

Leishmaniasis. Revisión

Leishmaniasis. A review

DIANA S VERA-IZAGUIRRE,* ELISA VEGA-MEMIJE,*
MARCO R QUINTANILLA-CEDILLO,** ROBERTO ARENAS*

* Departamento de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

** Servicio de Dermatología Clínica Carranza Chetumal Q. Roo

RESUMEN

ANTECEDENTES: LA LEISHMANIASIS SE COMPONE DE UNA DIVERSIDAD DE EXPRESIONES CLÍNICAS QUE VARÍAN EN SEVERIDAD, DESDE UNA ÚLCERA CUTÁNEA QUE CICATRIZA ESPONTÁNEAMENTE HASTA UNA ENFERMEDAD VISCERAL. RESULTA DE LA INFECCIÓN CON EL PROTOZOARIO *LEISHMANIA SPP*. EL ORGANISMO SE TRANSMITE A LOS HUMANOS POR LA MORDEDURA DEL MOSQUITO. EL HOMBRE ES UN HOSPEDERO ACCIDENTAL Y COMO HOSPEDEROS NATURALES SE INCLUYEN ROEDORES, PEQUEÑOS MAMÍFEROS Y PERROS. LA ENFERMEDAD SE PRESENTA EN REGIONES TROPICALES Y SUBTROPICALES EN TODOS LOS CONTINENTES, CON EXCEPCIÓN DE AUSTRALIA.

A ESCALA MUNDIAL, DOS MILLONES DE NUEVOS CASOS SE PRESENTAN CADA AÑO Y UNA DÉCIMA PARTE DE LA POBLACIÓN ESTÁ EN RIESGO DE PRESENTAR INFECCIÓN. LA ENFERMEDAD ES ENDÉMICA EN EL NORESTE DE ÁFRICA, MEDIO ORIENTE, PARTES DE EUROPA, SURESTE DE MÉXICO, AMÉRICA CENTRAL Y DEL SUR; HAY TAMBIÉN EPIDEMIAS BIEN RECONOCIDAS. LA INCIDENCIA DE LEISHMANIASIS ESTÁ EN AUMENTO, CON UN INCREMENTO DEL 500% EN LOS ÚLTIMOS SIETE AÑOS.

PALABRAS CLAVE: LEISHMANIASIS, ENDÉMICA

ABSTRACT

BACKGROUND: LEISHMANIASIS CONSTITUTES A VARIETY OF HUMAN DISEASES RANGING IN SEVERITY FROM A SPONTANEOUSLY HEALING SKIN ULCER TO AN OVERWHELMING VISCERAL DISEASE. LEISHMANIASIS RESULTS FROM AN INFECTION WITH THE PROTOZOAN PARASITE *LEISHMANIA SPP*. THE ORGANISM IS TRANSMITTED TO HUMANS BY THE BITE OF THE SANDFLY. HUMANS ARE USUALLY ACCIDENTAL HOSTS AND A VARIETY OF RODENTS, SMALL MAMMALS, AND DOGS ARE INCLUDED AS NATURAL HOSTS. DISEASE IS GEOGRAPHICALLY AND ECOLOGICALLY WIDESPREAD, OCCURRING IN TROPICAL AND SUBTROPICAL REGIONS ON ALL CONTINENTS EXCEPT AUSTRALIA.

WORLDWIDE, TWO MILLION NEW CASES OCCUR EACH YEAR, AND A 10TH OF THE WORLD'S POPULATION IS AT RISK OF INFECTION. THE DISEASE IS HIGHLY ENDEMIC THROUGHOUT NORTHERN AFRICA, THE MIDDLE EAST, PARTS OF EUROPE, AND CENTRAL AND SOUTH AMERICA, BUT EPIDEMICS ARE WELL RECOGNISED. THE INCIDENCE OF LEISHMANIASIS IS INCREASING, WITH MANY ENDEMIC AREAS REPORTING A 500% INCREASE OVER THE PAST SEVEN YEARS.

KEY WORDS: LEISHMANIASIS, ENDEMIC

Introducción

Enfermedad crónica de piel, mucosas o vísceras producidas por diferentes especies de protozoarios intracelulares del

género *Leishmania* que se transmite al ser humano por vectores de los géneros *Lutzomyia*, *Phlebotomus* y otros menos frecuentes; las manifestaciones clínicas dependen de la especie del parásito y del estado inmunitario del huésped.^{1, 2}

CORRESPONDENCIA:

Dra. Diana Sugely Vera-Izaguirre
Departamento de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Calzada de Tlalpan 4800, Col. Toriello Guerra, Del. Tlalpan, CP 14000, México DF
Tel. 5665-3511 ext. 168 o 5606-2989.
e-mail: dvioo@yahoo.com

Epidemiología

Es cosmopolita, endémica en varias partes de la India, Rusia, Asia, África y la región del Mediterráneo. En América es una zoonosis selvática transmitida por artrópodos dípteros flebotomíneos zoófilos, y se observa desde el sur de

