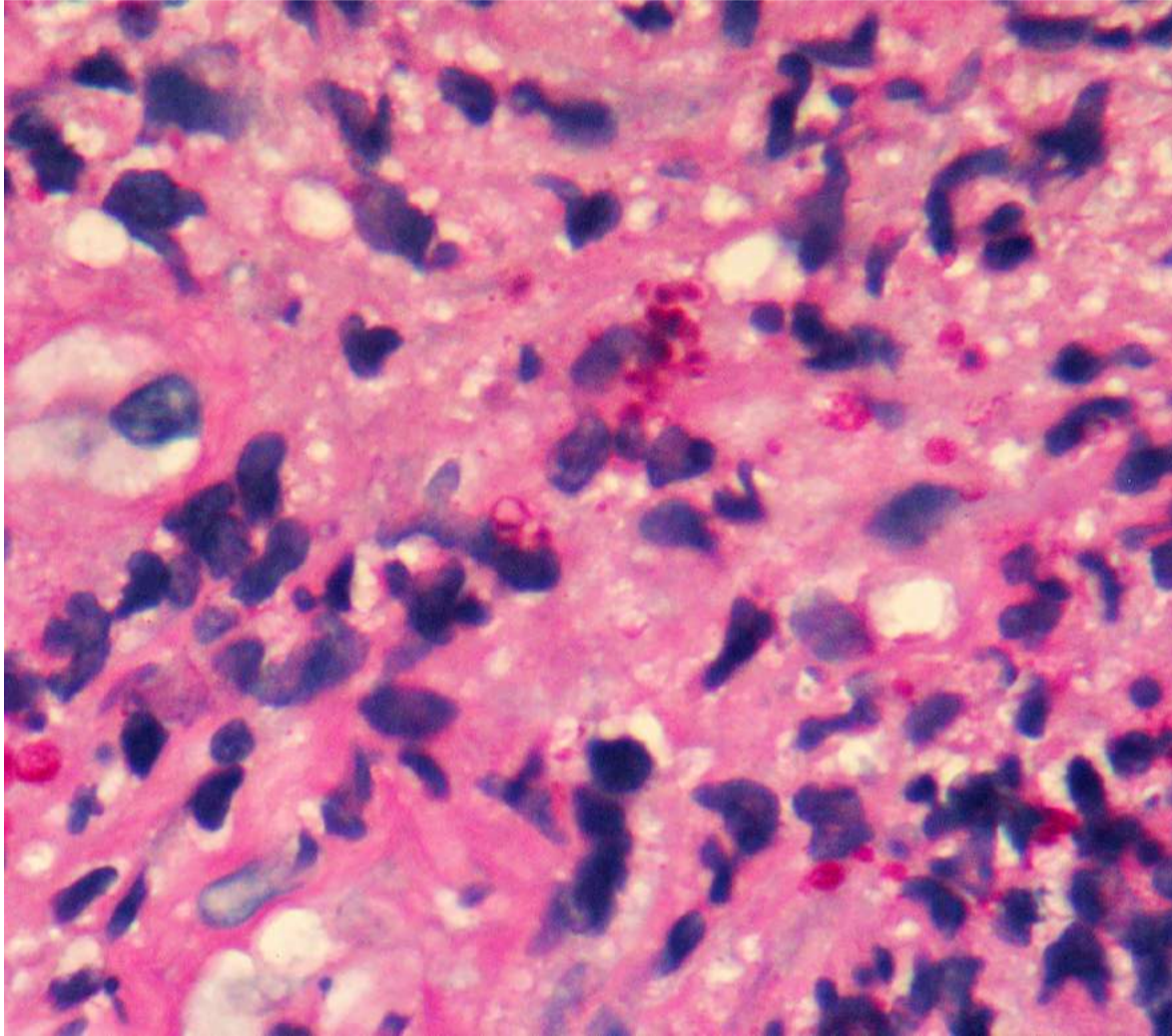


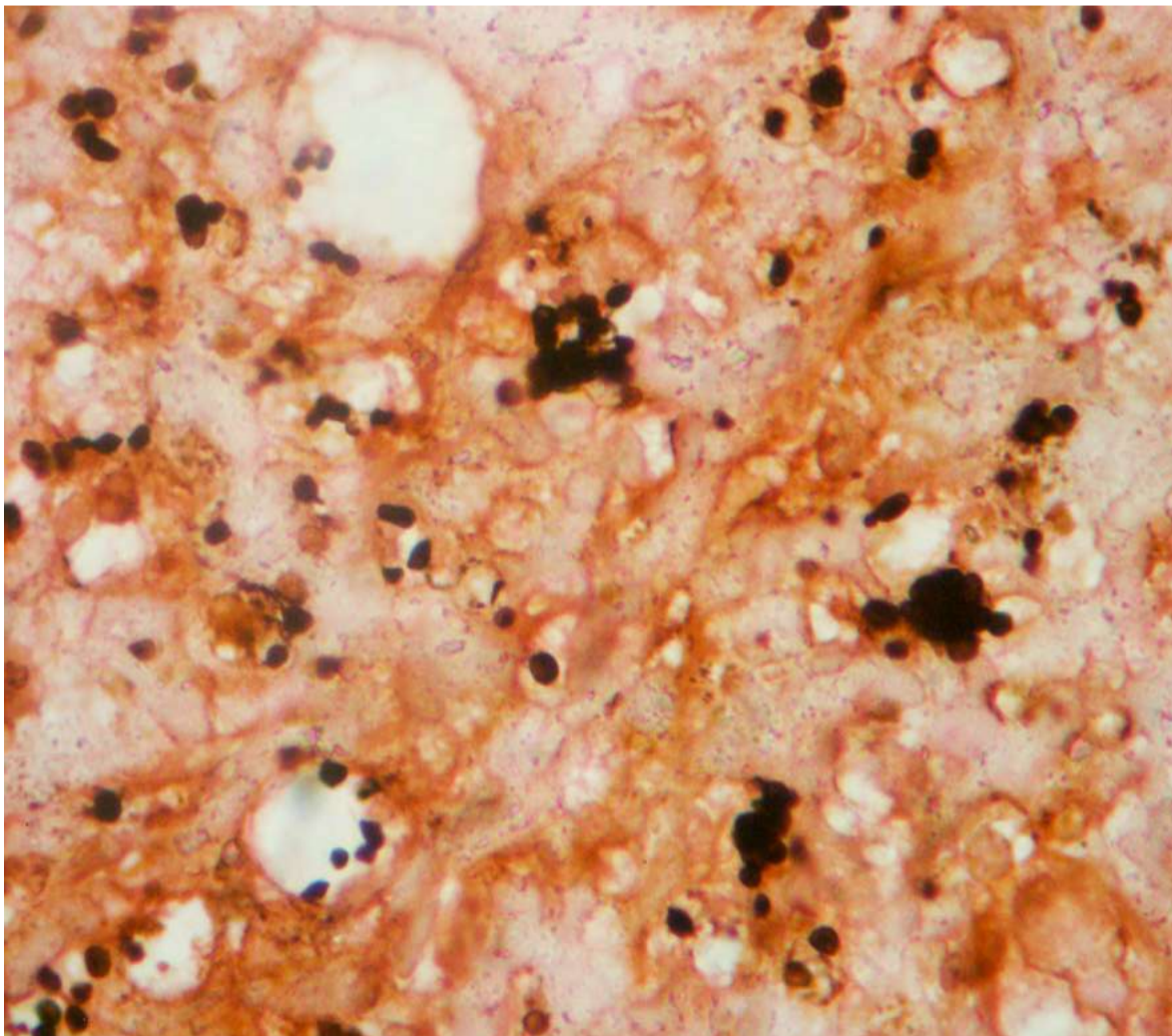
FIGURA 10.55 C

Se demuestran pocos diminutos organismos fagocitados. Hematoxilina y eosina, 100X.

CAPÍTULO 10
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL



FIGURAS 10.55 D Y E
Las coloraciones de PAS (D, 100X) y
Grocott (E, 100X), demuestran mayor
número de hongos que se identifican como
Histoplasma capsulatum.





FIGURAS 10.56
Histoplasmosis diseminada asociada con sida.
Médula ósea.

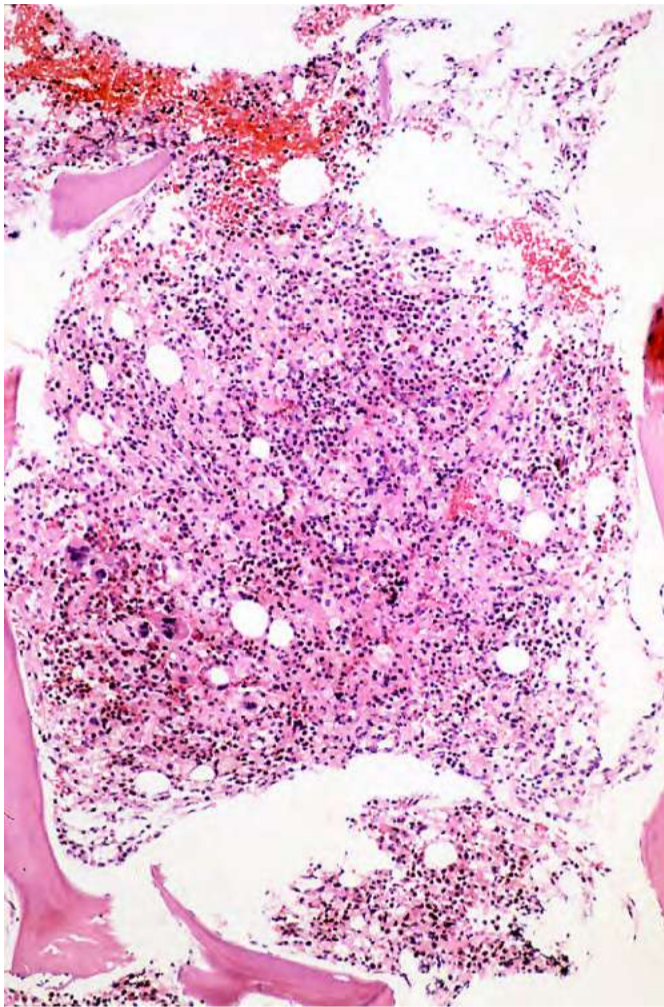


FIGURA 10.56 A
Granuloma central mezclado con células
hematopoyéticas. Hematoxilina y eosina, 12,5X.

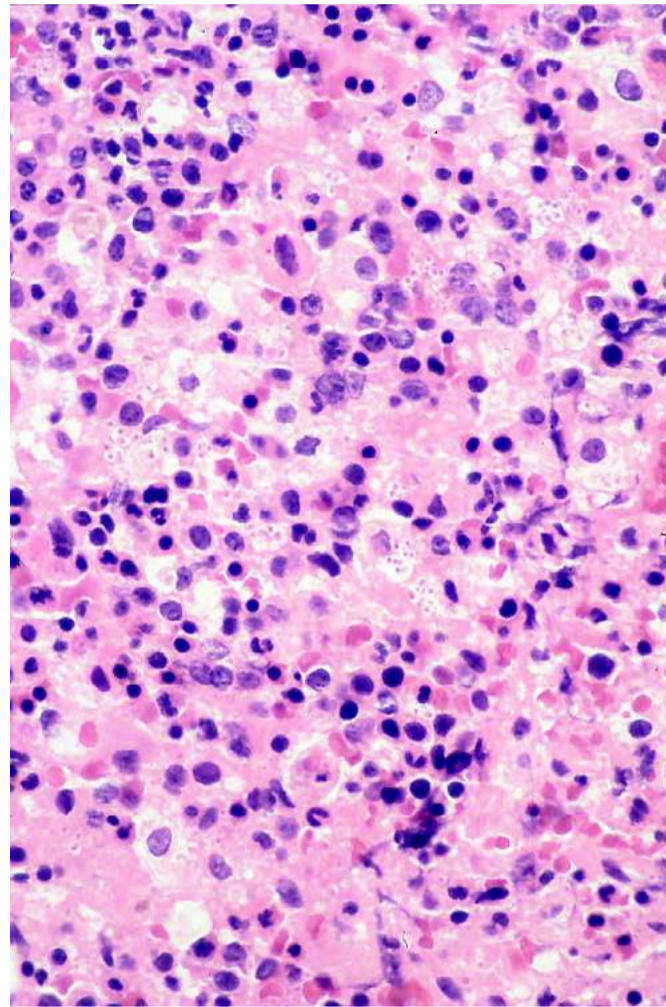


FIGURA 10.56 B
A mayor aumento se ven microorganismos diminutos
fagocitados por macrófagos. Hematoxilina y eosina, 50X.

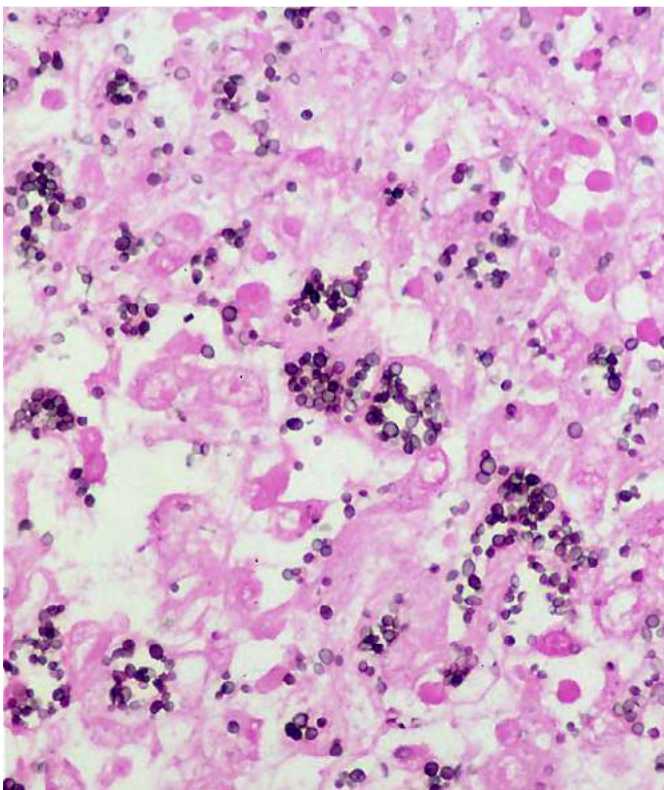


FIGURA 10.56 C
La coloración de Grocott (64X) los tiñe de marrón y los
identifica como un hongo. Compárese con las figuras
8.20 de leishmaniasis visceral.



FIGURAS 10.57

Histoplasmosis diseminada asociada con sida. Hígado.

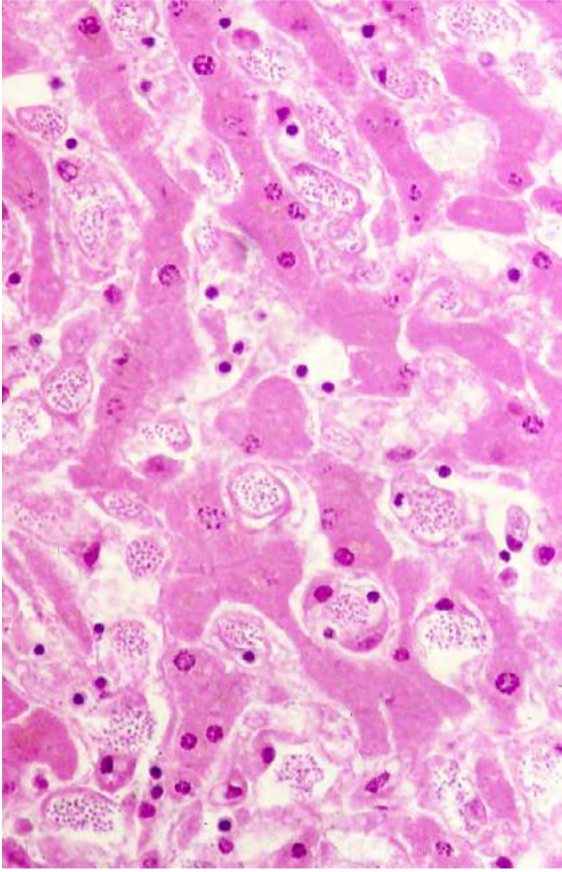


FIGURA 10.57 A

Las trabéculas de hepatocitos, delgadas y eosinófilas, están entre sinusoides que contienen enormes células de Kupffer, llenas de organismos diminutos. Hematoxilina y eosina, 40X.

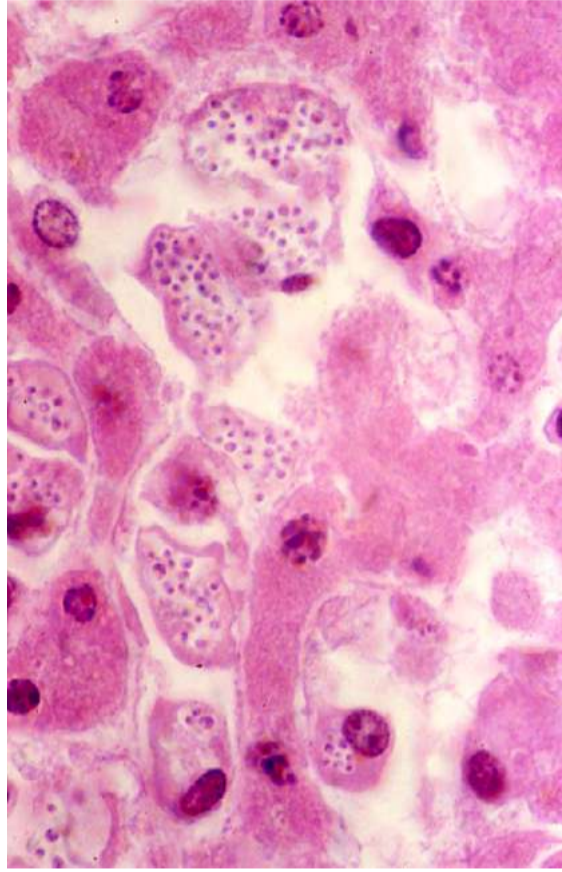


FIGURA 10.57 B

A mayor aumento se ven los sinusoides con células de Kupffer enormes llenas de hongos. Hematoxilina y eosina, 100X.

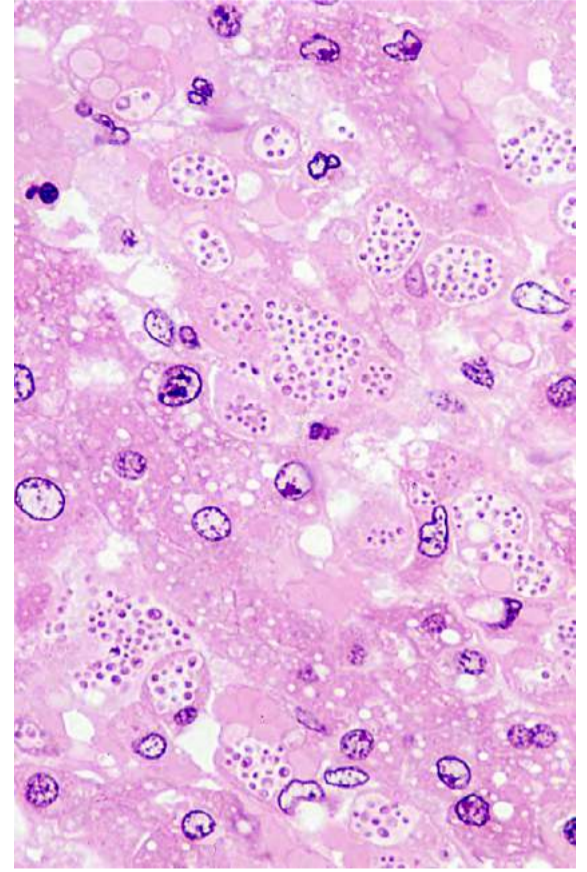


FIGURA 10.57 C

Hepatocitos con cambio vacuolar por infiltración grasa y sinusoides con voluminosas células de Kupffer repletas de *Histoplasma capsulatum*. Hematoxilina y eosina, 50X.

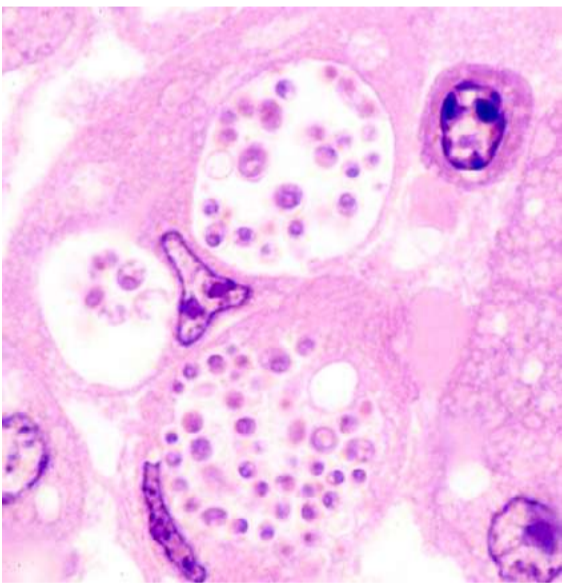
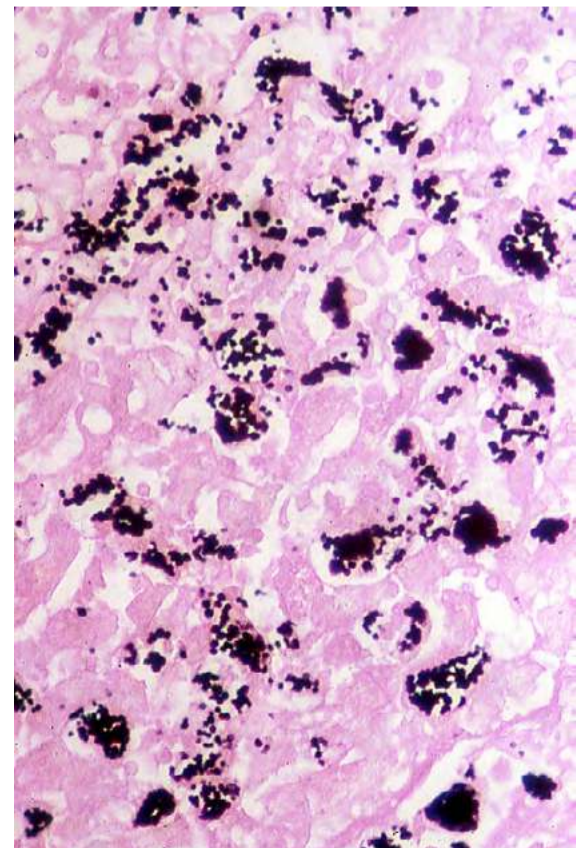
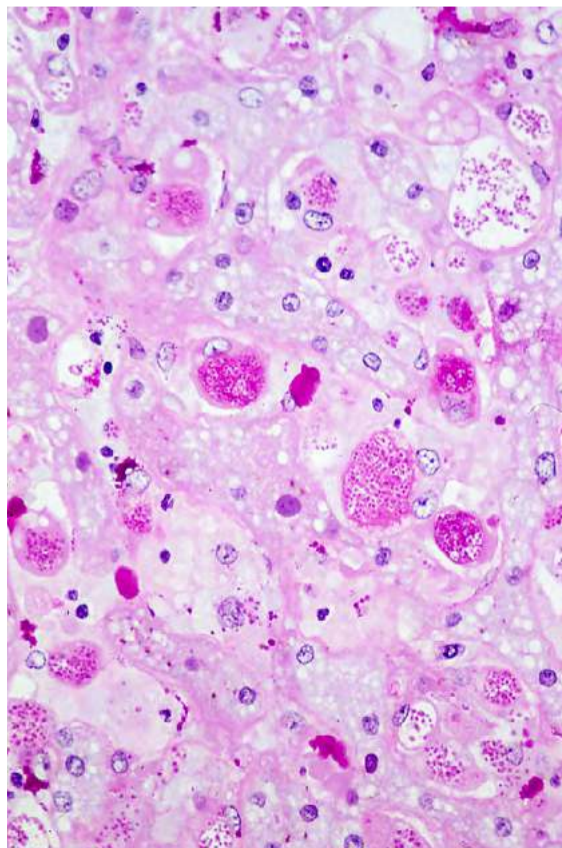


FIGURA 10.57 D

Células de Kupffer con *Histoplasma capsulatum*. En algunas levaduras se ve su pared gruesa y en ninguna se aprecia una estructura que semeje el cinetoplasto de la leishmania. Hematoxilina y eosina, 200X.



