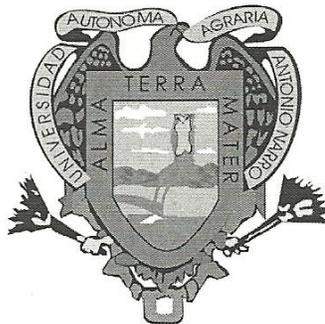


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



“Leishmaniasis Canina (Situación Actual)”.

POR

Julio César Ángel Martínez

MONOGRAFÍA

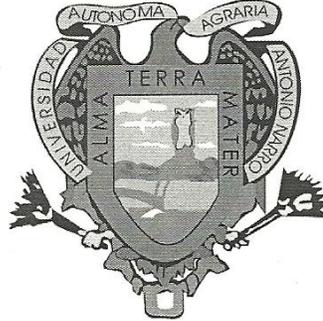
**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL
TÍTULO DE:**

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

TORREÓN, COAHUILA

JUNIO 2012

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**

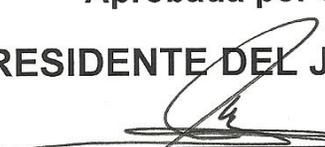


“Lehismaniasis Canina (Situación Actual)”.

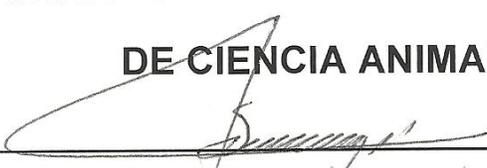
MONOGRAFÍA

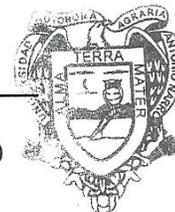
Aprobada por el

PRESIDENTE DEL JURADO


MVZ. FRANCISCO J. CARRILLO MORALES

**COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL
DE CIENCIA ANIMAL**


MVZ. RODRIGO I. SIMÓN ALONSO



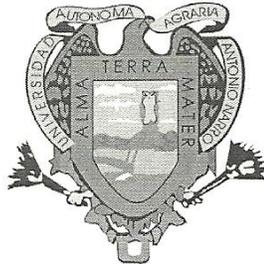
Coordinación de la División
Regional de Ciencia Animal

TORREÓN, COAHUILA

JUNIO 2012

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA
ANTONIO NARRO
UNIDAD LAGUNA**

DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



“Leishmaniasis Canina (Situación Actual)”.

MONOGRAFÍA

Aprobada por el H. Jurado examinador

MVZ. FRANCISCO J CARRILLO MORALES

PRESIDENTE

MVZ CUAUHTÉMOC FÉLIX ZORRILLA

VOCAL

MC. JOSÉ LUIS FRANCISCO SANDOVAL ELÍAS

VOCAL

MVZ RODRIGO ISIDRO SIMÓN ALONSO

VOCAL SUPLENTE

TORREÓN, COAHUILA

JUNIO 2012

ÍNDICE GENERAL

PÁGINA	
Agradecimientos.....	1
Resumen.....	2
Título.....	3
Introducción.....	3
Definición.....	5
Leishmaniasis canina.....	5
Agente etiológico.....	12
Ciclo biológico de la leishmania.....	15
El vector.....	17
Reservorio.....	18
Transmisión.....	19
Aspectos epidemiológicos.....	19
Fisiopatología.....	20
Aspectos clínicos.....	24
Diagnóstico de leishmaniasis.....	31
Antecedentes epidemiológicos.....	31
Cuadro clínico.....	31
Diagnóstico de laboratorio.....	32
Diagnóstico diferencial.....	37
Tratamiento.....	37
Leishmaniasis cutánea.....	38
Leishmaniasis mucocutánea.....	38
Bibliografía.....	43

AGRADECIMIENTO

A Dios:

Primeramente le doy gracias a Dios por estar vivo, por la salud, sabiduría, fuerza para salir adelante y que sin su bendición no lo hubiera logrado.

A mis padres:

Con respeto y admiración, por su dedicación, por sus grandes apoyos y paciencia para forjar en mí un hombre responsable, por enseñarme que por más grandes sean los problemas siempre hay que levantar la mirada y salir adelante por estar conmigo siempre.

A mi tío:

Con gran admiración le doy gracias a mi tío "Mauricio Ángel Jiménez" por ser esa persona que me brindó la oportunidad de apoyarme durante toda la carrera, ya que sin su apoyo este logro no hubiera sido posible

A mis hermanos:

Por ser ellos unos de los motores por quienes he luchado y superado para salir adelante y les doy gracias por apoyarme siempre.