Estados Unidos hasta Argentina. Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) es una de las grandes endemias, actualmente en la categoría I, y es considerada una de las enfermedades infecciosas más importantes, para la cual no existe control adecuado.³ Su prevalencia es de 12 millones de personas en todo el mundo, con otros 350 millones de personas en riesgo de infección.^{3,5} En México la enfermedad no es de notificación obligatoria, por lo que hay un subregistro nacional. Se calcula que anualmente se presentan 400 nuevos casos de leishmaniasis.³ El 90% de los casos cutáneos ocurren en Afganistán, Brasil, Irán, Perú, Arabia Saudita y Siria.^{4,6} La OMS tiene registrado que 90% de los casos con leishmaniasis se encuentra en Bangladesh, Nepal, India, Brasil, y Sudán, considerándose que la incidencia anual es de 500 mil casos, de los cuales mueren 200 mil. En América Latina se calculan 59 300 casos por año, y en Costa Rica la prevalencia es de 1 por 1 000 habitantes. Se presentan en zonas selváticas, tropicales, con altitudes de 0 a 1 500 m sobre el nivel del mar, temperatura media de más de 20°C, y precipitación pluvial de 1 500 a 3 000 mm³. Es más frecuente en épocas de lluvias; también se ha observado en zonas semidesérticas. Predomina en varones por razones ocupacionales; en agricultores, cazadores, arqueólogos, militares⁷ y otros.^{1,8} El factor de riesgo para leishmaniasis cutánea se incrementa en varones adultos y en individuos que habitan en casas de madera.⁸

En México se han observado todas las formas clínicas. Predominan ampliamente la cutánea pura y la cutaneocondral. Las zonas endémicas son: sur de Veracruz, Tabasco, Oaxaca, Chiapas, Campeche, Quintana Roo, Yucatán, Coahuila, Nuevo León, Morelos y Jalisco. En Guatemala, 80% de los casos provienen de la zona del Petén, que colinda con la república mexicana.¹

Etiopatogenia

Protozario unicelular dimorfo del *Phylum protozoa*, *Subphylum sarcomastigophora*, superclase *Mastigophora*, clase *Zoomastigophora*, orden *Kinetoplastida*, familia *Trypanosomatidae*, suborden *Trypanosomatina*, género *Leishmania*.¹ En su ciclo de vida tiene dos estadios: 1) flagelado o promastigote, que es extracelular fusiforme, mide de 12 a 20 μm (15-25 μc de largo y 1.5-3.5 μc de ancho), tiene un núcleo central y un flagelo anteronuclear que nace del cuerpo basal situado delante del cinetoplasto; se encuentran en artrópodos (dípteros), que los adquieren al ingerir la sangre de los segundos y más tarde los transmite. Corresponde a la fase del ciclo en el intestino del vector invertebrado; 2) aflagelo-



Foto 1. Leishmaniasis cutánea.

lado o amastigote (cuerpos de Leishman-Donovan), que es intracelular obligado, se encuentra en las células fagocíticas del hospedero vertebrado, es redondeado, mide 2.5 a 3.5 μm de diámetro, tiene un núcleo grande excéntrico y un cinetoplasto que consta de blefaroplasto y cuerpo basal, de donde nace un rizoplasto que se convierte en flagelo en el promastigote.

La enfermedad es transmitida por la picadura de pequeños dípteros pilosos de 3 a 4 mm de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia*, el primero endémico en el Viejo Mundo (Mediterráneo, Medio Oriente, África e India), y el segundo en América central y del sur; en México sólo se ha demostrado como vector a *Lutzomyia olmeca*, aunque se han encontrado otras *Lutzomyias* infectadas (se le conoce como "papalotilla"⁹); es menos frecuente *Sergentomyia*. Los mosquitos transmisores habitan en planicies bajas y húmedas, proliferan en temporadas de lluvias, sin embargo, la mayor incidencia de casos en Quintana Roo se presenta después de la temporada de lluvias. Es un díptero de actividad crepuscular y nocturna que vuela en tramos cortos y a unos cuantos centímetros del suelo. La hembra hematófaga requiere sangre para el desarrollo de los huevos y adquiere el parásito al ingerir sangre con macrófagos infectados de hospederos vertebrados. En el intestino del insecto el parásito inicia un proceso de maduración y diferenciación que dura de 4 a 25 días, los amastigotes se transforman en promastigotes procíclicos (forma flagelada inmadura), y se adhieren al epitelio del intestino medio de la mosca mediante la molécula lipofosfoglicano (LPG). Este promastigote madura y se transforma en promastigote metacíclico infectante. Por cambios en las moléculas de LPG el parásito se desprende

del epitelio intestinal y migra a la faringe y la cavidad bucal del díptero. Al picar, nuevamente, el insecto regurgita el parásito y lo transmite al hospedero vertebrado (seres humanos, mamíferos —como roedores y perros—, o reptiles),³ donde es fagocitado por macrófagos, células de Langerhans epidérmicas o monocitos circulantes. Una vez dentro de los fagolisosomas se diferencia en amastigote, se reabsorbe su flagelo y prolifera intensamente por fisión binaria, provocando el rompimiento de la célula; pueden generar una infección subclínica manifestada sólo por la intradermoreacción o una infección autolimitada después de un periodo de incubación de 20 a 90 días. Esto constituye la forma cutánea localizada, o si la infección se disemina, la forma difusa. Los amastigotes liberados infectan células vecinas y el ciclo realizado entre 53 y 100 días se cierra cuando vuelve a picar al hospedero vertebrado infectado.^{1, 3} Los reservorios para la leishmaniasis cutánea en México son habitualmente roedores silvestres como *O. pyllotis* y se ha discutido si los perros tienen alguna intervención en el mantenimiento de la endemia en las áreas periurbanas.