FIGURAS 10.57 E y F

Las coloraciones de PAS (E, 40X) y de Grocott (F, 50X) tiñen el germen y demuestran que tiene la morfología de *Histoplasma capsulatum*.

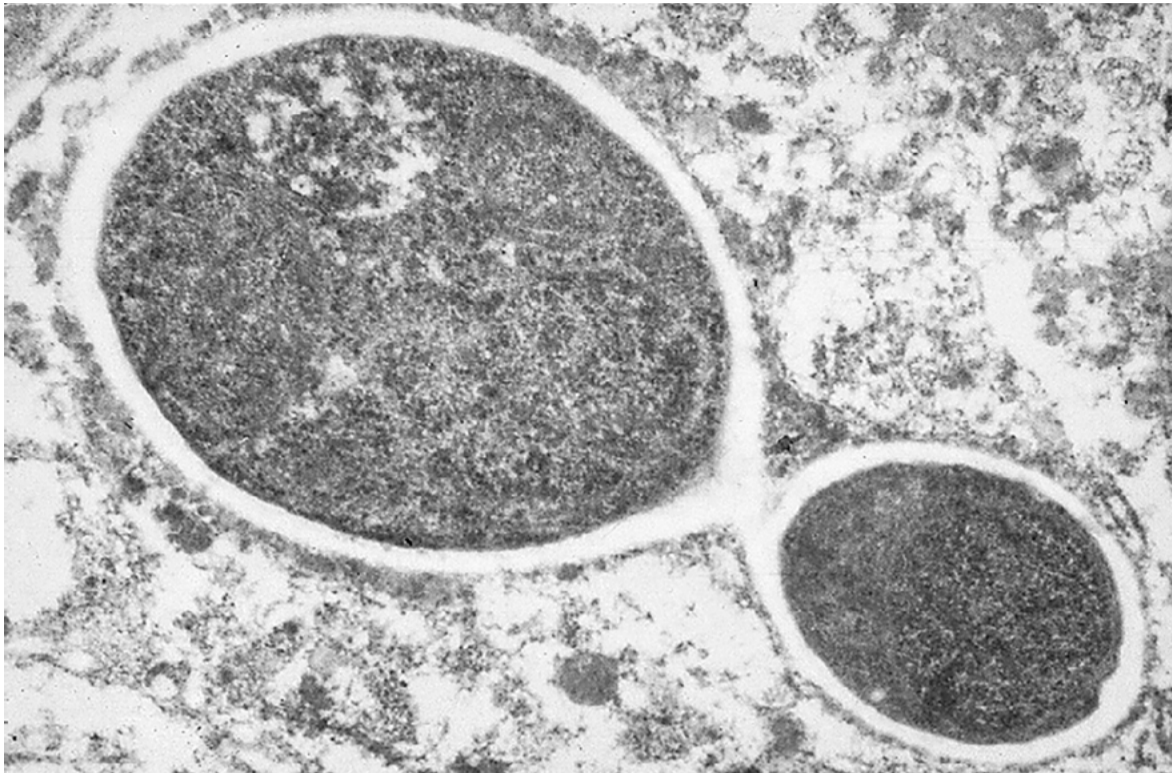


FIGURA 10.58

Electromicrografía de *Histoplasma capsulatum* en gemación. Núcleo y citoplasma densos, rodeados por una pared celular gruesa, transparente, clara.

Si se sospecha histoplasmosis, el frotis directo teñido con Giemsa o con PAS demuestra el hongo en pocos minutos (FIGURA 10.59). Siempre es necesario recurrir a varios métodos que demuestren el hongo, como el cultivo y los títulos de anticuerpos. La inmunohistoquímica es muy útil pero no es de disposición general.

Cuandoquiera que una biopsia nasal u oral demuestre abundantes microorganismos fagocitados, de 1 a 3 μm , que semejen amastigotes, debe pensarse que más probablemente corresponden a *H. capsulatum*. Los amastigotes no abundan en las mucosas, excepto si hay enfermedad terminal o inmunosupresión.

El uso de coloraciones especiales, la precisión en la morfología y en la histoquímica de los gérmenes causales (FIGURAS 10.54 A 10.56), los títulos de anticuerpos contra cada uno de ellos, los cultivos, y si hay o no hay inmunosupresión, son criterios esenciales para establecer esta diferenciación, que es vital para el paciente.

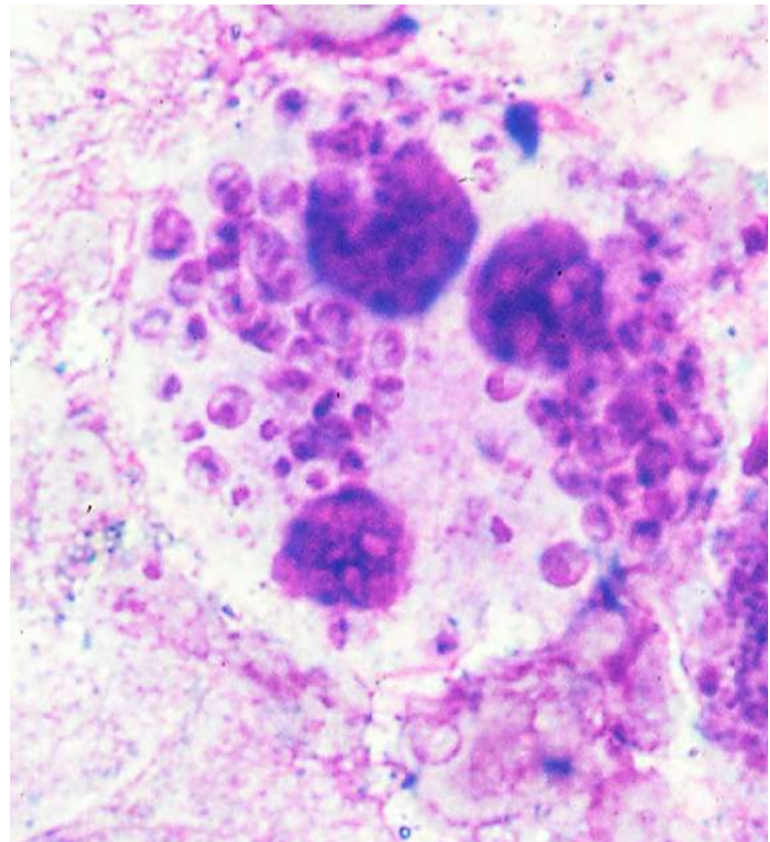


FIGURA 10.59

Histoplasmosis diseminada asociada con sida. Frotis directo. Se ven abundantes levaduras, en conglomerados. No hay estructuras que sugieran un cinetoplasto. Compárense las imágenes de las figuras 10.57 a 10.59, con las figuras 8.20 a 8.21.



FIGURAS 10.60
Carcinomas ulcerados que simulan leishmaniasis.



FIGURAS 10.60 A Y B
Carcinomas escamocelulares
(figura B, cortesía de Claudia Carvajal, Bogotá)

FIGURA 10.60 C
Placa eritematosa, costrosa, infiltrada, con sospecha clínica de leishmaniasis cutánea. La biopsia demostró enfermedad de Bowen.

Tumores malignos

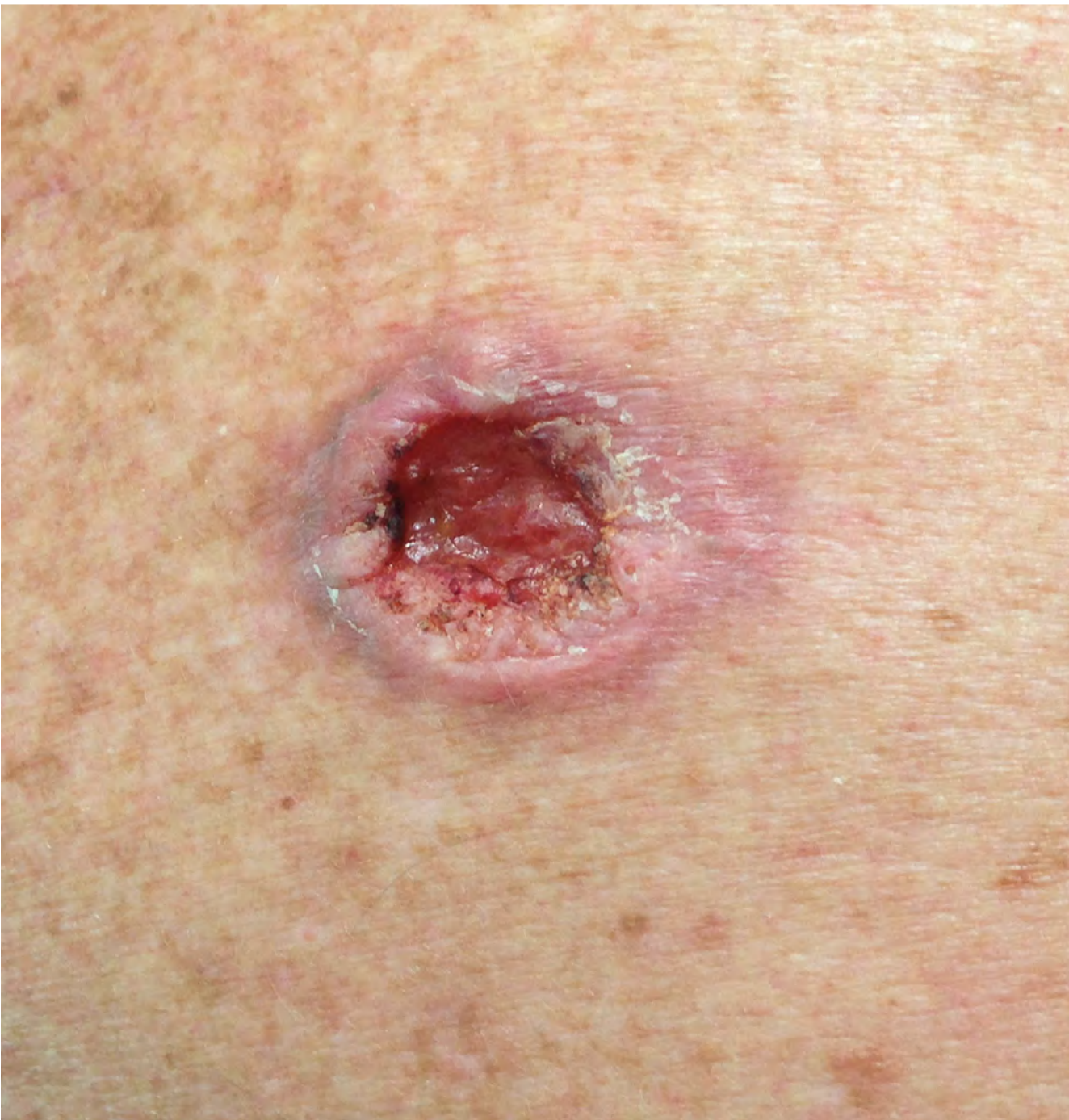
Algunas leishmaniasis pueden confundirse con tumores y algunos tumores, sobre todo si están ulcerados, pueden confundirse con leishmaniasis. Es excepcional que una úlcera leishmaniásica sea origen de un carcinoma escamocelular o basocelular. La hiperplasia epidérmica del borde de la úlcera puede ser difícil de diferenciar de un carcinoma escamocelular.

La leishmaniasis puede expresarse o ser más extensa y diseminada en pacientes que tengan una neoplasia, principalmente hematolinfoide.

Cualquier tumor cutáneo ulcerado puede semejar una leishmaniasis. Usualmente se trata de carcinomas basocelulares o escamocelulares, pero también pueden ser linfomas (FIGURA 10.60).

Es bueno recordar que una úlcera que no cicatriza es un criterio general para sospechar que la lesión corresponde a un tumor maligno, con mayor razón si es de evolución crónica. La biopsia permite el diagnóstico preciso.





FIGURAS 10.60 D, E, F Y G
Carcinomas basocelulares. La
lesión G es escapular.



FIGURA 10.60 H
Porocarcinoma. Paciente encontrado en una campaña de búsqueda activa de leishmaniasis.



FIGURA 10.60 I
Extensa úlcera de la pierna y la rodilla con diagnósticos clínicos de pioderma gangrenoso y leishmaniasis. Esta se sugirió también en la biopsia, cuya revisión demostró un linfoma cutáneo (cortesía de Constanza Tejada, Bogotá).



FIGURA 10.60 J
Tumor de superficie lisa en paciente de área endémica de leishmaniasis, remitido para estudio de esta enfermedad. Se demostró un linfoma cutáneo.



Los linfomas angiocéntricos y los carcinomas escamocelulares nasales y del paladar, producen lesiones ulceradas, destructivas, de progresión rápida, con inflamación secundaria, de diferenciación clínica difícil con la leishmaniasis mucosa (FIGURA 10.61).

Cuando existe perforación del paladar (FIGURA 10.61 E), es más probable que la lesión corresponda a un linfoma angiocéntrico y no a leishmaniasis mucosa, que no produce esta perforación.

Cuando la lesión es tumoral, es común la práctica de biopsias repetidas naso-buco-faríngeas que no son útiles, porque solo muestran extensa necrosis.

Las biopsias amplias y los estudios inmunohistoquímicos ayudan a aclarar el diagnóstico (FIGURA 10.62).



FIGURAS 10.61 A Y B
Carcinomas basocelulares con destrucción nasal extensa

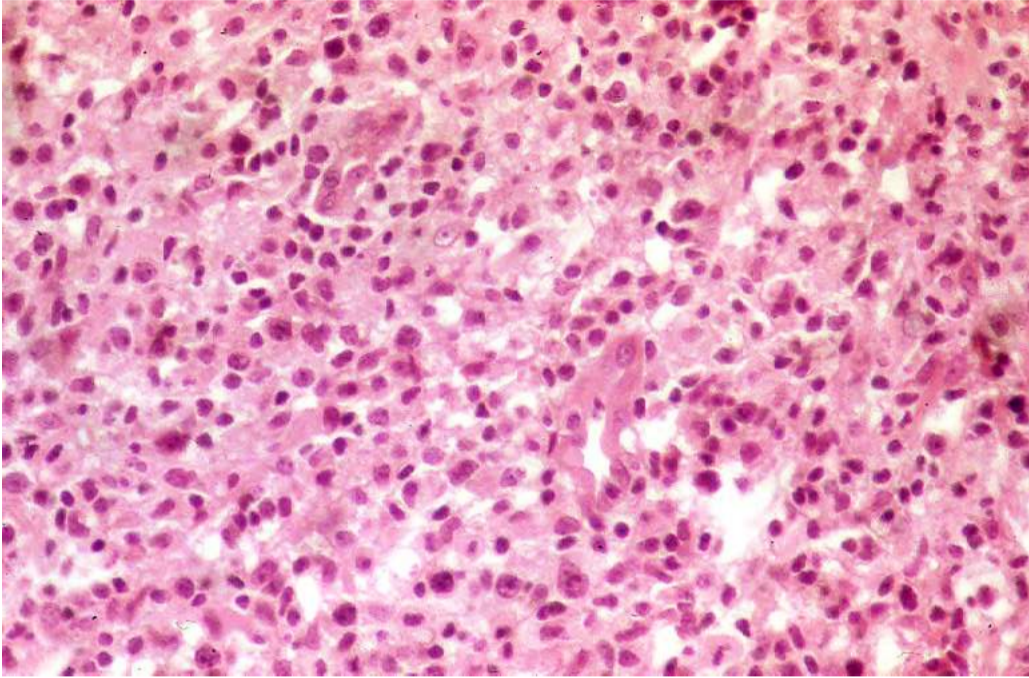


FIGURAA 10.61 C
Linfomas de la línea media. Úlcera y edema de la coana.



FIGURAS 10.61 D Y E
Linfomas de la línea media. Tumores linfoides avanzados, ulcerados, costrosos o hemorrágicos. La perforación del paladar no es propia de la leishmaniasis mucosa. Esta lesión sugiere en primer término un linfoma angiocéntrico (figura D, cortesía de Esperanza Meléndez, Barranquilla).





FIGURAS 10.62

Linfoma angiocéntrico. Biopsia del paciente E de la figura anterior.

FIGURA 10.62 A

Infiltración difusa de células linfoides. Hematoxilina y eosina, 40X.

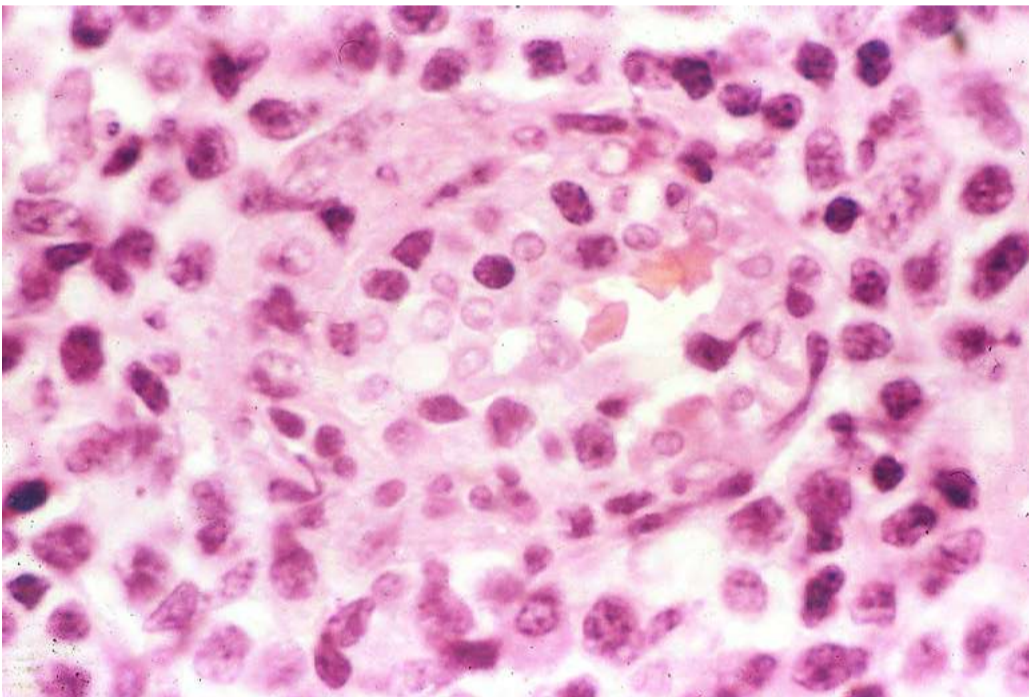


FIGURA 10.62 B

Presencia de atipia y mitosis en la infiltración difusa de células linfoides. Hematoxilina y eosina, 64X.

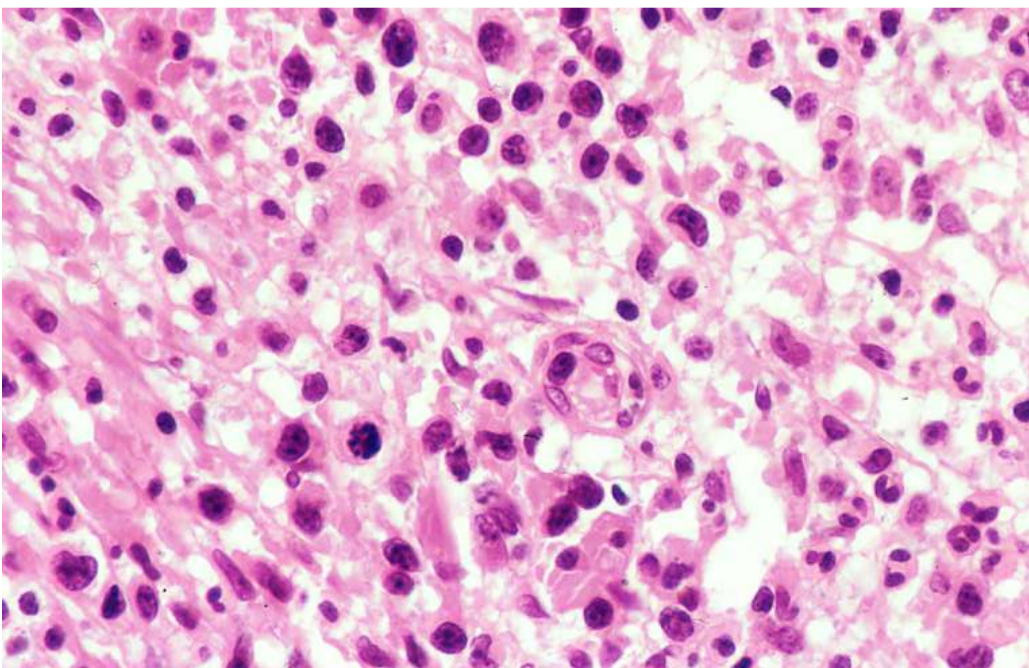


FIGURA 10.62 C

Presencia de atipia y mitosis en la infiltración difusa de células linfoides. Hematoxilina y eosina, 64X.



LEISHMANIASIS MUCOSA

Además de las lesiones ya mencionadas (micobacterianas, fúngicas y tumorales), otros diagnósticos diferenciales que hemos enfrentado son los que se mencionan a continuación.

Perforación banal del tabique nasal

Este tipo de perforación del tabique es frecuente. Se atribuye al trauma repetido o al uso local de vasoconstrictores.

En la biopsia se observan costras, tejido de granulación, fibrosis e inflamación discreta, lo que permite descartar cualquier entidad granulomatosa o tumoral de la región.

Aspiración crónica de cocaína

La perforación del tabique nasal se presenta en personas que han consumido la droga durante mucho tiempo y, además, se acompaña de congestión nasal.

En la biopsia se encuentra inflamación aguda y crónica sin granulomas, con eosinófilos y vasos de pared gruesa. No permite un diagnóstico concluyente, pero sí descarta otras enfermedades. La comunicación adecuada médico-paciente puede aclarar el diagnóstico.

Granulomatosis de Wegener

Es una entidad inmunológica que cursa con lesiones granulomatosas de las vías respiratorias superiores e inferiores, glomerulonefritis y vasculitis sistémica. Las lesiones nasales pueden ser destructivas, ulceradas y con perforación del tabique.

En la biopsia se encuentra arteritis granulomatosa (FIGURA 10.63). Los anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (*Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies*, ANCA) son positivos.

FIGURAS 10.63

Granulomatosis de Wegener. Biopsia de la mucosa nasal.

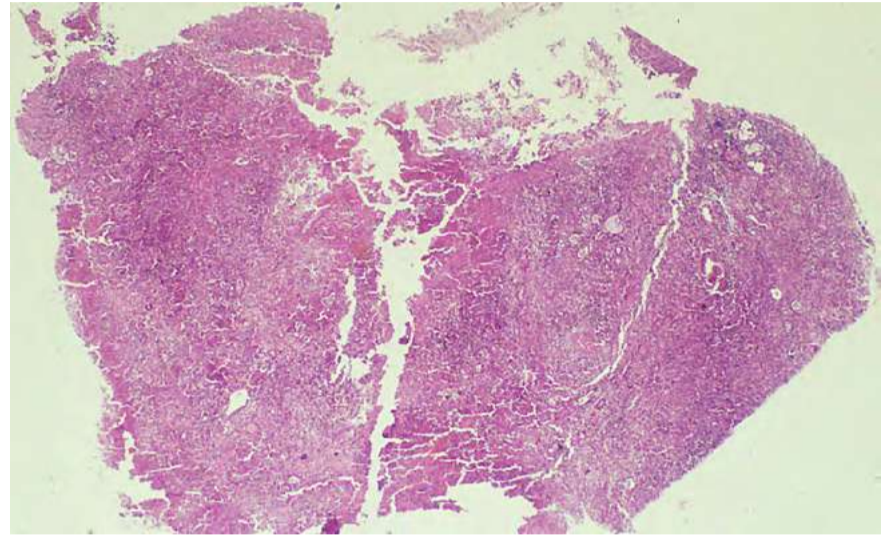


FIGURA 10.63 A

Lesión ulcerada con inflamación difusa del corion o lámina propia de la mucosa. Hematoxilina y eosina, 2,5X.