A toda la familia:

En general a todos por su comprensión y apoyarme siempre en las buenas y en las malas. A mi abuelo "Rosendo Ángel García, q.e.p.d" que me hubiera encantado compartir este momento tan especial.

A mis amigos:

Por conocerlos y compartir experiencias que nos han juntado en el camino que en el futuro nos enfrentaremos con cada problema. También al M.V.Z Luis Manuel García "el Tele" q.e.p.d. que se nos adelantó en el camino y que ha sido unos de los motivos por seguir adelante.

A los médicos.

Por sus ejemplos, su enseñanza y experiencia por acompañarme durante 5 años y por orientarme, apoyarme para lograr terminar mi profesión como MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA.

Gracias a todos.

RESUMEN

La leishmaniosis canina es una enfermedad producida por un parásito (leishmania) que es transmitido al perro mediante la picadura de un mosquito. El desarrollo de la enfermedad varía en función de los órganos que se vean afectados. Los primeros síntomas pueden aparecer meses después de recibir la picadura del mosquito.

La sintomatología más frecuente es pérdida parcial del pelaje, caspa, pérdida de peso y heridas en la piel. El primer síntoma clínico más habitual es la pérdida de pelo, sobre todo alrededor de los ojos, orejas y la nariz. Según la enfermedad va avanzando, el perro pierde peso aunque no pierde el apetito. Son habituales las heridas en la piel, especialmente en la cabeza y en las patas, en las áreas donde el perro está en contacto con el suelo al tumbarse o sentarse. Cuando el cuadro se vuelve crónico, este se complica observándose en muchos casos síntomas relacionados con insuficiencia renal. La picadura del mosquito transmite la enfermedad solo si previamente había picado a otro perro ya infectado. Los perros NO transmiten la leishmaniosis a las personas.

Entre otros lugares geográficos, la leishmaniosis canina aparece principalmente en muchos países de América Latina y en todos los países de la región mediterránea, incluyendo Portugal, España, Francia, Italia, Malta, Grecia, Turquía, Israel, Egipto, Libia, Túnez, Argelia y Marruecos.

. La aproximación diagnóstica más exacta considera tres criterios que deberán abordarse en el siguiente orden: Antecedentes epidemiológicos, Cuadro clínico sugestivo de leishmaniasis, y Exámenes de laboratorio: métodos directos e indirectos.

Palabras claves: **Leishmaniasis, Situación Actual, Epidemiología, Diagnóstico y Tratamiento**

TITULO. "LEISHMANIASIS CANINA (SITUACIÓN ACTUAL)".

Introducción.

En los últimos 10 años, el número de personas afectadas por las distintas formas clínicas de la leishmaniasis en el continente americano ha aumentado notablemente, sobre todo en América Central y en algunas zonas de América del Sur. Esto se debe en gran parte a la irrupción del hombre en las regiones selváticas, en el caso de la leishmaniasis cutánea y mucocutánea, y a la urbanización desordenada, en el de la leishmaniasis visceral.

Como consecuencia de lo anterior, esta multifacética zoonosis parasitaria, que se mantiene como enzootia silvestre en focos más o menos bien conocidos, ha dado lugar a una creciente demanda de cooperación técnica especializada de la Oficina Sanitaria Panamericana para mejorar su diagnóstico, tratamiento, prevención y control. En ella se refleja la experiencia acumulada no solo por distinguidos especialistas del continente americano, sino también por aquellos que han tenido la oportunidad de emprender la lucha contra la leishmaniasis en otras regiones del mundo, bajo condiciones bioecológicas diversas.

Esperamos que este escrito facilite la tarea de los trabajadores sanitarios que enfrentan cotidianamente este problema de salud pública en los servicios locales de salud, y hacemos votos para que el empleo rutinario de la información que en su contenido incluye conduzca a la mejora de la notificación y de la vigilancia epidemiológica de la leishmaniasis en 10 países afectados.

La leishmaniasis canina es una enfermedad producida por un parásito (leishmania) que es transmitido al perro mediante la picadura de un mosquito. El desarrollo de la enfermedad varía en función de los órganos que se vean afectados. Los primeros síntomas pueden aparecer meses después de recibir la picadura del mosquito.

La sintomatología más frecuente es pérdida parcial del pelaje, caspa, pérdida de peso y heridas en la piel. El primer síntoma clínico más habitual es la pérdida de pelo, sobre todo alrededor de los ojos, orejas y la nariz. Según la enfermedad va avanzando, el perro pierde peso aunque no pierde el apetito. Son habituales las heridas en la piel, especialmente en la cabeza y en las patas, en las áreas donde el perro está en contacto con el suelo al tumbarse o sentarse. Cuando el cuadro se vuelve crónico, este se complica observándose en muchos casos síntomas relacionados con insuficiencia renal.