Lainson y Shaw dividieron al género *Leishmania* en dos subgéneros: *Leishmania* (L.) y *Viannia* (V.), según el sitio en que se desarrollen en el intestino del insecto transmisor. La localización de *Leishmania* es suprapilórica, próxima a la probóscide, mientras que *Viannia* se aloja en las porciones

media y posterior del intestino. Por lo que a los subgéneros *Leishmania* (L.) y *Viannia* (V.) de acuerdo con el sitio de unión y desarrollo en el intestino del mosquito, se denominan suprapilarios y peripilarios, respectivamente.³

En la actualidad las leishmanias patógenas para el ser humano se clasifican según su biología molecular. Su distribución geográfica está determinada por estas características (Cuadro 1).

En América predominan los complejos *L. mexicana* y *L. braziliensis*. En el Viejo Mundo la enfermedad es causada por *L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopica* y *L. donovani*.³

Factores patogénicos

La enfermedad empieza con la inoculación de la *Leishmania* en 1 mm de la piel por la picadura del mosquito transmisor. Las células del sistema fagocítico mononuclear atacan al parásito mediante diversos receptores que reconocen principalmente dos moléculas que cubren su superficie: una glicoproteína de 63 kDa (gp63) con actividad metaloproteasa y el lipofosglucano (LPG), un glicofosfolípido anclado a la membrana mediante glicosilfosfatidil inositol (GPI) y compuesto por una larga cadena de dominios repetitivos de fosfosacáridos específicos para cada especie de *Leishmania*.³

Aún no se establece si el aumento de la respuesta inmunitaria se debe a eliminación o disminución de la carga

CUADRO 1			
Clasificación molecular de leishmaniasis y distribución geográfica			
GÉNERO	SUBGÉNERO	ESPECIE	DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA
Leishmania	Leishmania	donovani	India, África Mediterráneo México, América del Sur, Medio Oriente y Asia Central
		• donovani	
		• infantum	
Leishmania	Leishmania	chagasi infantum	
		major	Norte de África, Asia Central, Medio Oriente, India
		tropica	Norte de África, Asia Central, Medio Oriente, India
Leishmania	Leishmania	aethiopica	Etiopía, Kenia
Leishmania	Leishmania	• mexicana	Texas, México, Centroamérica América del Sur Venezuela Venezuela Venezuela
		• amazonensis,	
		• pifanoi	
		• venezuelensis	
		• garnhami	
Leishmania	Viannia	• braziliensis	Brasil, Centroamérica Guyana, Surinam, Brasil Panamá, Costa Rica, Colombia
		• guyanensis	
		• panamensis	
Leishmania	Viannia	peruviana	Perú, Argentina

parasitaria antigénica. Las formas graves parecen condicionadas por un defecto genético. Según lo adecuado de la respuesta linfocítica, la enfermedad puede ser localizada con tendencia a la curación espontánea, o generalizada y progresiva. En las formas cutáneas localizadas no hay inmunidad humoral; en la forma cutaneomucosa pueden detectarse anticuerpos específicos IgG, y en la cutánea difusa en ocasiones hay cifras altas de IgA. Los cambios de las concentraciones séricas de anticuerpos no siempre revelan la eficacia terapéutica.

La leishmaniasis cutánea, al igual que la lepra, se presenta en forma bipolar, en la que la LCL representa al polo “benigno” y los pacientes cursan con una intensa respuesta inmunitaria celular (normoérgica o hiperérgica) que lleva a la curación y, en el otro extremo del espectro se encuentra la LCD o polo (anérgico), en donde los pacientes cursan con una enfermedad progresiva que generalmente tiene un desenlace mortal; estos dos extremos dan respuesta positiva y negativa respectivamente en la intradermorreacción con leishmanina (prueba de Montenegro).^{1,3} Aunque se puede pensar que la forma cutaneomucosa se colocaría en un grupo intermedio o fronterizo, dicha forma no puede ubicarse en una zona intermedia, ya que es una forma altamente hiperérgica, producida siempre por *Leishmania braziliensis*, la cual no forma parte del espectro de las formas cutáneas.

Por acción de una citosina inhibitoria, el factor de transformación de crecimiento beta (TGF-β), hay desequilibrio en las poblaciones de linfocitos; también hay títulos bajos de interferón gamma (IFN-γ) y superproducción de interleucina 4 (IL-4), que aumenta la citotoxicidad de los macrófagos e inhibe su activación y la síntesis de interleucina 1 (IL-1) y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α); al parecer la generación de radicales superóxido por el macró-

fago es la principal defensa contra microorganismos patógenos intracelulares.