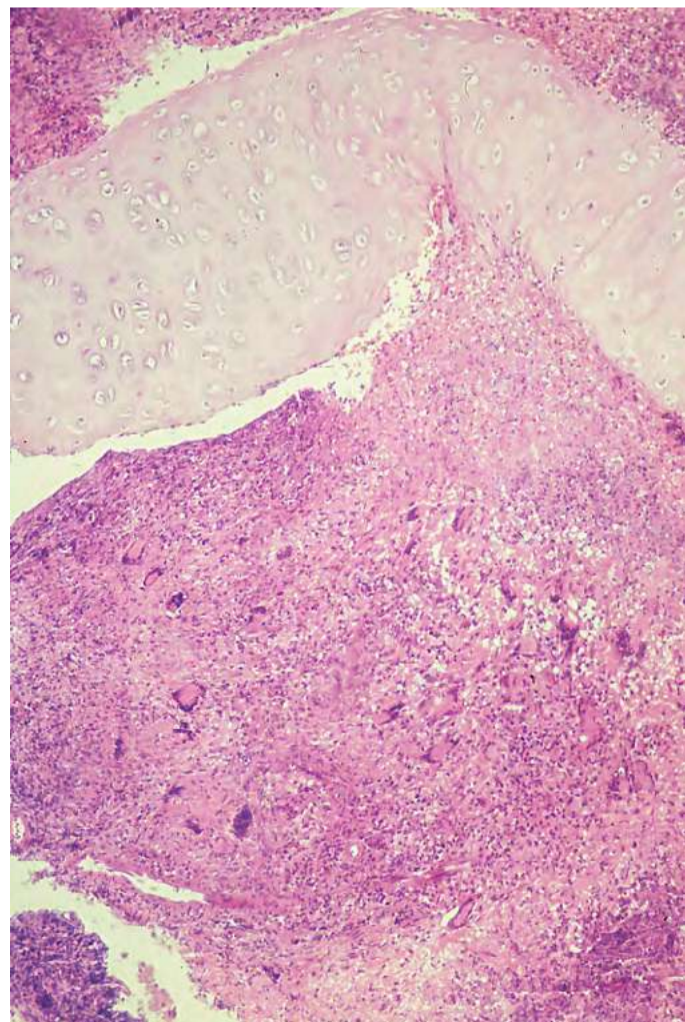


FIGURA 10.63 B

La inflamación comprime el cartílago y es rica en células gigantes, característica ausente en la leishmaniasis mucosa. Hematoxilina y eosina, 6,3X.

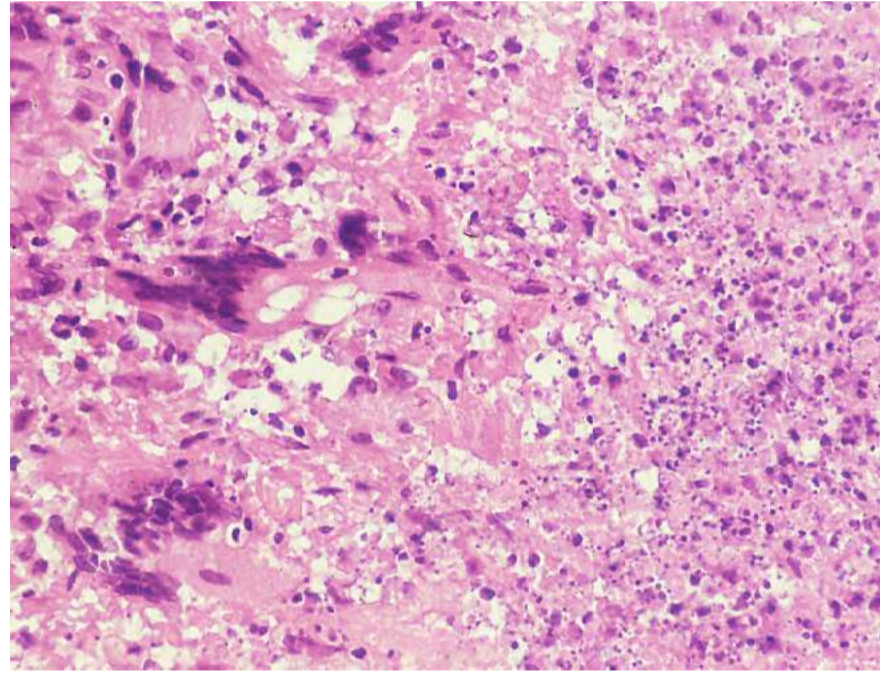
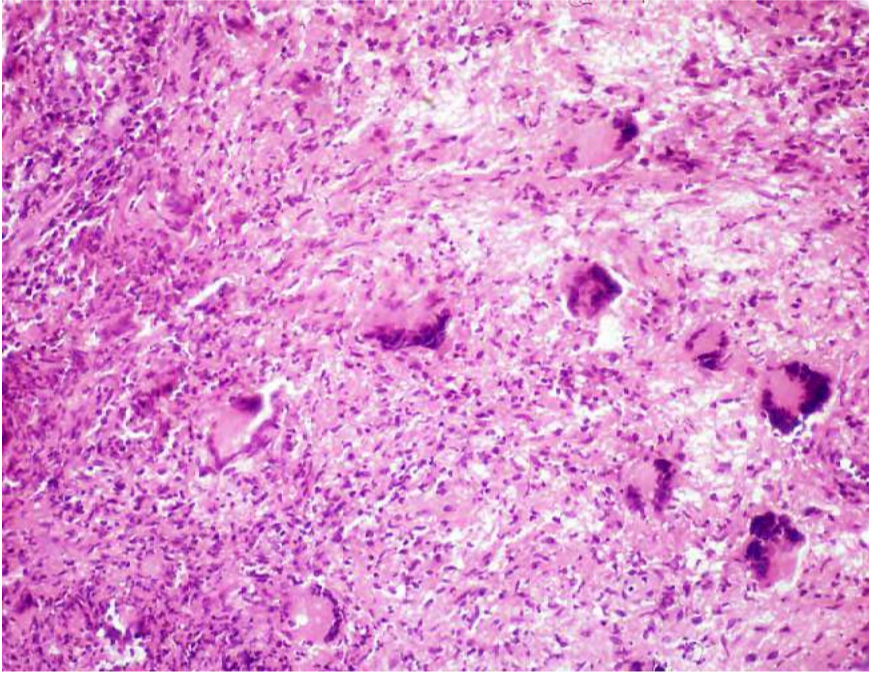


FIGURA 10.63 C
Granuloma rico en células gigantes.
Hematoxilina y eosina, 10X.

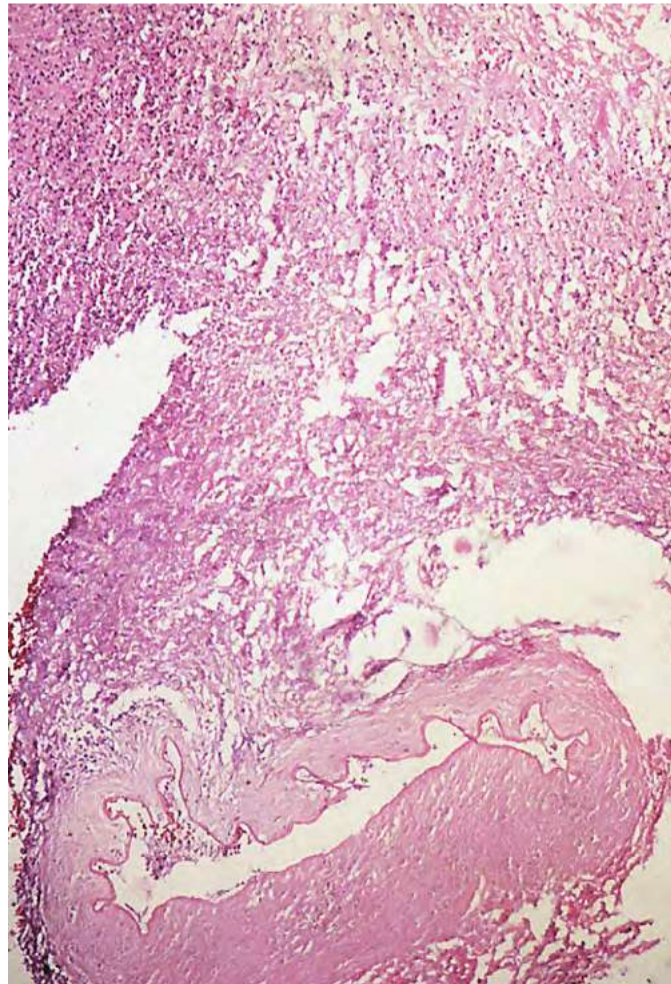


FIGURA 10.63 D
Área de necrosis apoptósica de células
linfoides, con numerosas células gigantes.
Hematoxilina y eosina, 20X.

FIGURA 10.63 E
La arteria (abajo) tiene necrosis fibrinoide
de su pared. Persiste en parte la lámina
elástica interna. Arriba, la necrosis es
extensa. Hematoxilina y eosina, 6,3X.



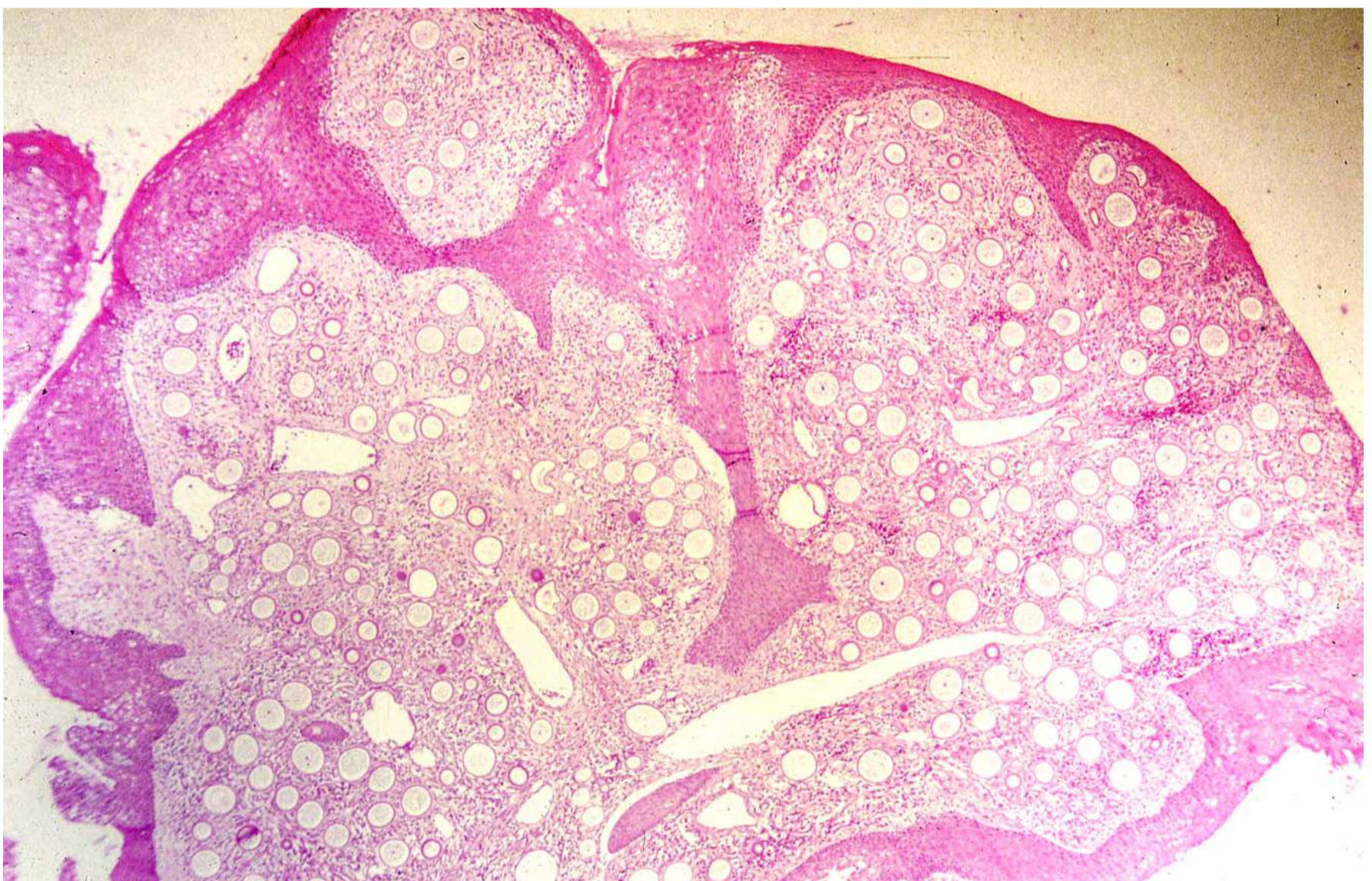
Rinosporidiosis

Cursa con lesiones nodulares eritematosas de la mucosa nasal, la conjuntiva y la rinofaringe (FIGURA 10.64). En nuestra casuística, afecta los niños con mayor frecuencia.

En la biopsia se aprecia inflamación histiolinfoplasmocitaria con presencia de quistes de pared gruesa o esporangios, en donde maduran los endosporos del germen causal. *Rhinosporidium seeberi* se había considerado un hongo por sus características tintoriales; sin embargo, se cultivó y se demostró que es una bacteria (cianobacteria) o protisto presente en el agua, desde donde pasa al humano. Se le denomina *Microcystis aeruginosa* (FIGURA 10.65).



FIGURA 10.64
Rinosporidiosis. Nódulo nasal en un niño



FIGURAS 10.65
Rinosporidiosis

FIGURA 10.65 A
La imagen panorámica muestra discreta hiperplasia epidérmica y corion con numerosos quistes rodeados de inflamación crónica. Hematoxilina y eosina, 2X (reproducido con autorización de Biomédica).

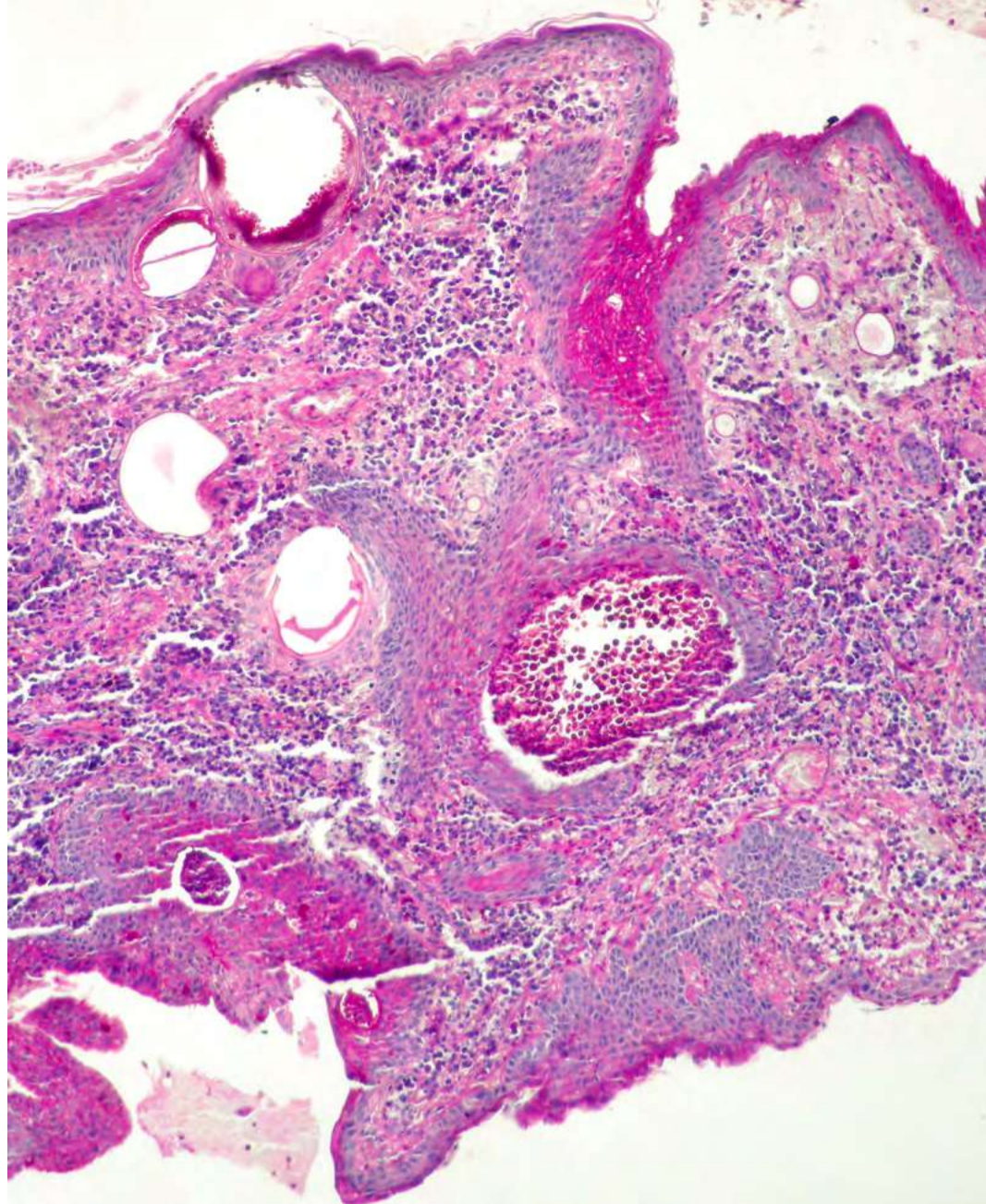
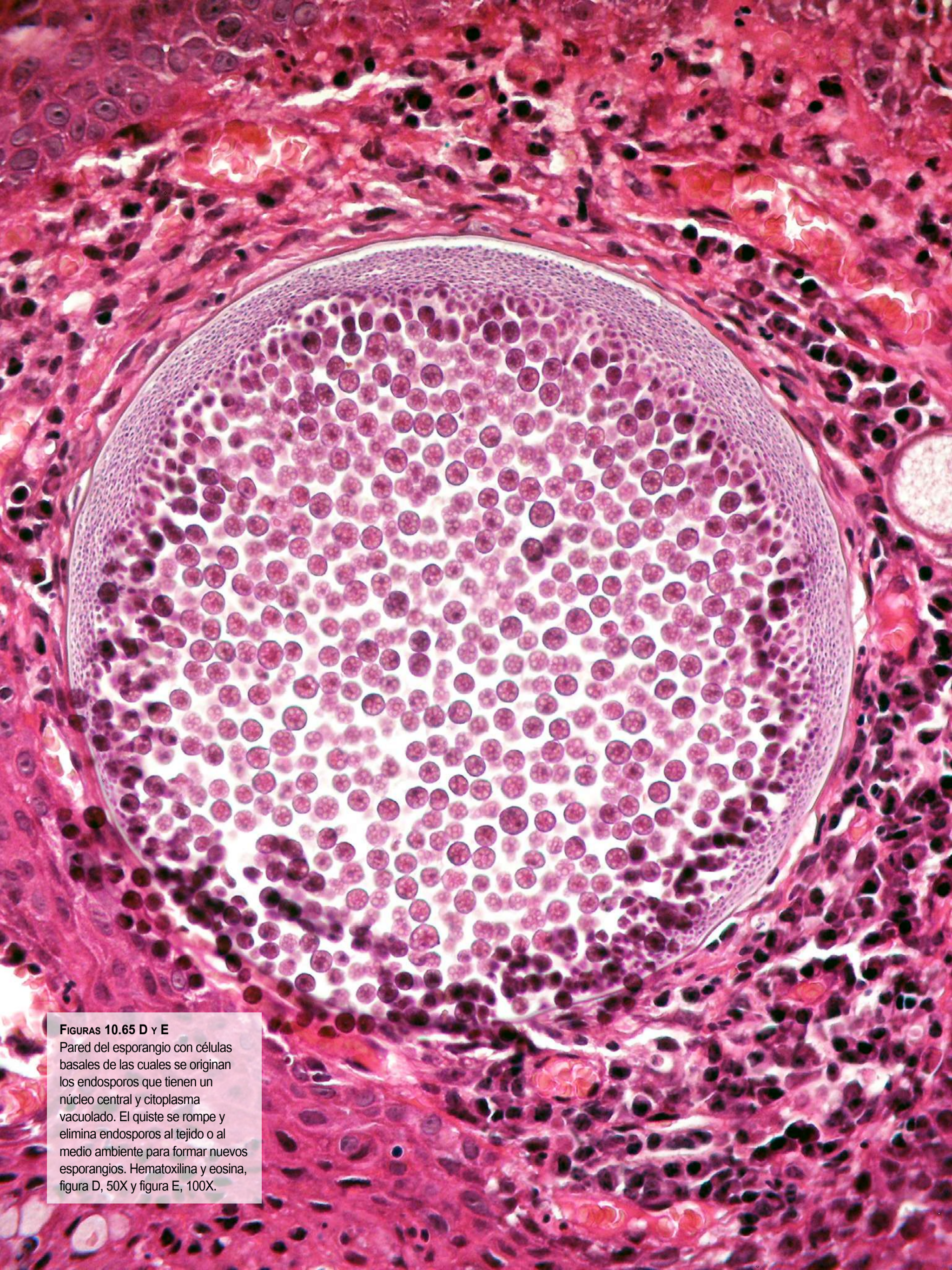


FIGURA 10.65 B
Los quistes o esporangios tienen una pared delgada y algunos están llenos de endosporos PAS positivos. PAS, 6,3X.

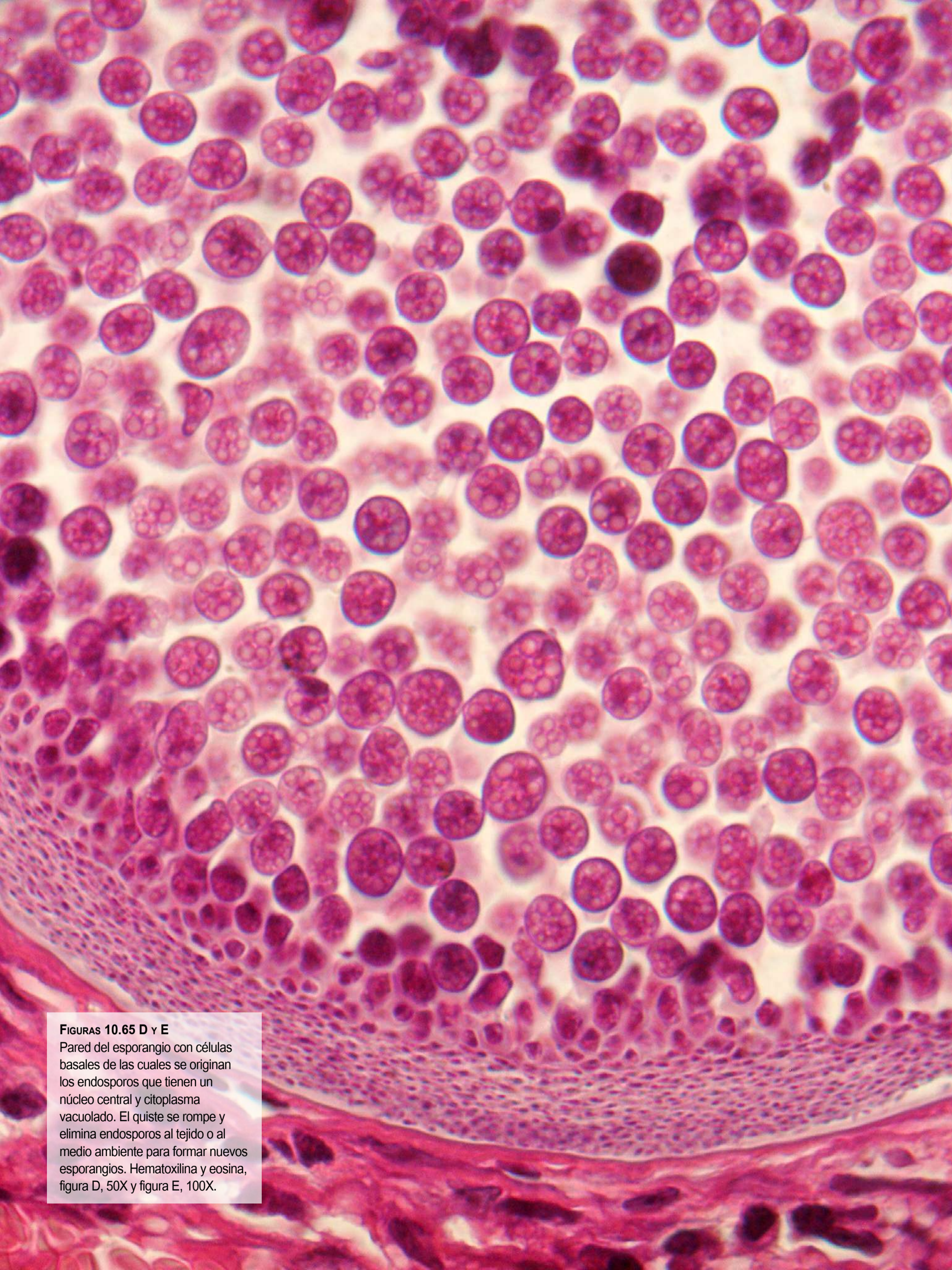


FIGURA 10.65 C
También son positivos con la coloración de plata-metenamina. La pared contraída se tiñe de negro (derecha). Grocott, 40X.