La leishmaniasis es un modelo para entender los mecanismos reguladores de la residencia del huésped y su susceptibilidad a la enfermedad. El contacto entre *Leishmania* y las células inmunocompetentes favorece una respuesta inmunitaria dirigida a la eliminación del parásito. La epidermis parece tener importancia en el inicio del proceso inflamatorio. Hay factores que pueden afectar el proceso inmunorregulador, entre ellos células epidérmicas presentadoras de antígenos (Langerhans y queratinocitos), células T efectoras, y citocinas. En la leishmaniasis cutánea hay abundantes células de Langerhans, queratinocitos y moléculas de adherencia celular 1 (ICAM-1) y del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) de clase II (HLA-DR), así como acumulación selectiva de linfocitos T epidérmotrópicos que expresan antígenos relacionados con la función de leucocitos (LFA1), y generación de respuesta Th1. En la leishmaniasis cutaneomucosa hay expresión exacerbada de ICAM-1, HLA-DR y queratinocitos; pérdida de células de Langerhans de tráfico de linfocitos y granulomas Th1 y Th2. En la leishmaniasis difusa los queratinocitos no expresan ICAM-1 o HLA-DR, hay pocas células de Langerhans y un defecto en la producción de linfocinas; el granuloma muestra respuesta Th2 con muchos parásitos en los macrófagos.¹

Clasificación

Las formas clínicas dependen de las diferencias inmunitarias del huésped y de las especies del parásito. La clasificación más simple es la siguiente: 1) cutánea (localizada y diseminada (difusa); 2) cutaneomucosa; 3) visceral o kala-azar.^{1,6}

La clasificación inmunopatológica de las leishmaniasis aparece en el Cuadro 2.

CUADRO 2

Clasificación inmunopatológica de la leishmaniasis

FORMAS INMUNOALÉRGICAS	FORMAS INMUNOANÉRGICAS
1. Abortiva (subclínica)	1. Cutánea difusa (nodular diseminada)
2. Cutánea	2. Visceral o kala-azar
a) Lesión única	
b) Linfagítica	
c) Diseminada no anérgica	
3. Mucosa	3. Cutánea secundaria (a la visceral) o leishmanoide ¹
4. Tegumentaria (cutaneomucosa)	

Cuadro clínico

La *Leishmaniasis cutánea localizada* (LCL), o botón de Oriente o Bagdad, se origina por *L. tropica*, en Oriente; no se tiene la certeza de cuál es el agente causal en México. Aunque en México la forma más común es la leishmaniasis cutánea producida por *Leishmania* (*L.*) *mexicana*, la LCL es similar al botón de Oriente. Ocurre en áreas expuestas a la picadura de insectos (cara, tronco y extremidades), entre dos a cuatro semanas después de ésta, pero puede ser después de años.^{1,3,6} En el sitio de la picadura aparece un nódulo eritematoso asintomático de 1 a 10 cm de diámetro, que en el transcurso de 1 a 3 meses se agranda y transforma en una úlcera de bordes indurados y de coloración violácea. Las úlceras pueden ser únicas o múltiples (dependiendo del número de veces que fue picado el sujeto), redondeadas, de fondo limpio e indoloras si no están infectadas secundariamente.³ Los sujetos con LCL ocasionalmente curan espontáneamente en un lapso de 6 meses a 4 años, dejando una placa deprimida y discrómica con telangiectasias. La linfangitis regional es rara. En regiones endémicas, 33% de los enfermos pueden presentar reinfecciones; es posible la autoinoculación.

Se llama *forma abortiva* si la lesión es una “pápula” regresiva; botón macho a un nódulo no ulcerado y botón hembra cuando se ulcera. Se consideran dos tipos clínicos: 1) húmedo o rural, que predomina en cabeza y extremidades, con muchos nódulos furunculoides, lesiones satélite y linfadenitis, con pocos parásitos en la biopsia, y 2) seco o urbano, localizado en cara, con pocos nódulos que se ulceran, y con abundantes parásitos en la biopsia.

Cuando afecta los pabellones auriculares causa la forma *cutáneo-condral* o úlcera de los chicleros, causada por *L. m. mexicana* (Biagi, 1953). Esta especie genera lesiones leves y no produce metástasis nasofaríngeas; comienza con una lesión, como la picadura de un insecto, que genera una placa infiltrada o úlcera crónica, de fondo exudativo, a menudo indolora (sin embargo, casi siempre es dolorosa especialmente al tacto, cuando tiene sobreinfección), que puede curar espontáneamente a largo plazo y dejar mutilaciones en forma de muesca.¹



Foto 2. Leishmaniasis cutáneo-condral.

Se tiene que sospechar el diagnóstico de LC en niños que presentan lesiones faciales crónicas, nodulares o ulceradas; excepcionalmente se ha llegado a confundir acrodermatitis enteropática, del cual se puede distinguir si existe respuesta a la suspensión del suplemento con Zn.⁴

La *Leishmaniasis cutánea difusa* (LCD) o tegumentaria —aunque podría adoptar el nombre de *nodular diseminada*, el término *difusa* es mejor porque se han encontrado parásitos aún en zonas sin nódulos— se caracteriza por falta de respuesta inmunitaria celular hacia antígenos del parásito, permitiendo la diseminación incontrolada de éste, con desarrollo de lesiones en casi toda la piel, con excepción del cuero cabelludo y en ocasiones las mucosas. En esta forma

clínica el parásito se disemina lentamente por el líquido tisular, por la linfa o por vía sanguínea.³ Se origina por el complejo *L. mexicana* (*L. m. pifanoi*); predomina en zonas expuestas, pabellones auriculares, mejillas y extremidades; se caracteriza por nódulos y placas infiltradas de superficie lisa o verrugosa, de color pardo rojizo y consistencia firme, que pueden o no ulcerarse. Pueden observarse linfedema, linfadenopatía, mal estado general y en ocasiones fiebre.¹ En los pacientes mexicanos observados principalmente en el estado de Tabasco, se ha documentado invasión de mucosas orofaríngea y nasofaríngea con nódulos dolorosos que pueden llegar a obstruir la vía aérea; además lesiones en los genitales externos y en las plantas de los pies.³