FIGURAS 10.65 D Y E

Pared del esporangio con células basales de las cuales se originan los endosporos que tienen un núcleo central y citoplasma vacuolado. El quiste se rompe y elimina endosporos al tejido o al medio ambiente para formar nuevos esporangios. Hematoxilina y eosina, figura D, 50X y figura E, 100X.



FIGURAS 10.65 D Y E

Pared del esporangio con células basales de las cuales se originan los endosporos que tienen un núcleo central y citoplasma vacuolado. El quiste se rompe y elimina endosporos al tejido o al medio ambiente para formar nuevos esporangios. Hematoxilina y eosina, figura D, 50X y figura E, 100X.



Escleroma (rinoescleroma)

Es producido por la bacteria *Klebsiella rhinoscleromatis*. Las lesiones afectan la nariz, el labio superior, el paladar y la rinofaringe (FIGURA 10.66). Son nódulos y placas verrugosas, extensas, queloidianas, firmes y a veces ulceradas, que deforman y destruyen la nariz.

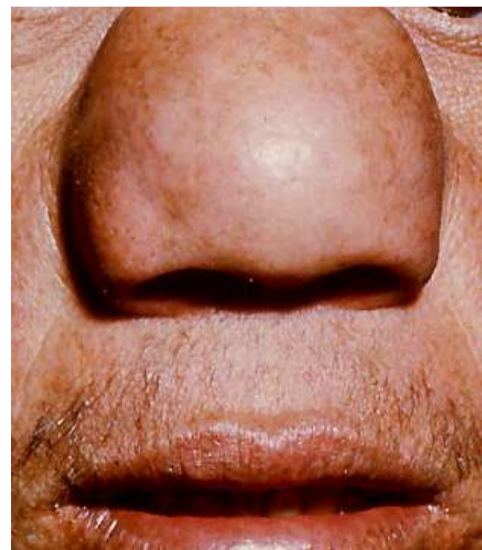
FIGURAS 10.66
Escleroma nasal



FIGURAS 10.66 A Y B
Placas y nódulos crónicos, firmes, queloidianos y cicatriciales, que deforman y ocluyen la nariz.

FIGURA 10.66 C
Nódulos nasales polipoides y vegetantes, que deforman y ensanchan la nariz.

FIGURA 10.66 D
Nariz deformada, fibrosada y queloidea, con oclusión de las fosas nasales y amplia ulceración que se extiende al labio superior.



FIGURAS 10.66 E Y F
Nódulos firmes e infiltrados, en ambas fosas nasales

FIGURA 10.66 G
Deformación nasal por la inflamación crónica y la fibrosis

FIGURA 10.66 H
Placas y nódulos eritematosos nasales



La biopsia es característica: presenta macrófagos vacuolados que contienen *Klebsiella* spp., demostrables con las coloraciones de PAS y Warthin-Starry. También, se observan abundantes plasmocitos, cuerpos de Russell y fibrosis (FIGURA 10.67).

Era una entidad muy frecuente en Colombia pero su prevalencia ha disminuido desde finales del siglo pasado, probablemente por la mejoría de las condiciones de vivienda.

FIGURAS 10.67

Rinoescleroma. Biopsia de lesión nasal reciente.

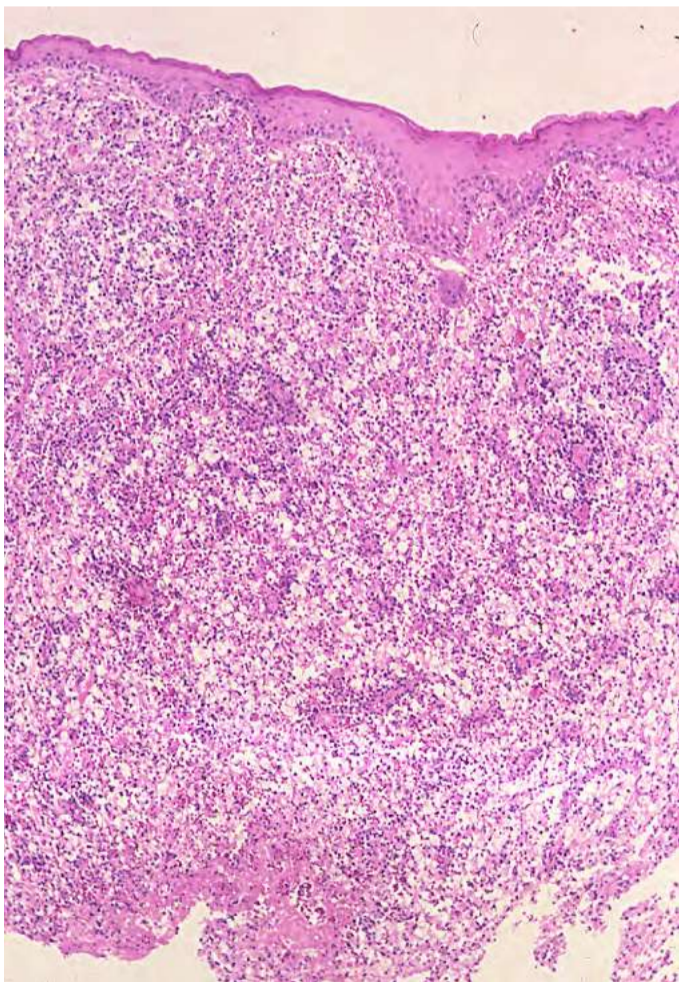


FIGURA 10.67 A

Epidermis normal y corion o lámina propia de la mucosa con inflamación difusa y macrófagos vacuolados abundantes. Hematoxilina y eosina, 4X.

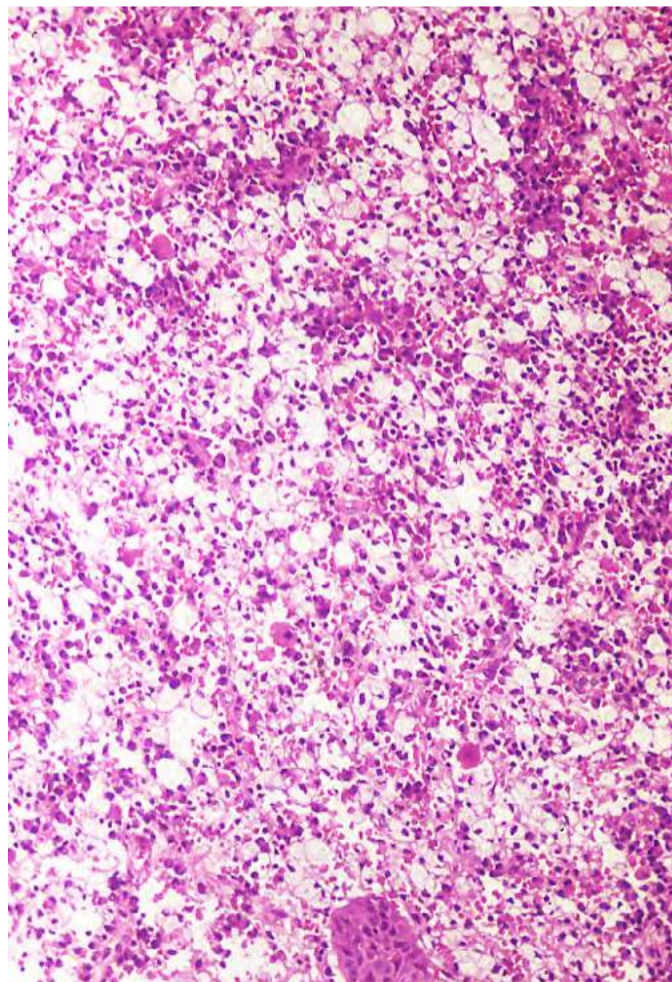


FIGURA 10.67 B

Macrófagos vacuolados numerosos, plasmocitos y cuerpos de Russell. Hematoxilina y eosina, 16X.

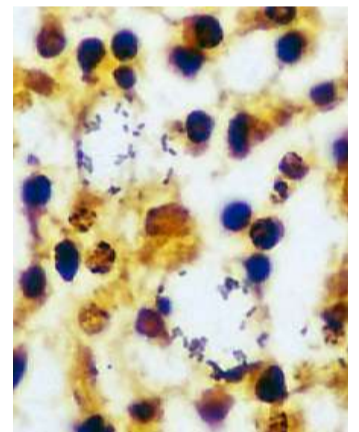
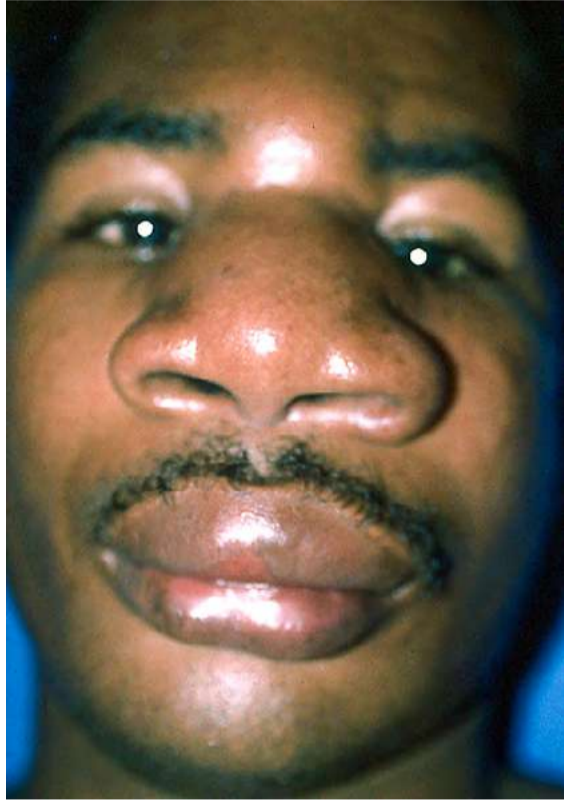


FIGURA 10.67 C

La coloración con sales de plata tiñe *Klebsiella* spp. fagocitadas por los macrófagos. Warthin-Starry, 100X.



FIGURAS 10.68 A y B

Rinoentomofotoromicosis (conidiobolomicosis). Hombre joven con deformación nasal, dura e infiltrada, que se extiende a la frente (cortesía de Jesús Pérez, Barranquilla).

Rinoentomofotoromicosis

Es una micosis cutánea y subcutánea rara que afecta con mayor frecuencia a los hombres jóvenes de raza negra (FIGURA 10.68); es producida por el hongo saprofito *Conidiobolus coronatus*. El hongo está presente en el suelo y en material vegetal seco desde donde accidentalmente penetra al hombre, huésped en el cual tiene poca o moderada capacidad patógena. Deforma, infiltra y engruesa notoriamente los tejidos nasales, los labios y la piel malar.

En la biopsia se encuentra inflamación profunda, hipodérmica, por lo cual debe tener más de 4 mm de profundidad para que pueda detectarse la lesión (FIGURA 10.69). Se observa inflamación granulomatosa rica en eosinófilos con presencia de hifas grandes o sus fragmentos, rodeadas por cúmulos de eosinófilos degranulados y por inflamación granulomatosa, con un aspecto particular del fenómeno de Splendore-Hoeppli (FIGURA 10.69 C).

FIGURAS 10.69

Biopsia nasal del paciente anterior

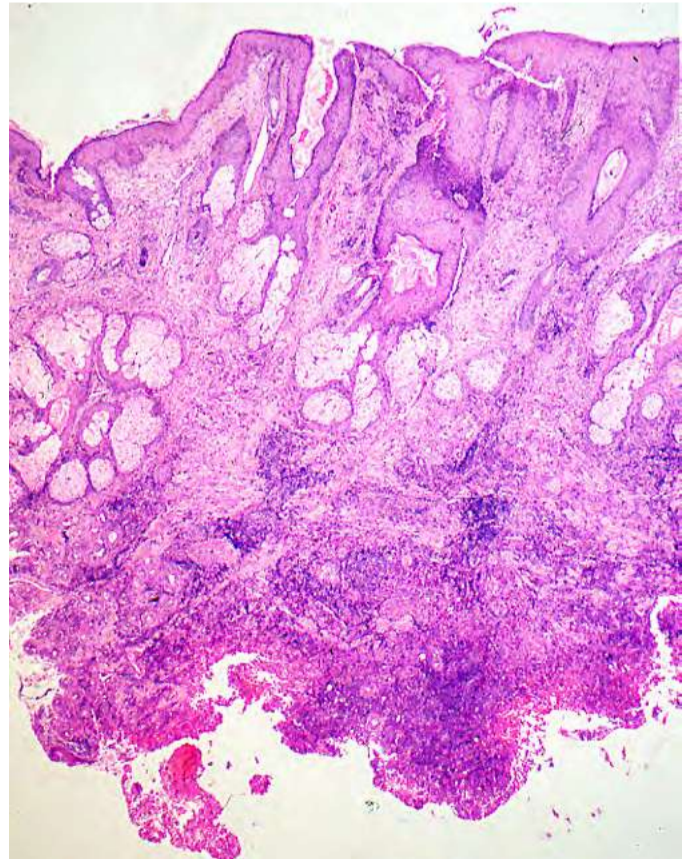


FIGURA 10.69 A

La imagen panorámica muestra folículos pilosebáceos superficiales normales e inflamación en la dermis profunda y en la hipodermis. Hematoxilina y eosina, 2,5X.

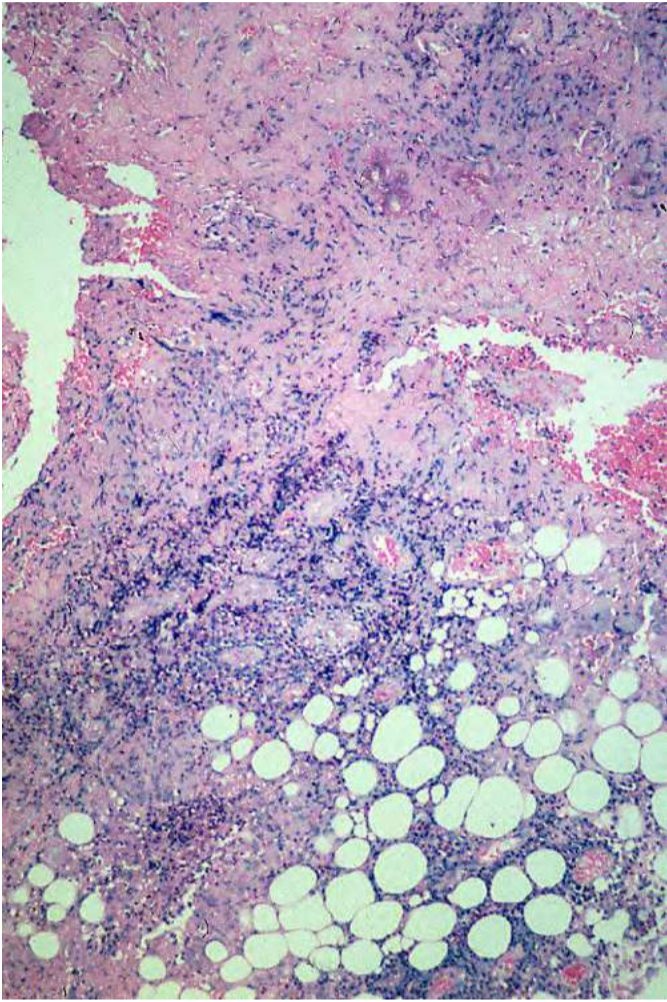


FIGURA 10.69 B
Se aprecia la inflamación hipodérmica y una zona eosinofílica que rodea espacios claros en la dermis profunda (flecha). Hematoxilina y eosina, 10X.

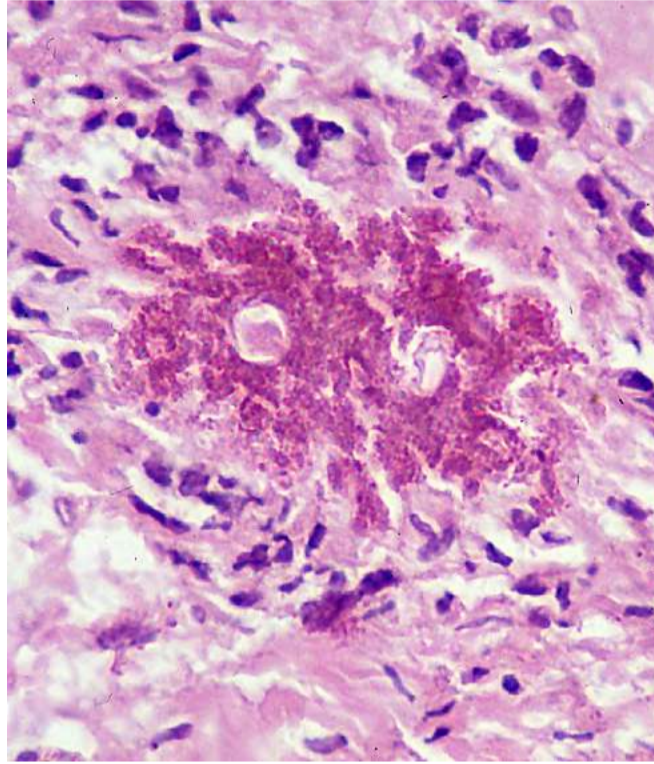


FIGURA 10.69 C
A mayor aumento se ven granulaciones eosinófilas que rodean estas hifas claras cuadriláteras, como expresión del fenómeno de Splendore-Hoeppli. Hematoxilina y eosina, 40X.

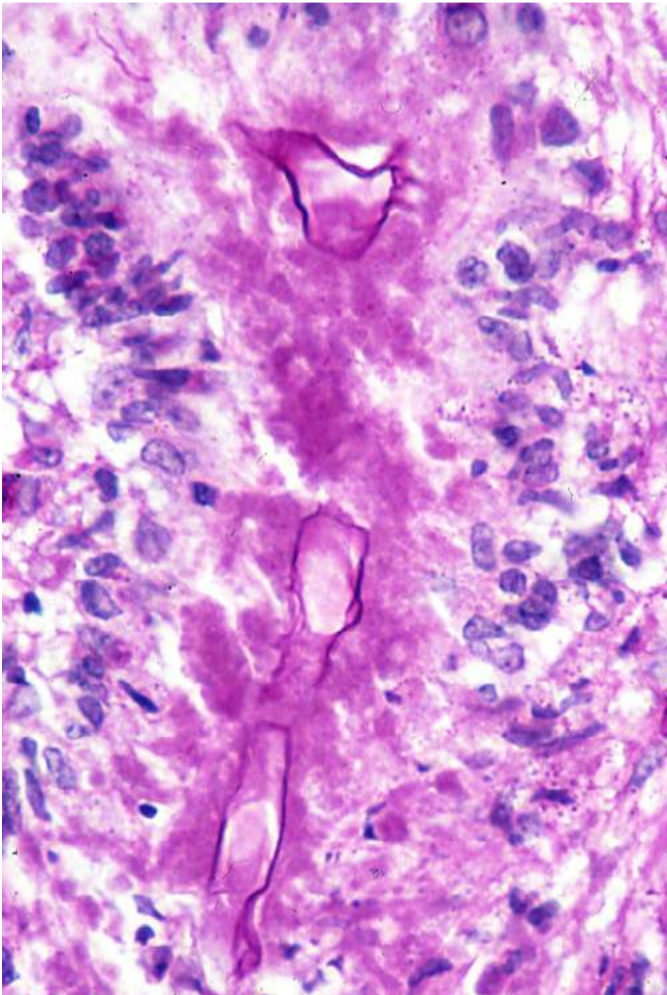


FIGURA 10.69 D
La coloración de PAS muestra hifas anchas de pared gruesa rodeadas por las granulaciones eosinófilas y por inflamación granulomatosa. PAS, 40X.

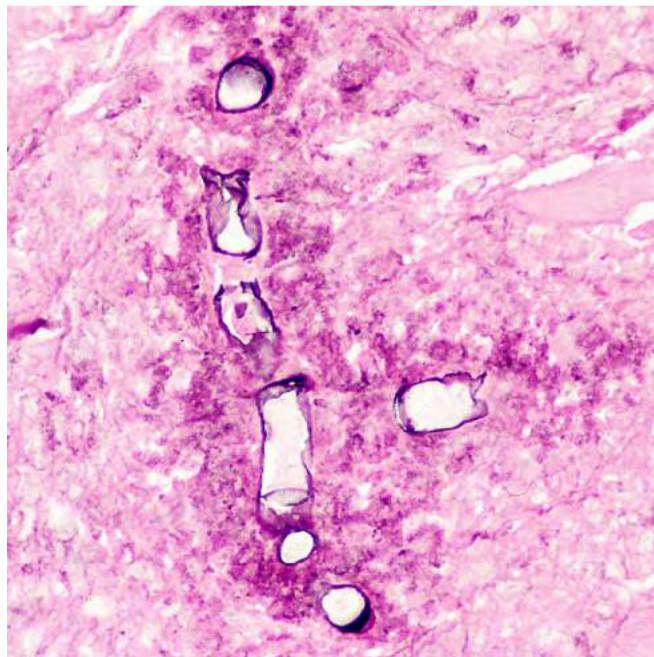


FIGURA 10.69 E
Las hifas se tiñen de negro con la coloración de plata-metenamina. Grocott, 64X.



LEISHMANIASIS VISCERAL

La leishmaniasis visceral afecta la médula ósea, el bazo, el hígado los ganglios linfáticos y otras vísceras. Su diagnóstico diferencial clínico es extenso e incluye todas las enfermedades con síndrome febril prolongado, hepatomegalia y esplenomegalia, leucopenia, e hipergammaglobulinemia, así como varias enfermedades de depósito o lisosómicas. La procedencia de los pacientes, que en la mayoría de los casos son niños menores de cinco años, es un concepto esencial para sospechar la leishmaniasis visceral (VÉASE CAPÍTULO 5. EPIDEMIOLOGÍA, CAPÍTULO 7. CLÍNICA Y APÉNDICE 3).

La biopsia de cualquiera de los órganos afectados contiene numerosos amastigotes fagocitados (VÉASE CAPÍTULO 8. PATOLOGÍA). El diagnóstico diferencial más importante es la histoplasmosis diseminada, sobre todo en su histopatología (VÉASE HISTOPLASMOSIS).

Adenopatía leishmaniásica

La inflamación granulomatosa ganglionar leishmaniásica debe diferenciarse de tuberculosis, toxoplasmosis, adenopatía por BCG, sarcoidosis, histoplasmosis y linfomas.

Los parásitos se demuestran con hematoxilina y eosina y con inmunohistoquímica. Cuando se diagnostique histoplasmosis, siempre se debe confirmar con cultivo. Es común la confusión histopatológica entre los hallazgos de las lesiones por *H. capsulatum* y *Leishmania* spp.; este error puede ser mortal o muy grave en los casos de leishmaniasis visceral. Las coloraciones especiales de PAS y Grocott tiñen el hongo y poco o nada el parásito (VÉANSE ADENOPATÍA LEISHMANIÁSICA E HISTOPLASMOSIS).