La *Leishmaniasis cutaneomucosa* (LCM), cutánea americana o espundia, cursa con invasión y destrucción de la mucosa nasofaríngea. Las especies causantes de esta forma clínica pertenecen al complejo *L.(V.) braziliensis*,⁶ *L.(V.) guyanensis*, *L.(V.) panamensis* y *L.(V.) peruviana*. En Perú se conoce como “uta”, y siempre se desarrolla después de que desaparecen las lesiones cutáneas; ocasionalmente puede presentarse hasta 20 años después. En Panamá hay una forma ulcerada (úlceras de Bejuco), causada por *L. panamensis*. Afecta a jóvenes; generalmente las lesiones se inician en la mucosa nasal y se propagan a la mucosa orofaríngea, a la laringe, y a la piel de nariz y labios.³ La lesión cutánea primaria es un nódulo que se ulcera o puede hacerse vegetante; es posible

que haya linfangitis y adenitis.¹ La muerte del paciente ocurre por neumonía, obstrucción laríngea, sepsis secundaria o inanición.³

La *Leishmaniasis visceral* (LV) o kala-azar (fiebre negra), se debe a *L. donovani*¹⁰ (India y este de África), *Leishmania infantum* (área del Mediterráneo) y *Leishmania chagasi* (Sudamérica). La LV generalmente tiene un periodo de incubación de 3 a 8 meses, aunque existen informes de hasta 34 meses. La población en riesgo incluye niños menores de 5 años, pacientes inmunocomprometidos y personas desnutridas. Los síntomas pueden iniciar gradualmente o de manera súbita.³ Produce lesiones en el sistema reticuloendotelial, y se manifiesta por adenomegalias, hepatoesplenomegalia, anemia, leucopenia, hipergamaglobulinemia, fiebre (intermitente y generalmente con dos picos al día), pérdida de peso, astenia, pigmentación cutánea, así como áreas hipopigmentadas en frente y alrededor de la boca, las manos y la línea central del abdomen.^{1, 3, 11}

En los últimos años se ha incrementado el número de pacientes coinfectados por VIH y *Leishmania*, en especial en áreas del Mediterráneo, emergiendo como una infección oportunista común y seria.¹² Incluso en áreas que son endémicas para leishmaniasis visceral (Brasil, Argelia, Túnez, países del este de África –Sudán–, e India) es probablemente subestimada debido a las dificultades para su diagnóstico.^{11, 13}

El típico paciente con coinfección de VIH-*Leishmania* es un hombre joven quien utiliza drogas intravenosas (IV). La alta prevalencia de la enfermedad entre los que utilizan drogas IV sugiere una posible transmisión del parásito por la contaminación de las jeringas; este grupo de pacientes frecuentemente presentan una parasitemia. Las características clínicas de la infección por *Leishmania* se observan en individuos con inmunosupresión grave: cuenta de CD4+ menor de 200 cels/mL en más del 90% de los pacientes con infección por el VIH.¹²

También se han mencionado formas atípicas agudas que semejan una enfermedad de la colágena. Un estudio en ratones encontró que *L. mexicana* era capaz de atacar las fibrillas de colágena y desnaturalizarlas.¹⁴ La interacción de los promastigotes de *L. mexicana* con la colágena tipo I fue dosis dependiente, y por tanto los autores postulan que esto confiere un tropismo específico para la piel por parte del parásito.⁸

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza basándose en la lesión típica junto con la historia de exposición. En cada localización existe un

número considerable de diagnósticos diferenciales, por consiguiente la confirmación por laboratorio, y preferentemente complementada con la identificación de la especie de *Leishmania* es lo deseable.

No existe un método enteramente confiable, por lo que es conveniente utilizar varios que se tengan al alcance. La biopsia se toma del borde activo de la lesión y es examinada con tinciones de rutina o especiales; se utiliza también frotis e inoculación para cultivo. En laboratorios de investigación se han utilizado anticuerpos monoclonales para mejorar la sensibilidad de la detección.

La identificación de las especies de *Leishmania* es tradicionalmente por el análisis de la isoenzima y constituye el método de referencia para la identificación precisa del parásito,⁶ aunque en gran cantidad de lugares es impráctica. Cada vez más se han utilizado técnicas moleculares basadas en el DNA del cinetoplasto, porque facilitan la identificación y tipificación de las especies en una sola técnica. Su gran sensibilidad es particularmente útil en lesiones antiguas, en las cuales el número de parásitos es bajo. Sin embargo no está bien establecida la relación precisa entre los métodos de análisis de isoenzimas y reacción en cadena de polimerasa (PCR).⁶

La serología ha sido de poco valor en la leishmaniasis cutánea, pero ahora existen reportes del uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la cual da la esperanza de kits de bajo costo para facilitar un diagnóstico rápido. Estas técnicas son sensibles y específicas.^{9, 15} En un estudio en Sudán con 28 casos de LC confirmada con una combinación de características clínicas y de laboratorio, la PCR tuvo una sensibilidad del 86% cuando se utilizó sola y del 93% cuando se combinó con Southern blotting.¹⁶