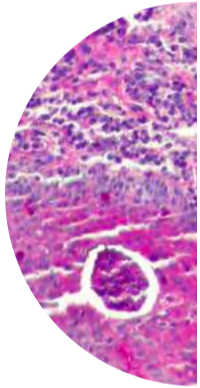
LECTURAS RECOMENDADAS

- Alexander B, Lozano C, Barker DC, McCann SH, Adler GH. Detection of *Leishmania (Viannia) braziliensis* complex in wild mammals from Colombian coffee plantations by PCR and DNA hybridization. *Acta Trop*. 1998;69:41-50.
- Bates PA, Depaquit J, Galati EA, Kamhawi S, Maroli M, McDowell MA, Warburg A. Recent advances in phlebotomine sand fly research related to leishmaniasis control. *Parasit Vectors*. 2015;8:131 .
- Bejarano E, Sierra D, Vélez ID. New findings on the geographic distribution of the *Lu. verrucarum* group (Diptera: Psychodidae) in Colombia. *Biomédica*. 2003;3:341-50.
- Corredor A, Gallego JF, Tesh RB, Peláez D, Díaz A, Montilla M, *et al.* *Didelphis marsupialis*, an apparent wild reservoir of *Leishmania donovani* chagasi in Colombia, South America. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*. 1989;83:195.
- Cortés LA, Fernández JJ. Especies de *Lutzomyia* en un foco urbano de leishmaniasis visceral y cutánea en El Carmen de Bolívar, Bolívar, Colombia. *Biomédica*. 2008;28:433-40.
- de Souza AI, Barros EM, Ishikawa E, Ilha IM, Marin GR, Nunes VL. Feline leishmaniasis due to *Leishmania (Leishmania) amazonensis* in Mato Grosso do Sul State, Brazil. *Vet Parasitol*. 2005;128:41-5.
- Fernández J, Charry TA, Bello FJ, Escovar JE, Lozano CA, Ayala MS, *et al.* Prevalencia de la leishmaniasis visceral canina en municipios del Huila-Colombia. *Rev Salud Publ*. 2002; 4:278-85.
- González C, Cabrera O, Munstermann LE, Ferro C. Distribución de los vectores de *Leishmania infantum* (Kinetoplastida: Tripanomatidae) en Colombia. *Biomédica*. 2006;26(Supl.1): 64-72.
- 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.
- Lainson R, Shaw JJ. The role of animals in the epidemiology of South American leishmaniasis. En: Lumsden WHR, Evans DA, editors. *Biology of the kineplastida*. London: Academic Press; 1979. p. 1-98.
- Lainson R, Shaw JJ, Ward RD, Ready PD, Naiff RD. Leishmaniasis in Brazil: XII. Isolation of *Leishmania* from armadillos (*Dasypus novemcinctus*), and observations of the epidemiology of cutaneous leishmaniasis in north Pará State. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*. 1979;873:239-42.
- Milleron RS, Mutebi JP, Valle S, Montoya A, Yin H, Soong L, *et al.* Antigenic diversity in maxadilan, a salivary protein from the sand fly vector of American visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;70:286-93.
- Muskus CE, Villa MM. Metaciclo: un proceso fundamental en la biología de *Leishmania*. *Biomédica*. 2002;22:167-77.
- Ready PD. Biology of phlebotomine sand flies as vectors of disease agents. *Annu Rev Entomol*. 2013; 58:227-50.
- Roa DM, Sarmiento L, Rodríguez G. Amiloidosis en *Didelphis marsupialis* infectados experimentalmente con *Leishmania chagasi*. *Biomédica*. 2002;22:237-40.
- Saliba EK, Oumeish OY. Reservoir hosts of cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol*. 1999;17:275-7.
- Santamaría E, Ponce N, Zipa Y, Ferro C. Presencia en el peridomicilio de vectores infectados con *Leishmania (Viannia) panamensis* en dos focos endémicos en el occidente de Boyacá, piedemonte del valle del Magdalena medio, Colombia. *Biomédica*. 2006;26:82-94.

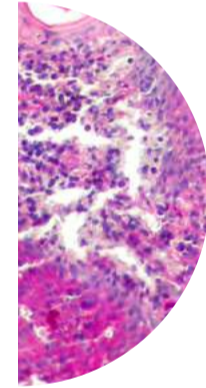


LECTURAS RECOMENDADAS

- Travi BL, Osorio Y, Becerral MT, Adler GH. Dynamics of *Leishmania chagasi* infection in small mammals of the undisturbed and degraded tropical dry forests of northern Colombia. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 1998;92:275-8.
- Travi BL, Jaramillo C, Montoya J, Segura Y, Zea A, Goncalves A, et al. *Didelphis marsupialis*, an important reservoir of *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi* and *Leishmania (Leishmania) chagasi* in Colombia. *Am J Trop Med Hyg.* 1994;50:557-65.
- Travi BL, Vélez ID, Brutus L, Segura Y, Jaramillo C, Montoya J. *Lutzomya evansi*, an alternate vector of *Leishmania chagasi* in a Colombian focus of visceral leishmaniasis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 1990;84:676-7.
- Travi BL. Ethical and epidemiological dilemmas in the treatment of dogs for visceral leishmaniasis in Latin America. *Biomédica.* 2014;34:7-12.
- Travi BL. Leishmaniasis visceral canina. *Revista MVZ Córdoba.* 2000;5:29-32.
- Ueda-Nakamura T, Attias M, Souza W. Comparative analysis of megasomes in members of the *Leishmania mexicana* complex. *Res Microbiol.* 2007;158:456-62.



CAPÍTULO 11
TRATAMIENTO





El inicio del tratamiento para la leishmaniasis exige la confirmación del diagnóstico por el laboratorio. La sola impresión clínica no es suficiente para iniciarlo. Es útil conocer la especie productora de la enfermedad. Se debe recordar que entre el 10 y el 90 % de las lesiones cutáneas de leishmaniasis curan espontáneamente, gracias a la respuesta Th1 del huésped, después de 3 a 15 meses de enfermedad, según la especie que la produce (VÉASE CAPÍTULO 6. PATOGÉNESIS).

El tratamiento en Colombia es gratuito, suministrado por el Ministerio de Salud y Protección Social. El tratamiento rápido y oportuno de las leishmaniasis es una manera de controlar la enfermedad, pues evita que el paciente se convierta en reservorio o lo siga siendo. Además, previene el progreso de la enfermedad, la deformación corporal, la diseminación del parásito, la resistencia parasitaria y, en la leishmaniasis visceral, su letalidad.

Cada país o región tiene medicamentos recomendados de primera línea. Existen numerosos tratamientos con tasas heterogéneas de curación. Los resultados varían según la especie que produce la enfermedad, la localización geográfica, el estado de pobreza, la respuesta inmunitaria del huésped, la edad del paciente, la localización y la cronicidad de las lesiones, las enfermedades subyacentes concomitantes, el estado de nutrición, y el cumplimiento del tratamiento y su calidad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) apoya proyectos para encontrar nuevos medicamentos, para usar tratamientos combinados y evitar la monoterapia, con el fin de potenciar la acción antiparasitaria y evitar la resistencia del germen. Esto es especialmente serio en la India, en donde más del 60 % de casos de leishmaniasis visceral son resistentes al antimonio de meglumina (Glucantime®).

Los tratamientos recomendados y aprobados por el Ministerio de Salud y Protección Social son los antimoniales pentavalentes, el isetionato de pentamidina, la anfotericina B y, a partir del 2005, la miltefosina. Las normas generales están contenidas en la “Guía para la



atención clínica integral del paciente con leishmaniasis 2010. Versión final” (Convenio 256/09, Ministerio de la Protección Social). Varias de las recomendaciones que se mencionan a continuación se basan en este documento.

Los antimoniales pentavalentes son el tratamiento de primera línea, de los cuales hay dos presentaciones: el antimoniato de meglumina (Glucantime®) y el estibogluconato de sodio (Pentostam®), que se pueden administrar por vía intramuscular o intravenosa.

ANTIMONIALES PENTAVALENTES

Antimoniato de meglumina

El mecanismo de acción del antimoniato de meglumina (Glucantime®) no es bien conocido. La sal pentavalente penetra al fagolisosoma del macrófago y en el amastigote se convierte en antimonio trivalente, que es el producto activo antiparasitario, al inhibir varias enzimas y la síntesis de ADN parasitario.

La presentación del antimoniato de meglumina es en ampollas de 5 ml, con una concentración de antimonio pentavalente (Sb5+) de 81 mg/ml, es decir, 405 mg en 5 ml. Se recomienda administrarla en una sola dosis diaria de 20 mg/kg intramuscular durante 20 días para la leishmaniasis cutánea y, durante 28 días, para la mucosa y la visceral. La dosis diaria debe calcularse de acuerdo con el contenido de antimonio pentavalente y no de la sal.

La aplicación intravenosa se debe hacer por infusión, diluyendo la cantidad del antimoniato en diez veces su volumen o en 250 ml de dextrosa en agua destilada al 5 % o en solución salina normal. El fármaco sobrante no se debe guardar para ser empleado el día siguiente, por el riesgo de contaminación que existe.



El tratamiento para la leishmaniasis cutánea y mucosa es ambulatorio, y se debe administrar bajo supervisión del personal de salud para garantizar el seguimiento de las indicaciones y controlar los posibles efectos secundarios. Su eficacia contra todas las especies de *Leishmania* en América, varía entre el 60 y el 90 % (FIGURAS 11.1 Y 11.2).

El cálculo de la dosis de las sales antimoniales pentavalentes se hace según el peso del paciente para evitar subdosificaciones, de la siguiente forma:

- N-metil-glucamina (Glucantime®):
peso en kg x 0,247 = cantidad de mililitros que se deben administrar diariamente.

Ejemplo: en un paciente de 70 kg de peso:
 $70 \times 0,247 = 17,3$ ml diarios.

La constante 0,247 resulta de dividir 20 mg/kg por día por el contenido de antimonio que aparece anotado en la etiqueta de registro del fármaco en Colombia, en este caso, 81 mg/ml.

- Estibogluconato de sodio (Pentostam®):
peso en kg x 0,2 = cantidad de mililitros que se deben administrar diariamente.

Ejemplo: en un paciente de 70 kg de peso:
 $70 \times 0,2 = 14$ ml diarios.

La constante 0,2 resulta de dividir 20 mg/kg por día por el contenido de antimonio pentavalente que aparece anotado en la etiqueta de registro del fármaco en Colombia, es decir, 100 mg/ml.



FIGURAS 11.1 A Y B

Úlcera leishmaniásica de la pierna, antes y después del tratamiento con Glucantime®. En B hay criterios clínicos de curación, aunque el borde todavía es grueso y hay erosión superficial en la parte superior.



FIGURAS 11.2 A Y B

Leishmaniasis cutánea, antes y después del tratamiento. Hay curación clínica de la enfermedad pero la secuela cicatricial es antiestética.



La aplicación de antimoniales pentavalentes puede generar efectos secundarios, a veces graves, aunque generalmente reversibles, como:

- Dolor en el sitio de la aplicación intramuscular
- Mialgias, artralgias y letargia
- Anorexia, náuseas, vómito, malestar general y cefalea
- Insuficiencia renal y hepatotoxicidad
- Incremento de las enzimas pancreáticas
- Incremento de las enzimas pancreáticas
- Cardiotoxicidad: en el electrocardiograma se puede encontrar prolongación del segmento QT, inversión o aplanamiento de la onda T y elevación del segmento ST.

Entre el 33 y el 75 % de los pacientes tratados presentan elevación sérica de la amilasa y la lipasa pancreáticas. En pacientes de cualquier edad con aumento de hasta tres veces el valor basal, puede haber manifestaciones clínicas de pancreatitis. Por esta razón, se recomienda conocer los valores iniciales de amilasa y lipasa, y hacer un estricto seguimiento clínico y de laboratorio, el cual se debe repetir a los días 7 y 14 del tratamiento, que es cuando generalmente se presentan las mayores elevaciones de los títulos enzimáticos.

En 4 a 56 % de los pacientes tratados puede presentarse prolongación del segmento QT, que es el efecto secundario más serio y que puede ser eventualmente mortal.

Antes de iniciar el tratamiento con antimoniales pentavalentes, se deben practicar los siguientes exámenes de laboratorio: cuadro hemático, función hepática (AST, ALT), función renal (BUN y creatinina), amilasa sérica, electrocardiograma en pacientes mayores de 45 años o en pacientes menores de 45 años con antecedentes de enfermedad cardíaca, y prueba de embarazo en toda mujer en edad fértil.



Las indicaciones de suspensión del tratamiento con antimoniales pentavalentes, son las siguientes:

- aumento de 10 veces el valor basal de las transaminasas;
- aumento de 5 veces el valor basal de la amilasa;
- aumento de 2 veces el valor basal de la creatinina, y
- prolongación del intervalo QT mayor de 450 ms en hombres o de 470 ms en mujeres.

ISETIONATO DE PENTAMIDINA

El isetionato de pentamidina (Pentacarinat®) es un derivado aromático de la diamidina que interactúa con el ADN del cinetoplasto, inhibe la topoisomerasa II del parásito e interfiere con la glucólisis. Produce mejores resultados en lesiones producidas por *L. guyanensis*. También, se ha demostrado su eficacia y seguridad en la leishmaniasis cutánea por *L. panamensis* y *L. braziliensis*. El porcentaje de curación varía entre 84 y 96 % para *L. panamensis* y entre 35 y 71 % para *L. braziliensis*.

Su presentación es en ampollas de 5 ml, con una concentración de 300 mg por ampolla, es decir, 60 mg/ml. Se administra por vía intramuscular a una dosis diaria de 3 a 4 mg/kg, en días alternos; para la leishmaniasis cutánea se prescribe un total de tres a cuatro dosis y, para la leishmaniasis mucosa y la visceral, un total de 7 a 15 dosis.

Está indicado en pacientes con falla terapéutica con los antimoniales pentavalentes o con alguna contraindicación para su uso y cuando el agente etiológico es *L. guyanensis*. Los efectos secundarios producidos por la pentamidina pueden ser leves, moderados o graves. Los leves o moderados, incluyen: dolor, edema y abscesos en el sitio de aplicación; mareos, fiebre, cefalea, adinamia, náuseas, vómitos y dolor abdominal; artralgias, astenia y fatiga; y rabdomiólisis, especialmente cuando se administra a dosis altas.



Los efectos secundarios graves, incluyen: hipotensión aguda, la cual es frecuente cuando se aplica muy rápidamente o cuando el paciente se levanta muy pronto después de la inyección; hipoglucemia, algunas veces grave, y diabetes mellitus; y prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma.

MILTEFOSINA

La miltefosina (Impavido®) se desarrolló originalmente como un medicamento oral contra el cáncer y, posteriormente, se encontró que tenía actividad antileishmaniásica. La miltefosina inhibe la biosíntesis de esteroides y fosfolípidos, y altera la función de la membrana celular del parásito.

Se usa en la India para el tratamiento de la leishmaniasis visceral, producida por *L. donovani*; sin embargo, la respuesta terapéutica no fue satisfactoria para la leishmaniasis visceral por *L. infantum*, la especie circulante en las Américas. Es el primer tratamiento oral efectivo para la leishmaniasis cutánea, tiene una duración de 28 días y debe administrarse después de haber comido, con el fin de mejorar la absorción del medicamento (CUADRO 11.1).

PRESENTACIÓN	DOSIS SEGÚN PESO EN KG	EFFECTIVIDAD
Cápsulas de 50 mg	- 45 kg: 1,5 a 2,5 mg/kg al día - 45-64 kg: 50 mg cada 12 horas - 65 kg: 50 mg cada 8 horas por 28 días	- <i>Leishmania panamensis</i> (84 a 91 %) - Sin buenos resultados contra <i>Leishmania braziliensis</i>

Cuadro 11.1
 Miltefosina (Impavido®)

No se deben exceder los 150 mg diarios porque con esta dosis los efectos secundarios se hacen más frecuentes y la mejoría clínica no es mayor. La eficacia terapéutica en casos de *L. panamensis*, es de 84 a 91 % y contra *L. braziliensis* no se han obtenido buenos resultados.



Los efectos secundarios incluyen náuseas, vómito, diarrea y cefalea, los cuales se pueden manejar sintomáticamente y no requieren la suspensión del tratamiento. En 17 a 25 % de los casos tratados se presenta elevación de las transaminasas o de la creatinina, pero sin llegar a valores críticos.

Está contraindicada en el embarazo por ser potencialmente teratogénica. Tiene una vida media prolongada en el organismo. En mujeres en edad fértil debe garantizarse una adecuada anticoncepción durante el tratamiento y hasta cinco meses después de terminado. Asimismo, está contraindicada durante la lactancia o en presencia de enfermedad hepática o renal.

Los estudios realizados en Colombia han demostrado que tiene la misma efectividad que los antimoniales pentavalentes en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea causada por especies de *Leishmania (Viannia)*. Se encontró también que la miltefosina oral era efectiva y de baja toxicidad para el tratamiento de la forma cutánea en niños.

DESOXICOLATO DE ANFOTERICINA B

La anfotericina B es un antibiótico poliénico obtenido de *Streptomyces nodosus*, utilizado para tratar las micosis y profundas. El medicamento penetra al fagolisosoma y se une a la membrana celular del parásito, alterando su permeabilidad.

Es un medicamento antileishmaniásico muy efectivo, de uso limitado por sus efectos secundarios. Se recomienda para tratar la leishmaniasis visceral, la leishmaniasis mucosa, la coinfección de leishmaniasis y sida, y algunos casos resistentes al antimonio de meglumina.

El desoxicolato de anfotericina B se presenta en ampollas de 50 mg. Se administra por vía intravenosa a una dosis diaria de 0,5 a 1 mg/kg. No se debe exceder una dosis acumulativa de 1,5 g. Se aplica diluyendo la dosis calculada en 500 ml de dextrosa al 5 % en agua destilada; luego, se pasa la infusión en un lapso de dos a



tres horas, con el fin de evitar efectos secundarios graves, protegiendo de la luz el frasco y los equipos de infusión intravenosa.

Este tratamiento debe administrarse exclusivamente en instituciones de salud de tercer nivel, con el paciente hospitalizado. Se deben hacer controles clínicos diarios y semanales de laboratorio de las funciones hepática y renal, así como de electrolitos y parámetros hematológicos.

Durante su administración se debe disponer de un equipo completo para tratar posibles reacciones anafilácticas, que se presentan en 2 a 5 % de los casos. Las reacciones secundarias más comunes con la anfotericina B, son: fiebre alta, escalofríos, astenia, adinamia, náuseas, vómito y tromboflebitis de la vena en que se inyecta. El 10 % de los pacientes tratados presentan alteraciones cardíacas. La nefrotoxicidad tubular y glomerular es común, con hipertensión arterial persistente. En el 65 % de los casos se presenta elevación de las pruebas de función renal, pero solo en el 10 % el incremento lleva a ajustar la dosis o a suspender el tratamiento. La miocarditis y la hepatitis son poco frecuentes, pero graves.

Formas lipídicas de anfotericina B

Existen varias formas farmacéuticas con igual y notoria efectividad contra el parásito que el desoxicolato de anfotericina B, pero sin sus efectos tóxicos, entre ellas, las siguientes.

1. Anfotericina B liposómica (Ambisome®). Es una forma farmacéutica liofilizada, incorporada en un pequeño liposoma unilamelar dirigido al citoplasma de los macrófagos.
2. Complejo lipídico de anfotericina B (Abelcet®). Es una forma farmacéutica de anfotericina B que forma complejos con dos fosfolípidos (dimiristoilfosfatidilcolina y dimiristoilfosfatidilglicerol) en una proporción molar entre fármaco y lípido de 1:1.



3. Anfotericina B de dispersión coloidal (Amphocil®).
Es una forma farmacéutica lipídica de anfotericina B y sulfato de colesteroilo.

La mayoría de los ensayos clínicos en leishmaniasis se han hecho con la forma farmacéutica liposómica de anfotericina B. Para la leishmaniasis visceral se administra por vía intravenosa en una dosis diaria de 3 a 5 mg/kg, hasta alcanzar una dosis total acumulada de 20 a 40 mg/kg. Su eficacia es superior al 98 %.

Por acuerdo entre la OMS y los laboratorios productores, el costo de la anfotericina B liposómica se redujo considerablemente. Se usa hoy en día como medicamento de primera elección para la leishmaniasis visceral en la India, en una sola dosis intravenosa de 10 mg/kg, lo cual evita la hospitalización de semanas o meses que requiere el uso del desoxicolato de anfotericina B y no produce efectos secundarios.

Este fue un avance muy significativo ya que originó el programa de eliminación de la leishmaniasis visceral en India, Bangladesh y Nepal, propuesto para el 2015, con un parámetro establecido de una incidencia menor de un caso por 10.000 habitantes.

También, es una alternativa entre nosotros para el tratamiento de la leishmaniasis mucosa y para casos de la forma visceral resistentes al antimonio de meglumina. Además, es el medicamento de elección para el tratamiento de la mujer embarazada con leishmaniasis visceral, sin efectos tóxicos para el feto ni para la madre. La anfotericina B liposómica ha contribuido a mantener sin lesiones durante tres a cinco años a los pacientes con leishmaniasis anérgica diseminada, una enfermedad considerada incurable.



OTROS TRATAMIENTOS

Varios estudios han demostrado eficacia variable con otros fármacos (ketoconazol) o con tratamientos tópicos (crema de paromomicina, infiltraciones intralesionales, termoterapia y crioterapia) (CUADRO 11.2).

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS	DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	EFICACIA CONTRA <i>LEISHMANIA</i> SPP.
Termoterapia	Aplicación de calor local cubriendo toda el área de la lesión hasta alcanzar una temperatura de 50 °C por 30 segundos en 1 a 3 sesiones, con intervalo de una semana.	Tópico	<i>L. tropica</i> : 69 % <i>L. braziliensis</i> o <i>L. mexicana</i> : 73%
Crioterapia	Una sola aplicación	Local	<i>L. major</i> : 57 %
Antimoniales intralesionales	1 a 5 infiltraciones de 1 a 5 ml por sesión, según el tamaño de la lesión; la cantidad utilizada es la necesaria para cubrir la lesión, cada 3 a 7 días.	Inyección intradérmica	<i>L. major</i> : 73 % <i>L. tropica</i> : 75%
Ketokonazol	600 mg diarios durante 28 días	Oral	<i>L. mexicana</i> : 89 % <i>L. panamensis</i> 76 %
Paromomicina	2 veces al día por 10-20 días 2 veces al día por 14-21 días 2 veces al día por 20-30 días 2 veces al día por 30 días 3 veces al día por 28 días	Crema al 15 %	<i>L. major</i> : 31 - 74 % <i>L. braziliensis</i> y <i>L. mexicana</i> 68 a 91 % <i>L. major</i> : 17 - 68 % <i>L. panamensis</i> : 70 a 79 % <i>L. infantum</i> : 8 %

CUADRO 11.2

Alternativas terapéuticas para las leishmaniasis

En relación con los tratamientos locales anti-*Leishmania*, en las Américas existe poca evidencia que sustente su amplio uso. En el Nuevo Mundo no se recomienda el uso de antimoniales intralesionales porque se considera que sus bajas dosis originan resistencia y recidivas. Además, no previenen la aparición de lesiones mucosas.



Casi todos los medicamentos antileishmaniásicos están contraindicados en las mujeres embarazadas. La anfotericina B liposómica ha sido efectiva, sin que se hayan informado daños para la madre ni para el feto. Se puede usar calor local, aplicado con compresas calientes que no generen sensación de quemadura, durante cinco minutos, tres veces al día. La termoterapia, como se indica a continuación, es una alternativa.

Termoterapia

Varias enfermedades infecciosas, como la lepra, la leishmaniasis cutánea, la esporotricosis y la lobomicosis, se presentan en la piel de zonas distales o auriculares, cuya temperatura dérmica es de 32 a 35 °C, lo cual facilita el desarrollo del germen causal. Esta misma condición puede favorecer el desarrollo de las lesiones mucosas. Además, las reacciones inmunitarias Th1 y Th2 son menos efectivas a estas temperaturas.

Leishmania tropica cultivada in vitro dentro de macrófagos, crece mejor a 35 °C que a 37 °C, y muere a los 39 °C, mientras que *L. donovani* resiste esta última temperatura. Estos hallazgos se extendieron a otras especies de *Leishmania* y reforzaron la idea de usar calor local como tratamiento de la leishmaniasis cutánea. Diferentes ensayos, algunos sencillos, como la aplicación local de agua a 37-41 °C, produjeron buenos resultados en la enfermedad cutánea.