La detección del antígeno de *Leishmania* en orina a través de la prueba de aglutinación en látex (Katex) parece ser una promesa tanto para el diagnóstico como para el pronóstico en leishmaniasis visceral. En pacientes con coinfección con VIH y leishmaniasis visceral, pueden dar buenos resultados el frotis sanguíneo y los cultivos.¹⁵

Datos histopatológicos

Hay atrofia o hiperplasia de la epidermis. La lesión en personas con LCL se caracteriza por un infiltrado inflamatorio consistente de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas con áreas de necrosis focal. En las fases tempranas de la infección se pueden detectar macrófagos infectados, que se traducen como escasos histiocitos vacuolados que contienen el parásito (cuerpos de Leishman), así como infiltrados in-

tensos de neutrófilos. Sin embargo, en fases tardías disminuyen los macrófagos infectados, por lo que en estos casos es difícil observar el parásito y predominan los infiltrados linfohistiocíticos, con tendencia a formar granulomas tuberculoides (con presencia de células gigantes, macrófagos fusionados debido a la persistencia de componentes antigénicos del parásito) rodeados de un manguillo de linfocitos. Las lesiones de pacientes con LCD presentan macrófagos altamente parasitados y pocos linfocitos en toda la dermis.^{1,3}

Son convenientes las tinciones de Wright y Giemsa.¹ Adicionalmente existen diferencias relacionadas con los individuos y la localización geográfica. Elhassan y cols.¹⁷ encontraron distribuciones relativamente distintas para cada uno de los cinco tipos histológicos de Ridley: en el tipo A se encuentra una gran cantidad de macrófagos parasitados sin necrosis; el tipo B muestra una gran cantidad de macrófagos parasitados con necrosis; el tipo C muestra necrosis focal; el tipo D una tuberculide reactiva, y el tipo E es como el tipo D, pero con ausencia de células plasmáticas. La mayoría de los casos del Sudán y Arabia se presentan como tipos B y C. El tipo B también es frecuente en Nicaragua y Guayana. En Irán los tipos A y D son los más comunes. La biopsia puede ser compatible o diagnóstica.

La variedad en la presentación de los síntomas puede que no sea un problema si se encuentra a los parásitos, pero frecuentemente la identificación por las técnicas estándar no es satisfactoria.⁸

Datos de laboratorio

La intradermoreacción o reacción de Montenegro es sensible y específica, positiva en las formas localizadas y negati-

va en las anérgicas; una prueba positiva apoya el diagnóstico (especialmente cuando el paciente no pertenece a zonas endémicas), pero una negativa no lo excluye. Los parásitos se observan en frotis o en impronta teñido con Giemsa o Wright. Para que este estudio resulte eficaz es necesario raspar la úlcera con una hoja de bisturí y no causar hemorragia. El cultivo se realiza en medio NNN o una variante del medio bifásico de Evans, a 22 °C, por 4 semanas, y muestra de promastigotes.

Pueden detectarse anticuerpos por aglutinación directa, inmunofluorescencia directa y fijación del complemento, ELISA, inoculación de cricetos o anticuerpos monoclonales.

Diagnóstico diferencial

Forma cutánea: tuberculosis luposa, espotricosis fija, complejo cutáneo vascular de pierna, condritis nodular crónica, epiteloma espinocelular, cromomycosis, furunculosis, carcinoma basocelular.

Forma anérgica: lepra lepromatosa nodular, xantomas, cicatrices queloides, lobomycosis, linfomas.

Forma cutaneomucosa: paracoccidioidomycosis.

Profilaxis

La erradicación del transmisor, que resulta una tarea difícil, disminuye la frecuencia de la enfermedad por periodos, y se logra con tratamiento de los enfermos, uso de insecticidas, desecación de aguas estancadas, empleo de repelentes de insectos a base de dietiltoluamida o permetrina, que incluso pueden aplicarse sobre la ropa (aunque esta protección no ha mostrado su utilidad, por ejemplo en Irán), uso de ropa gruesa con mangas y pantalones largos, pabellones para dormir, y evitación de caminatas nocturnas en zonas selváticas, porque las picaduras de *Pblebotomus* es máxima entre las 18:00 y las 6:00 hrs. Una forma de prevención es exponer a la persona a la inoculación del parásito en zonas cubiertas del cuerpo. La OMS ha considerado de alta prioridad en el futuro la aplicación de una vacuna (leishmanias muertas y BCG) que proteja contra todos los tipos de leishmaniasis.¹

Las diferentes formas de leishmaniasis cutánea son distintas en su etiología, epidemiología, transmisión y distribución geográfica. En la mayoría de las instancias la enfermedad se limita a una o pequeñas úlceras cutáneas que se desarrollan en el sitio donde los parásitos fueron depositados durante la mordida del vector. Las lesiones típicamente cicatrizan espontáneamente después de varios meses, pero algunas pueden seguir un curso crónico grave.



Foto 3. Histopatología, con histiocitos y amastigotes (Giemsa 100X).