Las guerras en Irak y Afganistán impulsaron la creación de aparatos de termoterapia ante la frecuencia de leishmaniasis cutánea entre los soldados estadounidenses. En 2003 se dispuso de un equipo manual que produce calor por irradiación local, transportable, con peso de 2,2 kg, preciso, graduable y operado con pilas (Thermosurgery®). Existen otros equipos que se han utilizado en las Fuerzas Militares de Colombia, como el Thermomed®, con resultados aceptables.



El calor se aplica localmente, previa desinfección y anestesia local con lidocaína al 1 %, a 50 °C, durante 30 segundos, en el centro de la úlcera y en su borde, según el tamaño de la lesión. En general, una sola aplicación es suficiente, pero en algunos estudios lo han aplicado una a tres sesiones con intervalo de una semana.

Si bien su eficacia es un poco menor que la del antimonio de meglumina, los efectos secundarios son mínimos. Tiene una efectividad superior al 70 %, y los escasos efectos secundarios incluyen infección local, dolor, hipopigmentación y mayor tamaño de la cicatriz. Se considera una opción de primera línea en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea en Colombia. Además, se indica en niños, en mujeres embarazadas y en pacientes que no puedan recibir las sales de antimonio por cualquier causa. La mayor dificultad en el uso de la termoterapia está en el costo del aparato (US\$ 20.000).

El mecanismo de acción es la destrucción directa del parásito por el calor. Cuando se usan temperaturas menores de 37 a 40 °C, se mejoran las reacciones inmunitarias Th1 y Th2, se potencia la acción microbicida de los polimorfonucleares y de los macrófagos, y también se modifican la cantidad y la producción de citocinas.

El calor local ha curado leishmaniasis cutánea de cualquier tipo, entre ellas, la diseminada y la úlcera de los chicleros. Cuando no se dispone del aparato, el uso local de compresas calientes, al grado máximo de tolerabilidad para el paciente, es una ayuda valiosa.

El paciente que se muestra en la [FIGURA 11.3](#) presentaba un nódulo de leishmaniasis difusa, producido por *L. amazonensis*. No se disponía en ese momento de sales de antimonio pentavalente ni de otros fármacos. Se usó solamente calor local con compresas, con resultados notables ([FIGURA 11.4](#)). Finalmente, se dispuso de antimonio de meglumina que recibió durante 20 días, cuando su lesión cutánea había disminuido considerablemente. La leishmanina siempre fue negativa. Se controló durante tres años, sin recidiva.



FIGURAS 11.3

Leishmaniasis cutánea difusa, incipiente, tratada con calor local y Glucantime®



FIGURA 11.3 A

Nódulo de 3 meses de evolución



FIGURAS 11.3 B Y C

Regresión local con la aplicación de compresas calientes durante una hora, dos veces al día

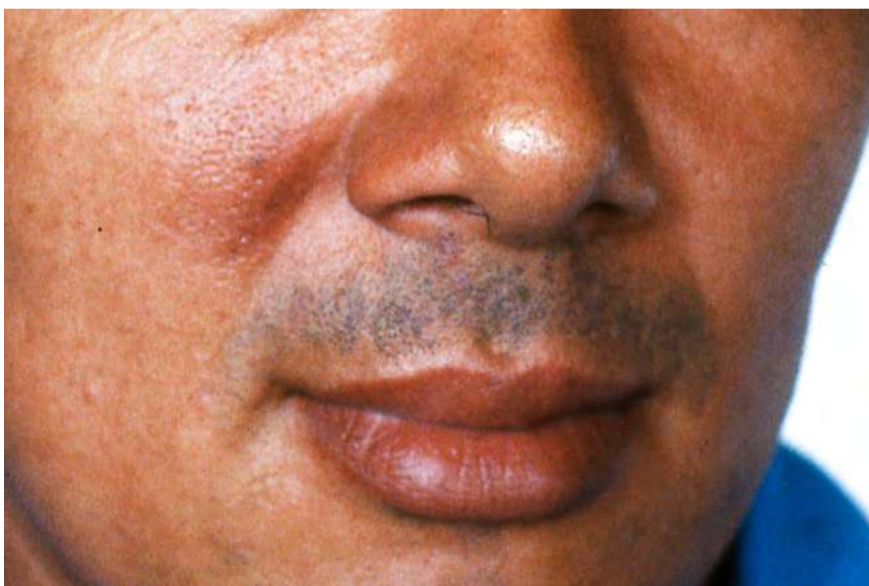


FIGURA 11.3 D

Resolución completa de la lesión con calor local. Después se aplicó Glucantime® durante 20 días (reproducida con autorización de Biomédica).



FIGURAS 11.4
Tejido incluido en resinas

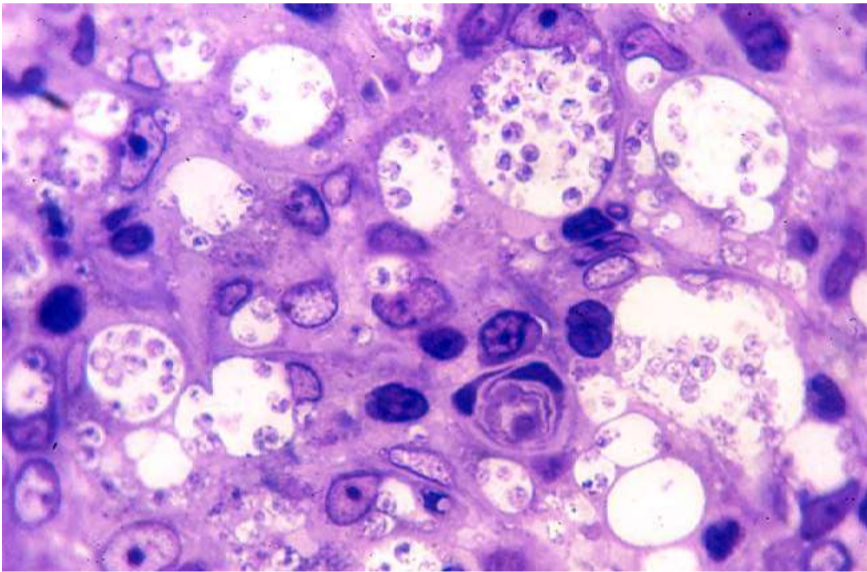


FIGURA 11.4 A
Biopsia inicial del paciente de la figura 11.4 con abundantes amastigotes fagocitados. Azul de toluidina, 100X.

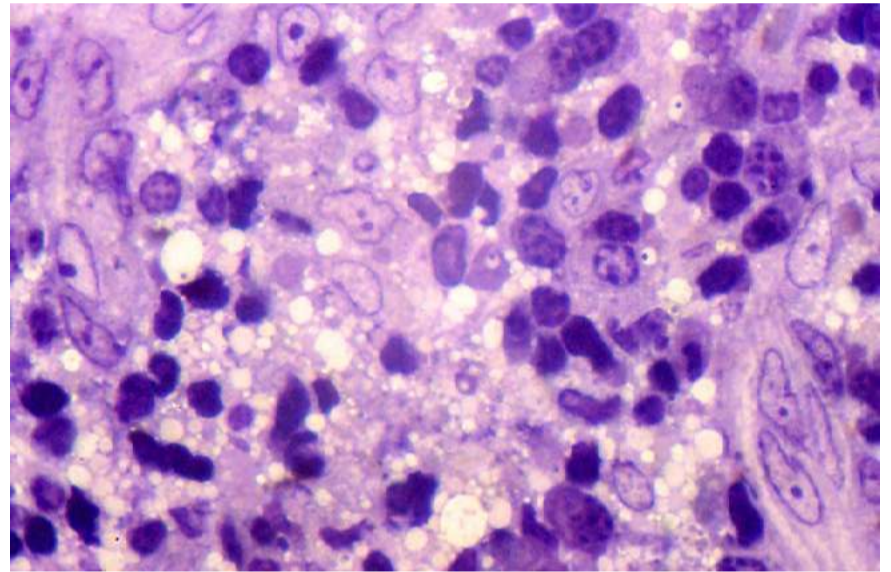


FIGURA 11.4 B
La misma lesión con las aplicaciones de calor local. Persiste la inflamación pero los macrófagos vacuolados no tienen parásitos. Azul de toluidina, 100X.

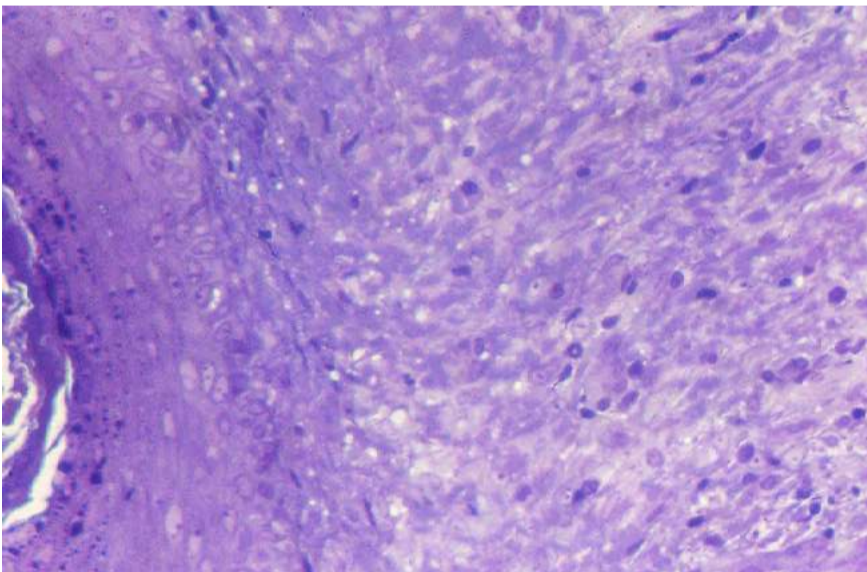


FIGURA 11.4 C
Cicatriz al final de la aplicación de calor. Azul de toluidina, 40X.

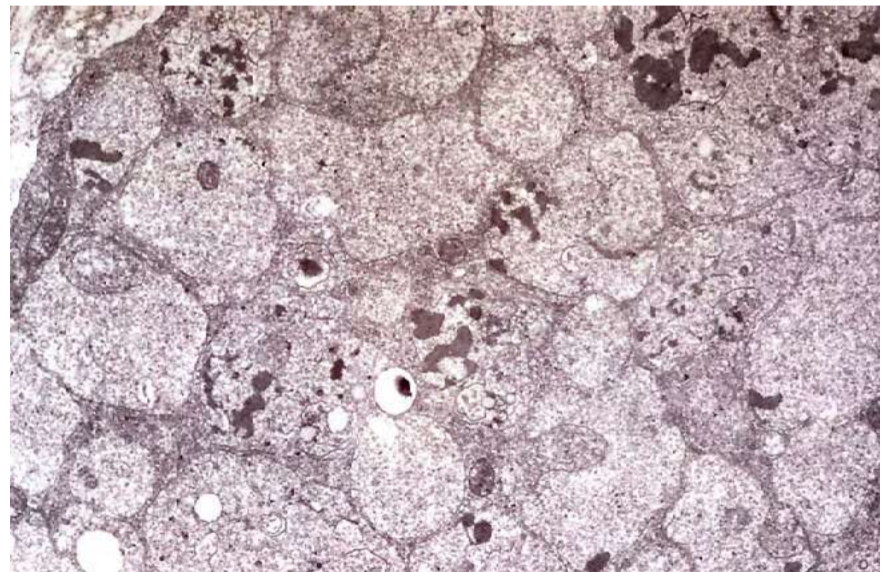


FIGURA 11.4 D
Electromicrografía del citoplasma de un macrófago de la misma biopsia con vacuolas citoplásmicas fagolisosómicas sin restos parasitarios (reproducida con autorización de Biomédica).



Inmunoterapia de Convit

Desde hace varias décadas, Jacinto Convit (q.e.p.d.) y su grupo de trabajo en Venezuela han empleado con éxito la inmunoterapia antileishmaniásica, basada en una a tres aplicaciones intradérmicas de promastigotes de *L. amazonensis* muertos por calor, mezclados con BCG. La concentración de BCG varía según la reacción a la tuberculina.

Se ha logrado la curación de numerosos pacientes y el producto se ha usado como vacuna con inducción de leishmanina positiva en 60 % de los pacientes vacunados. En Colombia se usó en soldados con resultados inaceptables por las úlceras locales que se producían en el sitio de aplicación de la vacuna.

SEGUIMIENTO

Las fallas en el tratamiento se deben, principalmente, a la administración de dosis subterapéuticas. En la leishmaniasis cutánea se debe hacer una evaluación clínica al terminar el tratamiento, a los 45 días y cada seis meses durante un año. En la mucosa y la visceral, la evaluación clínica se hace al terminar el tratamiento, a los 45 días y cada seis meses durante dos años. Algunos pacientes presentan recidivas después de este tiempo de control. Por esta razón, se recomienda educarlos sobre la enfermedad, indicándoles la necesidad de consultar ante cualquier modificación de la cicatriz de la lesión o presencia de síntomas nasofaríngeos.

Existen diferentes criterios de curación, clínicos y de laboratorio, para cada tipo de leishmaniasis. Para la leishmaniasis cutánea, los criterios clínicos son: aplanamiento del borde activo de la úlcera, cicatrización completa, desaparición de la induración de la base, y desaparición de la linfangitis. Como criterio de laboratorio se tiene el frotis directo negativo. La biopsia tiene utilidad secundaria.



Para la leishmaniasis mucosa, el criterio clínico es la regresión de todos los signos de las lesiones mucosas mediante examen de otorrinolaringología. La perforación del tabique no implica que la enfermedad esté activa. Como criterio de laboratorio, los títulos de inmunofluorescencia indirecta (IFI) deben ser inferiores a 1:16. La persistencia de los anticuerpos no implica actividad de la enfermedad; su aumento sí la sugiere. La biopsia de la mucosa no se considera de utilidad.

Para la leishmaniasis visceral, los criterios clínicos son buen estado general, desaparición de la fiebre y disminución de la hepatoesplenomegalia. Los criterios de laboratorio incluyen: valores normales de hemoglobina, hematocrito, leucocitos y plaquetas. La relación entre albúmina y globulina debe tornarse normal. El examen parasitológico de frotis de médula ósea o de biopsia esplénica, debe ser negativo; puede reemplazarse por una PCR negativa en sangre periférica. Esta se torna negativa después de 37 días de tratamiento; si continúa siendo positiva, se puede presentar recidiva. Los títulos de IFI deben ser inferiores a 1:32. La persistencia de los anticuerpos no implica actividad de la enfermedad; su aumento sí la sugiere. La leishmanina se torna positiva entre 1 y 12 meses después del tratamiento y es signo de buen pronóstico.

Si terminado el tratamiento no se satisfacen los criterios de curación, debe tomarse nuevamente un examen directo y, con este resultado y los criterios clínicos, se repite el tratamiento o se suministran esquemas alternativos que pueden incluir la pentamidina, la miltefosina o la anfotericina B.

Un parámetro útil es que, después de seis semanas de tratamiento la lesión debe haber disminuido de tamaño más del 66 %. Si disminuye entre 33 y 66 %, se puede continuar el mismo tratamiento o cambiarlo según criterio médico. Si la lesión disminuye menos del 33 %, el tratamiento debe cambiarse.



LECTURAS RECOMENDADAS

- Apa H, Devrim I, Bayram N, Deveci R, Demir OG, Carti OU. Liposomal amphotericin B versus pentavalent antimony salts for visceral leishmaniasis in children. *Turk J Pediatr.* 2013;55:378-83.
- Berman J, Neva F. Effect of temperature on multiplication of *Leishmania amastigotes* within human monocyte-derived macrophages *in vitro*. *Am J Trop Med Hyg.* 1981;30:318-21.
- Berman J. Treatment of leishmaniasis with miltefosina: 2008 status. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4:1209-16.
- Bermúdez H, Rojas E, García L, Desjeux P, Dujardin JC, Boelaert M, *et al.* Generic sodium stibogluconate is as safe and effective as branded meglumine antimoniate, for the treatment of tegumentary leishmaniasis in Isiboro Secure Park, Bolivia. *Ann Trop Med Parasitol.* 2006;100:591-600.
- Bosan AH, Amamullah Dil AS, Kakar F, Sadaruddin A. The efficacy of intralesional treatment of cutaneous leishmaniasis with Glucantime. *Pakistan J Med Res.* 2002;41:54-7.
- Chattopadhyay A, Jafurulla M. A novel mechanism for an old drug: Amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;416:7-12.
- Crogan J, Gunasekera H, Wood N, Sheikh M, Isaacs D. Management of Old World cutaneous leishmaniasis in refugee children. *Pediatr Infect Dis.* 2010;29:357-9.
- Cruz A, Rainey PM, Herwaldt BL, Stagni G, Palacios R, Trujillo R, *et al.* Pharmacokinetics of antimony in children treated for leishmaniasis with meglumine antimoniate. *J Invest Dermatol.* 2007;196:602-8.
- Doherty CB, Doherty SD, Rosen T. Thermotherapy in dermatologic infections. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:909-27.
- Dorlo TP, Balasegaram M, Beijnen JH, de Vries PJ. Miltefosine: A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67:2576-97.
- Fernández OL, Díaz-Toro Y, Ovalle C, Valderrama L, Muvdi S, Rodríguez I, *et al.* Miltefosine and antimonial drug susceptibility of *Leishmania Viannia* species and populations in regions of high transmission in Colombia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e2871.
- Fernández O, Díaz-Toro Y, Valderrama L, Ovalle C, Valderrama M, Castillo H, *et al.* Novel approach to *in vitro* drug susceptibility assessment of clinical strains of *Leishmania* spp. *J Clin Microbiol.* 2012;50:2207-11.
- Gardlo K, Horska Z, Enk CD, Rauch L, Megahed M, Ruzicka T, *et al.* Treatment of cutaneous leishmaniasis by photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:983-6.
- González LM, Vélez ID. Miltefosine for disseminated cutaneous leishmaniasis. *Biomédica.* 2006;26(Suppl.1):13-6.
- Junaid JA. Treatment of cutaneous leishmaniasis with infrared heat. *Int J Dermatol.* 1986;25:470-2.
- Kip AE, Balasegaram M, Beijnen JH, Schellens JHM, de Vries PJ, Dorlo TPC. Systematic review of biomarkers to monitor therapeutic response in leishmaniasis. *Antimicrob Ag Chemother.* 2015;59:1-14.
- Layegh P, Pezeshkpoor F, Soruri AH, Naviafar P, Moghiman T. efficacy of cryotherapy versus intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) for treatment of cutaneous leishmaniasis in children. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;80:172-3.
- López L, Robayo M, Vargas M, Vélez ID. Thermotherapy. An alternative for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Trials.* 2012;13:56-64.



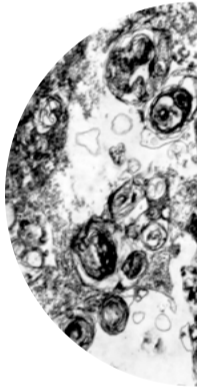
LECTURAS RECOMENDADAS

- Machado PRL, Penna G. Miltefosine and cutaneous leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:141-4.
- Martino L, di Martino L, Davidson RN, Giacchino R, Scotti S, Raimondi F, *et al.* Treatment of visceral leishmaniasis in children with liposomal amphotericin. *Br J Pediatr.* 1997;131:271-7.
- Mueller M, Balasegaram M, Koummuki Y, Ritmeijer K, Santana MR, Davidson R. A comparison of liposomal amphotericin B with sodium stibogluconate for the treatment of visceral leishmaniasis in pregnancy in Sudan. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:811-5.
- Navin T, Arana B, Arana FE, de Mérida AM, Castillo AL, Pozuelos JL. Placebo-controlled clinical trial of meglumine antimoniate (Glucantime) Vs. localized controlled heat in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg.* 1990;42:43-50.
- Neva FA, Petersen EA, Corsey R, Bogaert H, Martínez D. Observations on local heat treatment for cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 1984;33:800-4.
- Ordaz-Farías A, Muñoz-Garza FZ, Sevilla-González FK, Arana-Guajardo A, Ocampo-Candiani J, Treviño-Garza N, *et al.* Case report: Transient success using prolonged treatment with miltefosine for a patient with diffuse cutaneous leishmaniasis infected with *Leishmania mexicana mexicana*. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;88:153-6.
- Palacios R, Osorio LE, Grajales LF, Ochoa MT. Treatment failure in children in a randomized clinical trial with 10 and 20 days of meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania Viannia* species. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;64:187-93.
- Palumbo E. Oral miltefosine treatment in children with visceral leishmaniasis: A brief review. *Braz J Infect Dis.* 2008;12:2-4.
- Reinthinger R, Moshen M, Wahid M, Bismullah M, Quinnell RJ, Davies CR, *et al.* Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in Kabul, Afganistan: A randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2005;40:148-55.
- Rojas R, Valderrama L, Valderrama M, Varona MX, Ouellette M, Saravia NG. Resistance to antimony and treatment failure in human *Leishmania (Viannia)* infection. *J Invest Dermatol.* 2006;193:1375-83.
- Rubiano LC, Miranda MC, Muvdi S, Montero LM, Rodríguez-Barraquer I, Garcerant D, *et al.* Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. *J Infect Dis.* 2012;205:684-92.
- Saldanha ACR, Ali A, Costa UML, Gama MEA, Elkoury ANM, Barral A, *et al.* Cura clínica da leishmaniose cutânea difusa no Brasil. *Gazeta Med Bahia.* 2009;79(Supl.3):52-61.
- Saravia N, Fernández O, Díaz Y, Ovalle C, Muvdi S, Valderrama L. Susceptibility of clinical strains of *Leishmania* to pentavalent antimony and miltefosine: Challenges and opportunities. *Biomédica.* 2011;31(Supl.3):192-3.
- Soto J, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Díaz A, *et al.* Miltefosine for New World cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1266-72.
- Soto J, Rea J, Valderrama M, Toledo J, Valda L, Ardiles J. Short report: Efficacy of extended (six weeks) treatment with miltefosine for mucosal leishmaniasis in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81:387-9.
- Soto J, Toledo J, Gutiérrez P, Nicholls S, Padilla J, Engel J, *et al.* Treatment of American cutaneous leishmaniasis with meltifosine, an oral agent. *Clin Infect Dis.* 2001;33:e57-61.

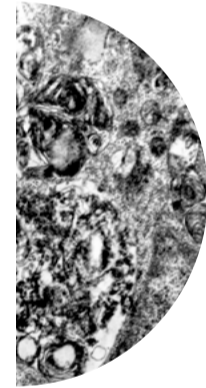


LECTURAS RECOMENDADAS

- Stavropoulos PG, Papakonstantinou AM, Petropoulou H, Kontochristopoulos G, Katsambas A. Cryotherapy as an adjunct to systemic antimonials for cutaneous leishmaniasis in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:765-6.
- Sundar S, Chakravarty J, Agarwal D, Rai M, Murray HW. Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med.* 2010;362:504-12.
- Vega JC, Sánchez BF, Montero LM, Montaña R, Mahecha MP, Dueñas B, *et al.* The efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis in Colombia: A comparative observational study in an operational setting. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 2009;103:703-6.
- Velasco-Castrejón O, Walton BC, Rivas-Sánchez V, García MF, Lázaro GJ, Hobart O, *et al.* Treatment of cutaneous leishmaniasis with localized current field (radio frequency) in Tabasco, México. *Am J Trop Med Hyg.* 1997;57:309-12.
- Vélez I, López L, Sánchez X, Mestra VL, Rojas C, Rodríguez E. Efficacy of miltefosine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83:351-6.
- Vélez ID, Colmenares LM, Muñoz CA. Two cases of VL in Colombia resistant to meglumine antimonial treatment. *Rev Inst Med Trop S Paulo.* 2009;51:231-6.
- Vélez ID, Gilchrist K, Martínez S, Ramírez-Pineda JR, Ashman JA, Alves FP, *et al.* Safety and immunogenicity of a defined vaccine for the prevention of cutaneous leishmaniasis. *Vaccine.* 2010;28:329-37.
- Vélez JD, Carrillo DC. Leishmaniasis cutánea y anfotericina B liposomal. Reporte de caso. *Infectio.* 2013;17:201-4.
- Wortman G. Boiling the boil. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1156-8.



CAPÍTULO 12
PREVENCIÓN





Para prevenir la leishmaniasis se requieren varias estrategias porque la transmisión incluye el huésped humano, el parásito, el vector, el reservorio animal y el ecosistema. Representa el “exosoma” del desarrollo de la enfermedad.

El diagnóstico temprano y el manejo adecuado de los casos reducen la prevalencia de la enfermedad y sus consecuencias.

Esto guarda relación con las leishmaniasis antroponóticas y con la evidencia según la cual el enfermo humano constituye un reservorio del parásito en la leishmaniasis cutánea. El principal factor de riesgo para que los niños tengan leishmaniasis cutánea o visceral en localidades brasileñas, es tener un familiar intradomiciliario con la enfermedad en el último año.

El hombre debe recibir instrucción y practicar actividades de protección personal y de su vivienda. Todas pretenden evitar la picadura del vector. Las primeras incluyen el uso de ropas que cubran las extremidades y de jabones impregnados con repelentes del vector. La protección de la vivienda exige que esté alejada entre 100 y 300 m de bosques y grupos de animales, su rociado periódico, y que cuente con cortinas y camas con toldillos impregnados de insecticidas como la permetrina.

Los toldillos deben estar fabricados en nailon o poliéster porque la acción residual del insecticida es mayor en estos materiales que en los de algodón.

Los orificios deben ser muy pequeños (160 orificios por centímetro cuadrado), para evitar que la diminuta *Lutzomyia* atraviese el toldillo. Pero, a pesar de que sus orificios no sean tan pequeños, si están impregnados con insecticida, se rechaza el vector. Si el toldillo no está impregnado con insecticida, *Lutzomyia* spp. puede atravesarlo, aunque los orificios sean pequeños.



Estas actividades requieren educación de la comunidad sobre la enfermedad y aportes económicos a cargo de los programas de salud, pues ya sabemos que las familias carecen de recursos y conocimientos para llevarlos a cabo.

Las recomendaciones generales de protección que aparecen en la “Guía de atención de la leishmaniasis” del Ministerio de la Protección Social (Guía 21) y que son utilizadas por el personal de las Fuerzas Militares, incluyen las siguientes.

Para la protección personal se recomienda: usar camuflado completo con mangas abajo, impregnado con permetrina, proceso que se repite a la tercera lavada de la prenda; usar jabones con acción repelente e insecticida; cambuches con toldillos de orificios menores de 1 mm, impregnados con permetrina; despejar de maleza los alrededores de los campamentos y bases militares; ubicar los sitios de eliminación de excretas lejos del cambuche; colocar mallas protectoras y mallas metálicas en puertas y ventanas de las bases militares que están en el área selvática; y educar el personal para que las acciones de aseo y autocuidado estén encaminadas a proteger la salud.

La presencia del vector está condicionada por factores ecológicos como el clima, la humedad, la temperatura, la vegetación y la presencia de animales vertebrados de los cuales alimentarse, factores que determinan su densidad relativa y su distribución espacial. Su control demanda conocer si son endofílicos (intradomiciliarios) o exofílicos (extradomiciliarios). Se debe conocer y destruir en lo posible sus lugares de reproducción, como cuevas de roedores, huecos de árboles y sitios de alimentación como basuras, desperdicios y colonias de animales domésticos. Los métodos de control incluyen los insecticidas en aerosol, los mosquiteros tratados con insecticida y la protección personal.



El control de los reservorios animales es complejo y debe adaptarse a la situación local. La destrucción de cuevas y sus habitantes roedores ha sido de utilidad en varios programas. El mayor empeño se relaciona con la leishmaniasis visceral, en la cual el sacrificio de los perros infectados es una recomendación general. No obstante, es discutible y no ha generado el impacto esperado (VÉASE CAPÍTULO 5. EPIDEMIOLOGÍA). El rociado de su piel una vez al mes con solución de permetrina al 65 % (Exspot) y los collares impregnados con deltametrina (Scalibor), reducen la infección canina.

VACUNAS

Representan un campo importante de investigación y ensayos clínicos, aunque estos no han producido resultados útiles para prevenir la enfermedad en el humano.

La variedad de las especies y de la reacción inmunitaria, exige un conocimiento profundo de los genes y proteínas del parásito que culminarán con la selección de antígenos inmunizantes efectivos.

Las vacunas de primera generación se han usado ancestralmente y consisten en la aplicación intradérmica de parásitos vivos (*L. major*) en niños, usualmente en la región glútea. Se origina una lesión local que cura espontáneamente, y deja inmunidad y una cicatriz oculta. No obstante, su tamaño y la eventual extensión de la enfermedad hicieron su generalización impracticable.

Hoy se ensayan cepas de *L. major* genéticamente seleccionadas que producen cicatrices aceptables.

La diversidad antigénica de especies no ha permitido ensayos semejantes en América, aunque se han hecho intentos con mezclas de parásitos y con *L. amazonensis*, sin resultados generalizables.

En las vacunas de segunda generación se utilizan proteínas recombinantes del parásito mezcladas con diferentes adyuvantes o ADN parasitario en plásmidos o vectores. Se busca que induzcan una reacción inmunitaria Th1 con linfocitos TCD 8 y que tengan larga duración.



Un avance importante reciente es el uso de una proteína recombinante del parásito (Leish-111f) unida a un adyuvante llamado monofosforil lípido A (MPL), que es agonista del receptor *toll* 4. Induce una reacción inmunitaria Th1.

La vacuna se llama LEISH-F1 + MPL-SE. Se ha ensayado en Colombia con resultados que indican inocuidad y buena reacción inmunitaria.

Los perros se han vacunado con Gp 63 y antígenos polipeptídicos de la superficie del parásito (PSA), con poco éxito. En Brasil está aprobada la vacuna para perros llamada Leishmune® desde 2004, que contiene ligandos para fucosa y manosa del parásito. Ha producido mejores resultados que el sacrificio de los animales.

Otro uso de las vacunas es la inmunoterapia, mencionada en el capítulo de Tratamiento.

Los siguientes cuadros resumen los conceptos anteriores.

CAPÍTULO 12
PREVENCIÓN



CICLO	MECANISMO DE INFECCIÓN	AFFECTADOS	MECANISMOS DE PROTECCIÓN
SELVÁTICO	El hombre es huésped accidental.	Mineros, militares, cazadores, turistas, taladores, indígenas	Repelente N,N-dietil-m-toluamida, cada 6 a 8 horas en áreas cutáneas expuestas
DOMÉSTICO RURAL	Los vectores llegan al peridomicilio, entran a las viviendas y transmiten la infección.	Núcleo familiar	Aspersión de cocheras, establos y viviendas de animales con deltametrina o lambdacihalotrina
DOMÉSTICO URBANO	Presencia de vectores en las poblaciones	Población urbana	Toldillos impregnados con deltametrina o lambdacihalotrina Fumigación de paredes con insecticidas de acción residual Mallas protectoras metálicas en puertas y ventanas Cortinas, toldillos o mosquiteros impregnados con piretroides Insecticidas antes de la época de mayor densidad de vectores Toldillos fabricados en nailon o poliéster con orificios muy pequeños (160/cm ²), impregnados con piretroides

CUADRO 12.1
Ciclos de transmisión de las leishmaniasis y prevención

CAPÍTULO 12
PREVENCIÓN



	EDUCACIÓN DE LA COMUNIDAD	CONTROL VECTORIAL	VIGILANCIA DE RESERVORIOS
OBJETIVOS Y ACTIVIDADES	<p>Conocer la enfermedad: transmisión, vectores, reservorios, formas clínicas, impacto en la salud</p> <p>Conocer mecanismos de protección individual</p> <p>Promover el diagnóstico temprano</p> <p>Eliminación de reservorios domésticos</p> <p>Mejorar las condiciones de vivienda y saneamiento básico</p>	<p>Disminuir la presencia del vector domiciliario y peridomiciliario.</p> <p>Disminuir y evitar el contacto del vector con las personas, mediante:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Aplicación de insecticidas de acción residual · Modificación de las condiciones de vivienda · Uso de toldillos de malla fina · Eliminación de basureros y otros criaderos · Implementación de medidas de protección individual · Desmonte de áreas entre 100 y 300 m alrededor de la vivienda 	<p>Se enfatiza en áreas con casos de leishmaniasis visceral.</p> <p>Diagnóstico de infección en perros con toma de muestra de sangre para serología (IFI, rk39), o aspirado del ganglio poplíteo</p> <p>Eliminar animales infectados (previo consentimiento de la comunidad)</p> <p>Vacunación de perros</p>

CUADRO 12.2
Tres intervenciones importantes para prevenir la enfermedad



ESTUDIO DE FOCO

Se hace en zonas reconocidas de transmisión cuando se detecta un incremento inusual de casos o ante la presencia de un solo caso de leishmaniasis visceral en zona endémica o no endémica. El estudio de foco consta de dos fases: la preparatoria y la de ejecución.

La fase preparatoria se inicia conformando un grupo multidisciplinario para hacer el estudio clínico-epidemiológico. Luego, se coordinan las actividades con la comunidad, estableciendo los objetivos y la importancia del estudio, para conseguir su participación y decidir los aspectos logísticos, como transporte, alojamiento y sitio de toma de muestras. Se debe caracterizar el área geográfica que se va a intervenir, elaborando croquis y considerando las rutas, las viviendas, la fauna, la flora y el clima. Finalmente, se deben organizar los datos poblacionales, como edad, sexo y lugar de residencia.

La fase de ejecución comprende una encuesta epidemiológica que incluya todos los casos probables y al mayor número posible de personas sanas. Se deben caracterizar los casos probables, con información sobre: vivienda, cercanía a zonas boscosas, desmonte de áreas cercanas, disposición de excretas y basuras, presencia de reservorios y medidas de protección. Es necesario aplicar la prueba de Montenegro para establecer la exposición a la infección. Los casos probables de leishmaniasis mucocutánea o visceral se deben remitir a centros de atención para practicar los exámenes pertinentes de laboratorio.



LECTURAS RECOMENDADAS

- Ministerio de la Protección Social. Guía 21. Guía de Atención de la leishmaniasis. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2007.
- Rezvan H, Moafi M. An overview of *Leishmania* vaccines: A narrative review article. Vet Res Forum. 2015;6:1-7.
- Convit J, Ulrich M, Polegre MA, Ávila A, Rodríguez N, Mazzedo MI, et al. Therapy of Venezuelan patients with severe mucocutaneous leishmaniasis or early lesions of diffuse cutaneous leishmaniasis with a vaccine containing pasteurized *Leishmania* promastigotes and bacillus Calmette-Guerin-preliminary report. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2004;99:57-62.

VACUNAS

- Abbasi A, et al. Induction of protection against leishmaniasis in susceptible BALB/c mice using simple DOTAP cationic nanoliposomes containing soluble *Leishmania* antigen (SLA). Acta Trop. 2013;128:528-35.
- Ault SK, Nicholls RS. El abordaje integral de las enfermedades tropicales en América Latina y el Caribe: un imperativo ético para alcanzar la justicia y la equidad social. Biomédica. 2010;30:159-63.
- Bates PA, Depaquit J, Galati EAB, Kamhawi S, Maroli M, McDowell MA, et al. Recent advances in phlebotomine sand fly research related to leishmaniasis control. Parasit Vectors. 2015;8:131-8.
- Carvalho AM, Magalhaes A, Carvalho LP, Bacellar O, Scott P, Carvalho EM. Immunologic response and memory T cells in subjects cured of tegumentary leishmaniasis. BMC Infect Dis. 2013;13:529.
- Convit J, Castellanos P, Rondón AJ. Immunotherapy versus chemotherapy in localized cutaneous leishmaniasis. Lancet. 1987;1:401-5.
- Convit J, Castellanos P, Ulrich M, Castés M, Rondón AJ, Pinardi ME, et al. Immunotherapy of localized, intermediate, and diffuse forms of American cutaneous leishmaniasis. J Invest Dermatol. 1989;160:104-15.
- Davies CR, Kaye P, Croft SL, Sundar S. Leishmaniasis: New approaches to disease control. Br Med J. 2003;326:377-82.
- Ferroglio E, Poggi M, Trisciuglio A. Evaluation of 65 % Permethrin spot-on and Deltamethrin-impregnated collars for canine *Leishmania infantum* infection prevention. Zoonoses Public Health. 2008;55:145-8.
- Firouzmand H, Badiie A, Khamesipour A, Heravi Shargh V, Alavizadeh SH, Abbasi A, et al. Induction of protection against leishmaniasis in susceptible BALB/c mice using simple DOTAP cationic nanoliposomes containing soluble *Leishmania* antigen (SLA). Acta Trop. 2013;128:528-35.
- Guha R, Gupta D, Rastogi R, Vikram R, Krishnamurthy G, Bimal S, et al. Vaccination with *Leishmania* hemoglobin receptor-encoding DNA protects against visceral leishmaniasis. Sci Transl Med. 2013;5:202ra121.
- Kobets T, Grekov I, Lipoldova M. Leishmaniasis: Prevention, parasite detection and treatment. Cur Med Chem. 2012;19:1443-74.
- Marcondes M, de Lima VM, de Araujo M de F, Hiramoto RM, Tolezano JE, Vieira RF, et al. Longitudinal analysis of serological tests officially adopted by the Brazilian Ministry of Health for the diagnosis of canine visceral leishmaniasis in dogs vaccinated with Leishmune (R). Vet Parasitol. 2013;8:649-52.



LECTURAS RECOMENDADAS

- Ministério da Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2a edição. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2007.
- Palatnik-de-Sousa CB. Vaccines for leishmaniasis in the forecoming 25 years. *Vaccine*. 2008;26:1709-24.
- Reveiz L, Maia-Elkhoury ANS, Nicholls RS, Sierra Romero GA, Yadon ZE. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: A systematic review update. *PLoS ONE*. 2013;8:e61843.
- Soto J, Medina F, Dember N, Berman J. Efficacy of permethrin-impregnated uniforms in the prevention of malaria and leishmaniasis in Colombian soldiers. *Clin Infect Dis*. 1995;21:599-602.
- Tiburcio MG, Anversa L, Kanunfre KA, Ferreira AW, Rodrigues Junior V, Silva L de A. Anti-*Leishmania infantum* IgG antibody avidity in visceral leishmaniasis. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20:1697-702.
- Vallur AC, Duthie MS, Reinhart C, Tutterrow Y, Hamano S, Bhaskar KR, *et al*. Biomarkers for intracellular pathogens: Establishing tools as vaccine and therapeutic endpoints for visceral leishmaniasis. *Clin Microbiol Infect*. 2013;20:374-83.
- Vélez ID, Robledo SM (editores). Manual de procedimientos para el diagnóstico y control de la leishmaniasis en Centro América. Medellín: PECET- Universidad de Antioquia; 2010.
- Vitoriano-Souza J, Moreira N, Menezes-Souza D, Roatt BM, de Oliveira Aguiar-Soares RD, Siqueira-Mathias FA, *et al*. Dogs immunized with LBSap vaccine displayed high levels of IL-12 and IL-10 cytokines and CCL4, CCL5 and CXCL8 chemokines in the dermis. *Mol Immunol*. 2013;56:540-8.

APÉNDICE 1

EXAMEN DIRECTO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE AMASTIGOTES DE *LEISHMANIA* SPP.

Con el examen directo para el diagnóstico de leishmaniasis cutánea, se busca identificar microscópicamente los amastigotes. Las muestras para el análisis proceden de un raspado de los bordes activos e infiltrados o del fondo de la lesión (FIGURA 9.1). El raspado puede obtenerse mediante lancetas, cuchillas de bisturí o limas de endodoncia, entre otros elementos. Las muestras se tiñen con coloraciones de Giemsa, Wright o Field.

BIOSEGURIDAD

Los profesionales y técnicos deben estar debidamente entrenados y capacitados en la obtención de muestras de calidad y en su análisis. Es necesario utilizar siempre los elementos básicos de bioseguridad para la manipulación de muestras y especímenes biológicos, tales como bata de trabajo, guantes desechables y tapabocas o careta. Se deben lavar las manos antes y después de cada procedimiento. El material para la atención del paciente debe ser nuevo, estéril y desechable. Se deben eliminar los residuos que contengan material biológico en bolsas rojas y, el material corto-punzante, en guardianes. El material químico debe desecharse en recipientes adecuados y debidamente rotulados para tal fin. Nunca deben echarse por el drenaje ni desecharse en bolsas rojas.

EQUIPO

- Microscopio de luz con objetivo de 100X

REACTIVOS Y MATERIALES

- Guantes de cirugía
- Alcohol
- Gasa estéril
- Láminas portaobjetos esmeriladas, nuevas, limpias y rotuladas con el nombre del paciente, la fecha y el número consecutivo de laboratorio
- Lápiz con punta de diamante
- Lancetas o agujas de endodoncia 45/80 de 25 mm
- Cinta médica de papel (Micropore®)
- Metanol
- Colorante comercial de Giemsa
- Agua destilada
- Aceite de inmersión

OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS

Material biológico

Para seleccionar el sitio de la toma de la muestra, se elige la lesión más representativa y, en caso de existir sobreinfección, la menos infectada. Los instrumentos para la toma de la muestra pueden variar según la presentación clínica de la leishmaniasis cutánea. Generalmente, se toman las muestras de las úlceras francas, eritematosas e infiltradas, con cuchillas de bisturí o lancetas (FIGURA 9.1). Para tomar la muestra con lanceta, se hace limpieza y desinfección de la lesión, y remoción de la costra –si la presenta– con alcohol al 70 % y gasa estéril.

Enseguida, se practica el raspado del borde o del centro de la úlcera, con la lanceta. Se prefiere el borde por presentar menos sangrado. El material obtenido se extiende de forma suave sobre una lámina portaobjetos. Se hacen tres extendidos por lámina. Si el material no es suficiente, se toma otro raspado del borde o fondo de la lesión, hasta completar tres preparaciones en tres láminas portaobjetos, es decir, nueve muestras en total (FIGURA 9.1). Después de tomar la muestra, se cubre la lesión con gasa estéril y cinta médica Micropore®.

La toma de la muestra con agujas de endodoncia se recomienda para las lesiones cerradas, verrugosas o de más de seis meses de evolución (FIGURA 9.1). También, es preferible para las lesiones que tengan abundante sangrado, en las que se dificulta la toma de muestra con lanceta.

La herida se limpia y desinfecta con algodón impregnado con alcohol. Se introduce la aguja o lima de endodoncia en un ángulo de 45° por el borde de la lesión hacia su centro, haciendo rotación continua de la aguja. Después de varias rotaciones de la aguja dentro de la lesión, se retira sin rotarla, con la misma inclinación con la que se introdujo (ángulo de 45°) (FIGURA 9.1). El material obtenido se extiende suavemente sobre un extremo de una lámina portaobjetos, limpia y nueva, rotando la aguja sobre la lámina. Se hacen tres extendidos por lámina. Si el material no es suficiente, se toma una nueva muestra, de todos los bordes de la lesión. Se preparan tres láminas con tres muestras cada una, es decir, se obtienen nueve muestras para analizar.

ANÁLISIS DE LA MUESTRA

El extendido o frotis se deja secar a temperatura ambiente durante cinco minutos. Luego, se fija con metanol hasta que se evapore y se tiñe con el colorante de Giemsa. Las láminas deben estar completamente secas, sin metanol, antes de colocar el colorante de Giemsa.

El colorante de Giemsa se usa en dilución de 1/10; se vierte un volumen de 5 ml por lámina, y se deja que actúe durante 20 minutos. Después, se lava con agua corriente. El tiempo de coloración puede variar según la marca comercial del reactivo.

Una vez secas y coloreadas las láminas, se adiciona a la primera una gota de aceite de inmersión para estudio con el objetivo de 100X. Se procede a buscar las formas de amastigotes que pueden encontrarse intracelulares o libres por desintegración de los macrófagos en el proceso (FIGURA 9.2).

Es importante observar todas las muestras contenidas en la lámina. Si no se encuentran amastigotes, se colorea la segunda lámina siguiendo el mismo procedimiento y, si esta es negativa, se pasa a la tercera lámina, antes de reportar el examen directo como negativo.

Los amastigotes se observan como cuerpos redondeados u ovoides de 2 a 5 μm de diámetro. El citoplasma es azul claro y puede presentar áreas que se tiñen más claramente. Posee un núcleo redondo u ovalado con un diámetro de 1 a 2 μm , de color azul o púrpura, con nucléolo o cariosoma central. A un lado se encuentra el cinetoplasto que se tiñe con mayor intensidad que el núcleo; puede verse redondo, ovalado, en forma de barra o tener un perfil corvo (FIGURA 9.2).

APÉNDICE 2

CULTIVO DE *LEISHMANIA* SPP.

El cultivo es una forma de aislar el parásito para confirmar el diagnóstico y para hacer estudios bioquímicos e inmunológicos de clasificación, para obtener antígenos, como los de la reacción de leishmanina, y para estudios y pruebas de sensibilidad o resistencia *in vitro* a los medicamentos.

Las muestras se obtienen de las lesiones humanas, de los vectores y de los reservorios.

PRINCIPIO DE LA PRUEBA

En el cultivo se obtienen promastigotes, móviles, con un flagelo largo en la parte proximal, que se observan con los objetivos de 20X y 40X de un microscopio invertido (FIGURA 3.8).

Se utilizan dos tipos de medios de cultivo: monofásicos y bifásicos. Los primeros son líquidos, para cultivo de células de insectos (medio de Schneider) o de mamíferos (medio RPMI), con suplemento de suero fetal bovino (SFB).

Los medios bifásicos están compuestos por una fase sólida de agar sangre en tubos inclinados, con una fase líquida superpuesta formada por vapor de agua condensado, un pequeño volumen de solución salina o una solución enriquecida.

En nuestro laboratorio se usa el medio de Séneca, enriquecido con bacto-peptona y *bacto-beef*, que propician la transformación de amastigotes en promastigotes.

BIOSEGURIDAD

Siempre se deben utilizar los elementos de bioseguridad básicos para la manipulación de muestras y especímenes biológicos, tales como bata de trabajo, guantes desechables y tapabocas o careta. Se deben lavar las manos antes y después de cada procedimiento. El material para la atención del paciente debe ser nuevo, estéril y desechable.

Los residuos que contengan material biológico se desechan en bolsas rojas y, el material con objetos cortopunzantes, en guardianes. El material químico debe desecharse en recipientes adecuados y debidamente rotulados para tal fin. Nunca deben echarse por el drenaje ni desecharse en bolsa roja.

EQUIPO

- Microscopio invertido de luz con objetivos de 20X y 40X
- Cabina de flujo laminar

MATERIALES Y REACTIVOS

- Guantes de cirugía
- Alcohol
- Gasa estéril
- Jeringas de insulina
- Gentamicina, 100 µg/ml
- Cinta médica de papel (Micropore®)
- Medios de cultivo

MEDIO DE CULTIVO DE SENEKJIE

Es un medio bifásico de agar con sangre desfibrinada de conejo, peptona, extracto de carne y otros componentes, que permite el aislamiento primario del parásito y el mantenimiento de las cepas de *Leishmania*. Facilita la transformación de amastigotes a promastigotes.

El medio de Senekjie se prepara en el laboratorio y se le adiciona gentamicina (10 mg/ml), con el fin de minimizar la contaminación de bacterias en los tubos de cultivo.

OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS

Procedimiento

Se preparan dos jeringas de insulina, con 0,1 ml de gentamicina (100 µg/ml) cada una. Se escoge la lesión más representativa y de menor tiempo de evolución y, en caso de existir sobreinfección, la menos infectada. Con guantes nuevos y estériles, se desinfectan los bordes de la lesión utilizando gasa estéril impregnada en alcohol al 70 %. En el borde más indurado de la lesión, se inserta la aguja de la jeringa de insulina sin empujar el émbolo, evitando que la gentamicina penetre en la piel.

Para macerar el tejido, se gira la aguja dentro de la piel en diferentes direcciones, succionando con el fin de aspirar tejido y líquido intersticial. Se retira lentamente la aguja y se succiona con mucho cuidado. No se debe aspirar sangre (FIGURA 9.1).

Utilizando el mechero y una rigurosa técnica de esterilidad, la muestra obtenida se siembra en un tubo de cultivo con medio de Séneca. Con otra jeringa, se hacen otros aspirados de igual forma en diversos sitios del borde de la lesión.