Se adquiere por lo general una inmunidad protectora que sigue a la infección cutánea con *Leishmania spp*, por tanto la prevención de la enfermedad a través de inmunización profiláctica parece ser factible. Desde que la introducción de la vacuna con parásitos virulentos vivos se asoció a efectos adversos inaceptables, la atención se enfocó a parásitos muertos o vivos atenuados. Mientras que las vacunas con parásitos tienen la ventaja de liberar múltiples epítopes antigénicos necesarios para la iniciación de una amplia respuesta inmune, la eficacia de la vacuna con promastigotes muertos en varios estudios clínicos a la larga no ha sido satisfactoria. La estimulación inmune persistente o repetida por los antígenos parasitarios y/o expresión sostenida de IL-12 son elementos aparentemente críticos en el desarrollo de una inmunidad duradera.⁵

Tratamiento

La cutánea puede curar sola a corto y largo plazo. Dan muy buen resultado los antimoniales trivalente por vía parenteral, como el repodral y la antiomalina, 2 a 3 ml (0.02 a 0.03 g) en días alternos en series de 12 a 20, y los pentavalentes como glucantine (antimoniato de neglumina), 10 a 60 mg/kg por 12 días a tres semanas, o hasta obtener datos de curación clínica y parasitológica, y el pentostam (estibogluconato sódico) 20 mg/kg/día, por 20 días. En las formas cutáneas, o ante riesgo cardiovascular, también pueden inyectarse antimoniales por vía intralesional, 0.2 a 1.5 ml cada semana; habitualmente en México se realiza cada tercer día, con un número de 10 a 12 aplicaciones en total hasta la curación clínica, no la parasitológica, ya que pueden existir parásitos sin la enfermedad.

En la forma difusa es útil la pentamidina, 4 mg/kg; puede usarse un esquema de dos ampollitas de 120 mg/día en tres aplicaciones, o una ampollita diaria en dos a tres series de 10, a intervalos de 10 días. Los efectos adversos de los antimoniales pueden ser reacción local, anorexia, náusea, vómito, mialgias, artralgias, aumento de enzimas hepáticas, y alteraciones electrocardiográficas. Una alternativa es el tratamiento combinado con antimonirales pentavalente e inmunoterapia con vacuna de promastigotes muertos. En la forma visceral un tratamiento efectivo y seguro es la miltefosina oral.

En la forma anérgica se utiliza anfotericina B y su forma liposómica, así como factor de transferencia.

En algunos casos de leishmaniasis cutánea ha sido útil la diaminodifenilsulfona, 3 mg/kg/día por 3 semanas. En casos por *L. mexicana* hay respuesta al ketoconazol 200-600 mg/día,

o al itraconazol, 200-400 mg/día, durante 1 a 2 meses. También se han usado rifampicina, 600 a 1200 mg/día por más de 2 meses sola o con isoniazida; interferón- γ y alopurinol, 20 mg/día, metronidazol, 250 mg 3 veces al día en ciclos de 10 a 15 días; trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 mg 2 veces al día durante 4 semanas. Incluso se ha usado la lidocaína con buenos resultados.

En las formas viscerales se utiliza anfotericina B, interferón- γ recombinante humano por vía parenteral o intralesional, o interleucina-2.¹

Las drogas de primera línea son los antimoniales, pero se utiliza la anfotericina B y sus formulaciones lipídicas para tratar leishmaniasis visceral que no responde a antimoniales.^{11, 13} La anfotericina B liposomal es un tratamiento efectivo de la leishmaniasis visceral en adultos inmunocompetentes y niños, incluyéndose a aquellos con enfermedad resistente. La droga también produce una buena respuesta en pacientes inmunocomprometidos, pero los rangos de recaídas en estos pacientes son altos.

Existen nuevos avances terapéuticos que se desarrollan activamente como medicamentos portadores de blancos específicos para la localización del parásito, reduciéndose los efectos adversos; uso de inmunomoduladores; evaluación de los productos naturales; estudios de farmacocinética y combinaciones. Estudios clínicos recientes con paramomicina y miltefosina mostraron que son exitosas, siendo una promesa en el futuro como terapia de leishmaniasis visceral.¹³

Localmente deben usarse antisépticos, algunos recomiendan sulfato de paramomicina a 15% y cloruro de metilbenzetonio a 12% dos veces al día por 10 días a 3 semanas o solución de sulfato de bleomicina al 1% por vía intralesional. También se ha recurrido con eficacia relativa a termoterapia, criocirugía, legrado (curetaje), láser y radioterapia.¹ Conviene tratar la sobreinfección que acompaña con frecuencia a las formas cutáneo-condrales.

Conclusiones

Los protozoarios parásitos del género *Leishmania* constituyen un grupo biológicamente diverso de organismos tripanosomátidos flagelados. La mayoría de las especies son patógenas para el hombre y otros animales y pueden diferenciarse genética, bioquímica e inmunológicamente.¹⁸⁻²¹

La enfermedad es endémica en muchas regiones tropicales y subtropicales del mundo con una prevalencia global de 12 millones de casos y una población en riesgo de aproximadamente 350 millones,²² por lo que se considera un verdadero problema de salud pública, no sólo por su magnitud

creciente, sino también por consecuencias socioeconómicas y psicológicas, ya que son enfermedades debilitantes, incapacitantes y en muchos casos mortales.