Usualmente, se utilizan de dos a cuatro tubos de cultivo por paciente. Los tubos de cultivo ya sembrados deben protegerse de temperaturas superiores a 28 °C. No deben guardarse en nevera, porque se impide el crecimiento de los parásitos. Se recomienda mantenerlos entre 24 y 27 °C, en una incubadora con estricto control de la temperatura. Si se carece de este equipo, por ejemplo, en trabajo de campo, pueden mantenerse a temperatura ambiente. Finalmente, se cubre la lesión con una gasa estéril y Micropore®.

ANÁLISIS DE LA MUESTRA

Se deben hacer lecturas microscópicas, por lo menos, dos veces a la semana durante cinco semanas, antes de informar el resultado como negativo.

Los cultivos se visualizan en los tubos primarios incubados con el microscopio invertido, con objetivo de 20X.

El tubo de vidrio que contiene el cultivo en la fase líquida, se ubica sobre el objetivo de 20X o 40X y se buscan los promastigotes (FIGURA 3.8).

Durante el período de incubación se puede secar la fase líquida del medio. Si esto ocurre, el medio se debe hidratar cada vez que sea necesario, con una gota (50 µl) de medio de Schneider con suplemento de suero fetal bovino al 10 %, en una cabina de flujo laminar. Si el cultivo se contamina con bacterias, se hace un pase agregando 100 µl de gentamicina (100 mg/dl) y, si es con hongos, agregando 100 µl de 5-fluorocitocina (500 mg/dl).

Este medio permite el crecimiento de *Histoplasma capsulatum*, una ayuda importante en el diagnóstico diferencial.

APÉNDICE 3

PRUEBA DE INMUNOFLORESCENCIA INDIRECTA PARA LA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IGG ANTI-*LEISHMANIA*

ALCANCE Y PROPÓSITO

Los métodos de inmunofluorescencia indirecta (IFI) tienen por objetivo identificar los anticuerpos circulantes de tipo IgG contra *Leishmania*.

PRINCIPIO DE LA PRUEBA

Es una técnica que se basa en la reacción antígeno-anticuerpo, la cual se evidencia por la fluorescencia de la membrana del promastigote, mediante la utilización de un marcador fluorescente. Como antígenos, se usan promastigotes totales de *Leishmania braziliensis*, *L. panamensis*, *L. amazonensis* o *L. infantum (chagasi)*.

Estos parásitos se encuentran fijados a una lámina portaobjetos, a la cual se le adiciona suero del paciente; si este contiene anticuerpos contra el parásito, se unen al antígeno. La reacción antígeno-anticuerpo se evidencia al adicionar un anticuerpo secundario (conjugado) marcado con un fluorocromo que, al ser expuesto a una fuente de excitación, permite la fluorescencia del parásito.

BIOSEGURIDAD

Es indispensable que los profesionales y técnicos se encuentren debidamente entrenados y capacitados en la obtención de muestras de calidad y en su análisis en los laboratorios de la red de referencia. También, es necesario utilizar los elementos de bioseguridad básicos para la manipulación de muestras y especímenes biológicos, tales como bata de trabajo, guantes desechables y tapabocas o careta. Se deben lavar las manos antes y después de cada procedimiento. El material para la atención del paciente debe ser nuevo, estéril y desechable. Se deben eliminar los residuos que contengan material biológico en bolsas rojas y, el material corto-punzante, en guardianes. El material químico debe desecharse en recipientes adecuados y debidamente rotulados para tal fin. Nunca deben echarse por el drenaje ni desecharse en bolsa roja.

EQUIPO

- Microscopio de fluorescencia con objetivo de 40X

MATERIALES Y REACTIVOS

- Láminas con sustrato de *Leishmania* spp.
- Solución tampón PBS (*Phosphate Buffered Saline*) 1X (pH 7,2)
- Azul de Evans al 1 %
- Reactivo diagnóstico Fluoline® (bioMérieux)
- Medio de montaje (INOVA Diagnostics Inc.)
- Controles internos, positivo y negativo, establecidos por cada laboratorio
- Suero de los pacientes

PROCEDIMIENTO

Al iniciar el proceso de la IFI, se requiere elaborar un diseño o mapa para el montaje de las muestras dentro de las láminas utilizadas; también, es importante templar los reactivos y muestras que se vayan a utilizar. Las muestras deben mezclarse antes del montaje de la prueba, con el fin de homogeneizar los anticuerpos presentes en el suero que se va a procesar.

Se prepara la dilución indicada para los controles y las diluciones seriadas de 1:16, 1:32, 1:64, 1:128, 1:256 y 1:512 de los sueros de los pacientes. Para hacer las diluciones, se utiliza una microplaca para ELISA, de la siguiente manera.

Se toman 150 μ l de solución tampón de PBS 1X (pH 7,2) y se adicionan al primer pozo y, 50 μ l, al resto de los pozos de la placa.

Se agregan 10 μ l de suero al pozo que contiene los 150 μ l de tampón PBS 1X, para obtener una dilución de 1:16. De esta dilución se toman 50 μ l y se pasan al segundo pozo, que ya contiene 50 μ l de PBS 1X. Se mezcla para homogeneizar el contenido y se continúa así sucesivamente hasta completar el resto de las diluciones.

Se coloca la lámina en una cámara húmeda y se sirven 20 μ l de las diluciones por analizar, en cada uno de los pozos de la lámina que contiene el antígeno. Se incuban en la oscuridad las láminas a 37 °C por 45 minutos.

Lavados: pasado el tiempo de incubación, se lava la lámina pozo a pozo, con solución PBS 1X (pH 7,2). Posteriormente, se coloca en una caja de Coplin PBS 1X (pH 7,2) y se sumerge la placa en la caja por cinco minutos a 100 rpm. Este procedimiento se repite dos veces.

Al finalizar el lavado, se aplica agua destilada para retirar las sales y evitar que se formen cristales, y se deja secar la lámina a temperatura ambiente.

Preparación del conjugado: utilizando PBS 1X (pH 7,2), se prepara una dilución de 1/10 del azul de Evans, el cual se encuentra comercialmente al 1 % (g/ml). Después, se prepara la dilución del conjugado con el azul de Evans diluido, según como se haya estandarizado en cada laboratorio, en nuestro caso, de 1/400 (Conjugado Fluoline G®). Se debe recordar que el conjugado se prepara protegido de la luz.

Se coloca la lámina en una cámara húmeda y se sirven 20 µl de las diluciones por analizar, en cada uno de los pozos de la lámina que contiene el antígeno. Se incuban las láminas en la oscuridad a 37 °C por 45 minutos.

Se repite el proceso de lavado descrito anteriormente.

Se coloca el medio de montaje en el borde de las láminas y se cubre la preparación con una laminilla.

Se observa al microscopio de fluorescencia con objetivo 40X. La reacción es positiva si se observa verde fluorescente en la membrana, el núcleo, el citoplasma y el flagelo del parásito, y la reacción es negativa si no hay fluorescencia en dichas estructuras (FIGURA 9.5).

INTERPRETACIÓN E INFORME

Reactivo: fluorescencia verde de los parásitos de *Leishmania* spp. Recuerde que se debe observar fluorescencia en todas las estructuras visibles del parásito. Se incluye hasta la última dilución en la cual exista reacción (FIGURA 9.5).

No reactivo: ausencia de fluorescencia en todo el parásito, el cual se observa de color rojo ladrillo.

APÉNDICE 4

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA EN LEISHMANIASIS MUCOCUTÁNEA Y VISCERAL

MÉTODO DIAGNÓSTICO MEDIANTE LA AMPLIFICACIÓN DEL GEN MINIEXÓN

ALCANCE Y PROPÓSITO

El objetivo de este método es diagnosticar e identificar especies de *Leishmania* hasta el nivel de subgénero (*Viannia*) y especie: *L. mexicana*, *L. amazonensis* o *L. infantum* (*chagasi*), mediante la amplificación del gen miniexón del parásito, por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a partir de extractos de ADN obtenidos de biopsias.

PRINCIPIO DE LA PRUEBA

La PCR es una reacción enzimática que sintetiza múltiples copias de ADN a partir de un fragmento inicial. Utiliza ciclos de desnaturalización, apareamiento con cebadores y extensión, realizados con una enzima ADN polimerasa termoestable, la polimerasa Taq.

La enzima replica las cadenas helicoidales de ADN, iniciando la extensión de la cadena complementaria a partir del extremo 3' de los cebadores o iniciadores (*primers*).

El blanco molecular seleccionado para el diagnóstico de la leishmaniasis corresponde al gen miniexón, que solo se presenta en el ADN del parásito.

Este gen tiene múltiples copias organizadas en tándem. Además, las regiones intergénicas que flanquean el gen son específicas para las especies, lo que permite su diferenciación.

Por lo tanto, al practicar la PCR se pueden diferenciar por el tamaño del producto amplificado, las siguientes especies: *L. mexicana*, *L. amazonensis* y *L. chagasi*.

Por otra parte, las especies del subgénero *Viannia* generan un único fragmento de 223 pares de bases, lo cual hace necesario utilizar enzimas de restricción, que cortan una secuencia específica de nucleótidos en el ADN, señalando los polimorfismos del ADN estudiado, procedimiento llamado *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP), que se utiliza para diferenciar las especies de este subgénero.

MATERIALES

Biológico

La metodología está validada para utilizar ADN purificado y cuantificado, extraído de biopsias. La concentración de ADN debe encontrarse idealmente entre 1 y 20 ng/μl.

Materiales

- Puntas con filtro de 10 μl
- Puntas con filtro de 20 μl
- Puntas con filtro de 200 μl
- Puntas con filtro de 1.000 μl
- Tubos Eppendorf de 1,5 ml
- Tubos para PCR de 0,2 μl
- Guantes de nitrilo
- Gradillas
- Cubetas refrigeradas
- Frascos de vidrio
- Probetas

- Erlenmeyer
- Vasos de precipitado
- Batas

Equipos

- Microcentrífuga
- Micropipeta de 0,5 a 10 μ l
- Micropipeta de 5 a 40 μ l
- Micropipeta de 20 a 200 μ l
- Micropipeta de 100 a 1.000 μ l
- Documentador de geles (GelDoc®)
- Termociclador
- Cuantificador de ácidos nucleicos
- Cámaras de electroforesis horizontal
- Cabina de seguridad biológica de clase 2 A/B3 (Forma Scientific Biological®)

Reactivos y soluciones

- Chelex® 100 (Bio-Rad Laboratories Inc.)
- Proteinasa K
- Cloroformo
- Cloruro de sodio (NaCl)
- Etanol
- Agua de grado biología molecular libre de ADNasas y ARNasas (agua tratada con dietilpirocarbonato, DEPC)
- Reactivo Platinum® Taq DNA Polymerase (incluye tampón de reacción y magnesio)
- Deoxirribonucleótidos trifosfato (dNTP): dATP, dCTP, dGTP y dTTP

- Oligonucleótidos iniciadores para gen miniexón (*Leishmania*)
- Agarosa
- SYBR® Safe (Life Technologies Corporation)
- Dimetilsulfóxido (DMSO) de grado biología molecular

Todos los reactivos utilizados en biología molecular son muy propensos a contaminarse, especialmente los utilizados en PCR. Por esta razón, deben manipularse apropiadamente antes y después de cada procedimiento.

Se debe hacer una limpieza exhaustiva de las pipetas y superficies de trabajo, utilizando una toalla de papel humedecida con hipoclorito de sodio al 0,2 % o cualquier otro producto comercial que contrarreste la contaminación. Se debe permitir que actúe, por lo menos, cinco minutos y luego se procede a removerlo con alcohol antiséptico (etanol al 75 %).

Se debe verificar que la superficie de trabajo y los equipos utilizados se encuentren completamente secos, antes de manipular los reactivos. Todos los reactivos para PCR deben ser manipulados bajo condiciones completamente asépticas y en cabina de flujo laminar. Todos los reactivos para PCR deben permanecer a -20 °C (a menos que se indique lo contrario) y se deben manipular sobre hielo, geles refrigerantes, gradillas refrigeradas u otro sistema que permita mantenerlos a una temperatura inferior a los 4 °C. Los reactivos para PCR deben manipularse con guantes de nitrilo libres de talco y bata exclusiva para el área.

Antes de iniciar el procedimiento, una vez colocados, se deben desinfectar los guantes con una pequeña cantidad de hipoclorito de sodio al 0,2 %, la cual debe frotarse completamente sobre toda la superficie de ambos guantes. Los excesos deben removerse con una toalla de papel esterilizada. Se debe evitar trabajar con los guantes húmedos.

No se deben utilizar materiales, equipos o implementos de bioseguridad que hayan sido usados en otras áreas de trabajo, sin que hayan sido debidamente descontaminados. Son una fuente potencial de contaminación por ácidos nucleicos.

PROCEDIMIENTO DE EXTRACCIÓN DEL ADN

Preparación de las muestras de biopsia a partir de muestras en parafina

Con el micrótopo o con una cuchilla de bisturí nueva, se hacen cortes de 1 mm de espesor del bloque de parafina. Se transfieren a un vial de 1,5 ml, nuevo y estéril, el cual se debe identificar con el código de la biopsia.

Extracción de ADN

DESPARAFINADO Y DEGRADACIÓN: al tubo que contiene los cortes de la biopsia en parafina, se le adicionan 400 µl de Chelex® 100 al 5 %, diluido en solución tampón estéril 1X TE Buffer (Invitrogen®).

Se incuba por ebullición (100 °C) durante 15 minutos para disolver la parafina.

Cuando el contenido del tubo sea completamente líquido, se adicionan 20 µl de proteinasa K (20 mg/ml) y se incuba durante dos horas a 65 °C.

Se mezcla vigorosamente para homogeneizar el contenido.

EXTRACCIÓN: se retira del baño de María y se adicionan 400 µl de cloroformo.

Se mezcla vigorosamente, usando el mezclador de vórtice.

Se centrifuga a 10.000g durante 15 minutos a 4 °C.

En un tubo nuevo estéril de 1,5 ml, se separa el sobrenadante, que es la fase que contiene los ácidos nucleicos.

PURIFICACIÓN: se adicionan 20 µl de NaCl 5M por cada 400 µl de sobrenadante obtenido.

Se adicionan 2 volúmenes de etanol frío al 100 % (2 a 8 °C) (con respecto al volumen obtenido de sobrenadante).

Se mezcla por inversión para homogeneizar.

Se precipita el ADN durante 16 horas a -20 °C o durante 2 horas a -70 °C.

Se centrifuga a 13.000 rpm a 4 °C durante 20 minutos.

Se retira el sobrenadante y se adiciona 1 ml de etanol frío al 70 % (2 a 8 °C).

Se centrifuga a 13.000 rpm a 4 °C durante 20 minutos.

Se retira el sobrenadante con cuidado de no desprender el material sedimentado (*pellet*) que contiene el ADN.

Se deja secar en una cabina de flujo laminar durante una hora o hasta eliminar el etanol residual (los tiempos prolongados de secado pueden afectar la integridad del ADN extraído), o en un horno a 50 °C durante una hora.

Se rehidrata el ADN con 150 µl de agua de grado biología molecular o solución tampón 1X TE.

Se tapa el tubo y se almacenan las muestras a -20 °C hasta su análisis.

PCR PARA EL GEN MINIEXÓN

Procedimiento

Se prepara un volumen final de 25 µl por muestra, es decir, 20 µl de la mezcla de reacción y 5 µl de la muestra analizada. Se deben hacer los cálculos pertinentes para la cantidad de controles y muestras que se vayan a montar.

Es importante tener en cuenta que, para los controles positivos, se usa ADN extraído de cultivos de cepas de referencia de *Leishmania*. Se debe emplear la muestra al 4 % del volumen final de reacción, es decir, se usa 1 µl de ADN de la cepa de referencia, que usualmente está entre 20 y 40 ng/µl, y se completa a 5 µl con agua estéril de

grado biología molecular. Los controles negativos tendrán los 5 µl de agua estéril de grado biología molecular.

NOTA: como volumen final, también se pueden usar 50 µl por muestra, de los cuales 40 µl corresponden a la mezcla de reacción y, 10 µl, a la muestra equivalente al 20 % del volumen final.

Preparación de las mezclas de reacción

Se desinfecta la cabina de flujo laminar destinada para la manipulación de reactivos.

Se retiran del congelador los reactivos para PCR, con excepción de la polimerasa Taq, y se colocan en una cubeta refrigerada.

Se descongelan lentamente los reactivos, evitando que lleguen a la temperatura ambiente.

Se rotulan los tubos de tal manera que se diferencien claramente los que contienen las muestras de los controles.

Los controles intrínsecos de la prueba corresponden a:

Control positivo: contiene ADN de la cepa de referencia de *Leishmania*.

Control negativo: contiene agua ultrapura en lugar de ADN del parásito.

Se colocan en la gradilla.

Control de reactivos: solo contienen la mezcla elaborada con los reactivos de PCR.

Se coloca en la cubeta refrigerada un tubo de 1,5 ml y se transfieren al tubo de 1,5 ml el volumen calculado para el agua, la solución tampón de reacción 10X, Mg, dNTP y los cebadores o iniciadores, utilizando puntas nuevas para cada caso.

Se retira la polimerasa Taq del congelador de -20 °C, se adiciona al tubo de 1,5 ml el volumen de enzima calculado y se devuelve inmediatamente al congelador.

Se mezcla suavemente el contenido del tubo y se transfieren 20 μ l de la mezcla de reacción a cada uno de los tubos de 0,2 ml rotulados anteriormente.

Los tubos con la mezcla de reacción se conservan a -20 °C hasta su uso.

Cada laboratorio debe estandarizar la prueba de acuerdo con sus condiciones.

En general, los reactivos para la PCR se utilizan en las siguientes concentraciones: Mg²⁺, 1,5 mM; dNTP, 200 μ M; iniciadores o cebadores, 1 μ M; ADN polimerasa, 1 unidad, y ADN, 1 pg a 1 ng.

ADICIÓN DE LA MUESTRA DE ADN

Las muestras deben manipularse de forma independiente, evitando mantener destapados por tiempos prolongados los tubos que contienen los extractos o las mezclas de reacción. Se deben utilizar siempre puntas nuevas para la adición de 0,2 ml de la muestra al tubo.

Los controles positivos deben manipularse de forma independiente debido a que pueden ser fuente de contaminación para las muestras.

Se debe desinfectar la cabina de flujo laminar destinada para la manipulación de muestras y extractos de ADN.

Se retiran del congelador los tubos que contienen los extractos de ADN que se van a evaluar junto con los controles utilizados y se colocan en una gradilla, descongelando lentamente los extractos de ADN dentro de la cabina de flujo laminar, evitando cambios bruscos de temperatura; se usa un mezclador de vórtice para cada uno de los tubos.

Se retira de la nevera la gradilla con los tubos de 0,2 ml que contienen la mezcla de reacción y se les adicionan 5 μ l de la muestra de ADN correspondiente; se homogeneiza el contenido del tubo con la pipeta, por medio de succiones sucesivas.

Se verifica que todos los tubos se encuentren bien cerrados.

AMPLIFICACIÓN DEL GEN MINIEXÓN

Solamente el personal debidamente entrenado puede poner en funcionamiento el termociclador. Una mala operación del mismo puede invalidar la prueba o causar daños importantes al equipo.

El termociclador se programa de acuerdo con el siguiente termograma de temperatura (CUADRO A.1).

ETAPA	TIEMPO	CICLO	TEMPERATURA
Desnaturalización inicial	8 minutos	-	95 °C
Desnaturalización	20 segundos	30	95 °C
Anillamiento	30 segundos	30	55 °C
Extensión	30 segundos	30	72 °C
Extensión final	5 minutos	-	72 °C

Cuadro A.1

Programa de temperatura para amplificación del gen miniexón

Se verifica que se encuentren tapadas correctamente todas las muestras y se colocan en el termociclador.

Se cierra y se inicia el programa de amplificación.

El termograma puede presentar cambios según el equipo utilizado.

EVALUACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE AMPLIFICACIÓN

Se corre la electroforesis de los productos amplificados bajo las siguientes condiciones: gel de agarosa al 2 % en solución tampón TBE (*Tris-borate-EDTA*) 0,5X y SYBR® Safe al 10 % del volumen final del gel. Se usan los siguientes parámetros: volumen de carga, 5 µl de muestra más 1,5 µl de solución tampón de carga; marcador de peso molecular, escalera de 50 o 100 pares de bases, y condiciones de corrida, 50 minutos en TBE 0,5X y 6 v/cm.

El gel se visualiza mediante un transiluminador de luz ultravioleta (UV) o un documentador de imagen como el GelDoc®.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

El control negativo no debe presentar ninguna banda de amplificación. La presencia de bandas de amplificación en el control negativo, invalida la prueba e indica contaminación de los reactivos de la PCR. En este caso, se descartan todos los reactivos y se debe repetir el análisis con reactivos nuevos, ajustándose estrictamente al protocolo.

El control de reactivos no debe presentar ninguna banda de amplificación. La presencia de bandas de amplificación en el control de reactivos, invalida la prueba e indica contaminación de los reactivos o de los insumos utilizados en la extracción. Se descartan todos los reactivos e insumos utilizados y se debe repetir la extracción con reactivos e insumos nuevos, ajustándose estrictamente al protocolo de extracción.

El control positivo debe presentar bandas de amplificación acordes con la especie de *Leishmania* correspondiente (CUADRO A.2).

COMPLEJO	ESPECIE DE <i>LEISHMANIA</i>	TAMAÑO DEL PRODUCTO (PARES DE BASES)
<i>Leishmania</i>	<i>L. amazonensis</i>	308
	<i>L. infantum (chagasi)</i>	426
	<i>L. mexicana</i>	340
<i>Viannia</i>	<i>L. guyanensis</i>	226
	<i>L. braziliensis</i>	226
	<i>L. panamensis</i>	226

Cuadro A.2

Tamaño de los productos amplificados según la especie de *Leishmania*

En la visualización de los resultados se recomienda aumentar el contraste del equipo utilizado, dado que se puede observar una baja intensidad de la banda, considerando la naturaleza de la muestra y la baja carga parasitaria.

La ausencia de banda para el control de reactivos indica una preparación inapropiada de la mezcla de reacción e invalida el resultado. Se debe repetir el análisis ajustándose estrictamente al protocolo.

INFORME DE RESULTADOS PARA FINES DIAGNÓSTICOS

Positivo: se identifica ADN de *Leishmania* spp. en la muestra analizada.

Negativo: no se identifica ADN de *Leishmania* spp. en la muestra analizada.

Positivo para L. amazonensis: en el gel se observa una banda de 308 pb.

Positivo para L. mexicana: en el gel se observa una banda de 340 pb.

Positivo para L. infantum (chagasi): en el gel se observa una banda de 426 pb.

Positivo para Leishmania, subgénero Viannia: en el gel se observa una banda de 226 pb.

APÉNDICE 5

DEPARTAMENTOS Y MUNICIPIOS EN DONDE SE HAN CONFIRMADO CASOS DE LEISHMANIASIS VISCERAL

- **BOLÍVAR:** Carmen de Bolívar, Cartagena
- **CÓRDOBA:** El Contento, Loricá, Momil, Moñitos, San Andrés de Sotavento
- **SUCRE:** Chalán, Colosó, Corozal, Los Palmitos, Palmito, Morroa, Ovejas, Sampués, San Pelayo, Sincelejo
- **SANTANDER:** Bucaramanga, El Carmen, El Carmen de Chucurí, Girón, Lebrija, San Andrés, San Gil

El primer caso de leishmaniasis visceral descrito en Colombia (1944), se identificó como originario de San Vicente de Chucurí; posteriormente, se demostró que era originario de Lebrija.

- **CUNDINAMARCA:** Agua de Dios, Girardot, Guataquí, Jerusalén, La Peña, Nilo, Ospina Pérez, Pulí
- **TOLIMA:** Ataco, Carmen de Apicalá, Chaparral, Coello, Coyaima, Cunday, Espinal, Flandes, Guamo, Icononzo, Melgar, Natagaima, Ortega, Prado, Saldaña
- **HUILA:** Aipe, Algeciras, Campoalegre, Neiva, Paicol, Palermo, Tello, Tesalia, Vega Larga, Villa Vieja, Yaguará

Esta lista significa que siempre que se encuentre un paciente, niño o adulto, originario de estos municipios o localidades, con fiebre, hepato-esplenomegalia, anemia y leucopenia, debe estudiarse y manejarse como leishmaniasis visceral, mientras no se demuestre otra entidad.