La leishmaniasis cutánea localizada que observamos al menos en la península de Yucatán, tiene una gran diversidad de manifestaciones clínicas que semejan diferentes patologías, por lo que se debe hacer hincapié en el diagnóstico diferencial. Por otra parte, hay formas clínicas que no están descritas, como los casos de infiltración localizada sin nódulos ni úlceras, pero sin diseminación y con prueba de Montenegro positiva.

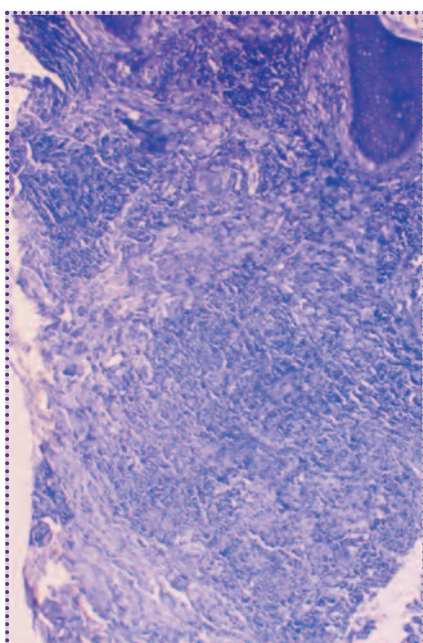


Foto 4. Histiocitos vacuolados con amastigotes (Giemsa 40X)

REFERENCIAS

1. Arenas, R. *Leishmaniasis*. Atlas. Dermatología, diagnóstico y tratamiento 2005; 111: 456-459
2. Roberts LH. *Leishmaniasis [Clinical review: Science, medicine, and the future]*. British Medical Journal 2000; 321 (7264): 801-804
3. Flisser A, Pérez-Tamayo R. *Leishmaniasis. Aprendizaje de la parasitología basada en problemas*. 2006; 41: 394-409
4. Jones Jennifer M, Vega-López F, Higgins E, Bowling J. *Leishmaniasis in children- A case series*. J Am Acad Dermatol 2004; 175: 45
5. Melby P. *Vaccination against cutaneous leishmaniasis*. Am J Clin Dermatol 2002; 3 (8): 557-570
6. Hepburn N. *Management of cutaneous leishmaniasis*. Curr Opin Infect Dis 2001; 14: 151-154
7. MMWR. *Cutaneous Leishmaniasis in US Military Personnel-Southwest/Central Asia, 2002-2003*. Arch Dermatol 2004; 140: 135-136
8. Burgess IF. *Cutaneous parasites. (Review Article)*. Current Opinion in Infectious Diseases 1998; 11 (2): 107-111
9. Antonovich D. *Cutaneous Leishmaniasis: A Diagnostic Challenge*. J Am Acad Dermatol 2004; 394: 103
10. Beena KR. *Identification of parasite antigen, correlation of parasite density and inflammation in skin lesions of post kala-azar dermal leishmaniasis*. J Cutan Pathol 2003; 30: 616-620
11. Berman J. *Chemotherapy of leishmaniasis: recent advances in the treatment of visceral disease (Review Article)*. Current Opinion in Infectious Diseases 1998; 11 (6): 707-710
12. Calza L, Marinacci G, Manfredi R, Colangeli V et al. *Disseminated cutaneous leishmaniasis after visceral disease in a patient with Aids*. J Am Acad Dermatol 2004; 50: 461-465
13. Loiseau PMB, Christian. *Recent strategies for the chemotherapy of visceral leishmaniasis. (Review Article)*. Current Opinion in Infectious Diseases 1999; 12 (6): 559-564
14. Lira R, Arguello C. *Leishmania mexicana: binding of promastigotes to type I collagen*. Exp Parasitol 1997; 85: 149-157
15. Clive R, Davies PK, Simon L Croft, Shyam Sundar. *Leishmaniasis: new approaches to disease control*. BMJ 2003; 326: 377-382
16. Jebbari HD, Robert B. *Recent advances in leishmaniasis. (Review Article)*. Current Opinion in Infectious Diseases 1998; 11 (5): 535-539
17. Elhassan AM, Khalil E, Fadl A, Elhassan MM. *The pathology of cutaneous leishmaniasis in the Sudan: a comparison with that in other geographical areas*. Ann Trop Med Parasitol 1996; 90: 485-490
18. Beverley SM, McMahon-Pratt D. *Evolution of the genus Leishmania as revealed by comparison of nuclear DNA restriction fragment patterns*. Proc Natl Acad Sci USA 1987; 84: 484-488
19. Grimaldi Jr DJ, McMahon-Pratt D. *Identification and distribution of New World Leishmania species characterized by serodeme analysis using monoclonal antibodies*. Am J Trop Med Hyg 1987; 36: 270-287
20. Kreutzer RD, Semko ME. *Biochemical identities and differences among Leishmania species and subspecies*. Am J Trop Med Hyg 1987; 36: 22-32
21. Wirth DF, Barker R Jr, Dourado H, Suesebang L, Albuquerque B. *Leishmaniasis and malaria: New tools for epidemiologic analysis*. Science 1986; 234: 975-979
22. Desjeux P. *Human leishmaniasis: epidemiology and public health aspects*. World Health Stat Q 1992; 45: 267-275