La picadura del mosquito transmite la enfermedad solo si previamente había picado a otro perro ya infectado. Los perros NO transmiten la leishmaniosis a las personas. Solo aquellas personas con un sistema inmunitario muy débil podrían contraer esta enfermedad, pero NO por el contacto con perros enfermos, es decir, NO existe ningún peligro de contagio por tener un perro enfermo en casa. La leishmaniosis se puede curar, si bien es importante diagnosticar la enfermedad lo antes posible. Actualmente NO existe vacuna contra la leishmaniosis.

El riesgo de contraer esta enfermedad se da principalmente en los países de la cuenca mediterránea y en América Latina. Siendo las épocas de mayor calor las de más riesgo.

NO existe en el mercado ningún producto que asegure una prevención total contra la picadura del mosquito y por lo tanto no es posible reducir por completo los riesgos de que tu perro contraiga esta enfermedad. No obstante hay productos como collares antiparasitarios, pipetas, aerosoles que ayudan a prevenirla, pregunta siempre a tu veterinario. Una vez pasado el verano puede ser conveniente realizar un análisis al animal, de esta forma sabrás si ha sido contagiado y las posibilidades de curación aumentan, ya que se diagnostica la enfermedad en una fase temprana.

DEFINICIÓN

Leishmaniosis Canina:

La leishmaniosis canina es una enfermedad parasitaria grave en el perro, causada por un parásito (protozoo microscópico) denominado Leishmania.

El primer síntoma clínico más habitual es la pérdida de pelo, sobre todo alrededor de los ojos, orejas y la nariz. Según la enfermedad va avanzando, el perro pierde peso aunque no pierde el apetito. Son habituales las heridas en la piel, especialmente en la cabeza y en las patas, en las áreas donde el perro está en contacto con el suelo al tumbarse o sentarse. Cuando el cuadro se vuelve crónico, este se complica observándose en muchos casos síntomas relacionados con insuficiencia renal.

Entre otros lugares geográficos, la leishmaniosis canina aparece principalmente en muchos países de América Latina y en todos los países de la región mediterránea, incluyendo Portugal, España, Francia, Italia, Malta, Grecia, Turquía, Israel, Egipto, Libia, Túnez, Argelia y Marruecos.

En España las regiones más afectadas son las de Aragón, Cataluña, Madrid, Baleares, Levante, Murcia, Andalucía, Castilla-La Mancha, Extremadura, Castilla y León. Se observa en otras regiones pero con menos intensidad.

La enfermedad se transmite a través de un mosquito, llamado flebótomo. De ahí que, si hay mosquitos, hay riesgo de contagio. La temporada de peligro comienza con el calor, normalmente en mayo y finaliza en septiembre u octubre si se prolonga el verano. Durante el invierno los mosquitos permanecen en estado de larvas cuaternarias y son inofensivas. En las zonas más cálidas de España encontramos mosquitos prácticamente todo el año y por consecuencia el peligro existe todo el año.

La leishmaniosis es una enfermedad que causa la muerte a la mayoría de los perros afectados por ella y que no reciben tratamiento y vigilancia posterior. Hay varios tipos de Leishmania: Leishmania tropica, mejor, infantum. La leishmaniosis canina muestra un extraordinario polimorfismo clínico.

La característica más importante de la leishmaniosis canina es su extraordinario polimorfismo clínico. La leishmaniosis canina es una enfermedad sistémica o visceral y esto significa que puede afectar a numerosos sistemas u órganos y que, en la práctica, hay que incluirla en la mayoría de los diagnósticos diferenciales [1-3].

Debido a que los signos clínicos de la leishmaniosis canina no son patognomónicos, una buena evaluación de la reseña, de la anamnesis y de la exploración física es muy importante para confirmar la relación directa entre la infección por Leishmania y la clínica que muestra el perro.

Por ejemplo, no hay que olvidar que la leishmaniosis puede afectar a perros de cualquier raza, si bien algunas como el pastor alemán o el bóxer parecen ser más susceptibles [4-6]. También parece que hay una mayor predisposición de los machos a desarrollar la enfermedad [6-8], como ya está descrito en la especie humana [9] o en el hámster [10].

Además, la leishmaniosis canina tiene una distribución bimodal, con un pico de perros afectados con edad inferior a los 3 años y un segundo pico entre los 8 y 10 años de edad [6]. Es también muy importante saber si el perro vive o ha estado en áreas endémicas de leishmaniosis canina, si ha podido estar expuesto a los vectores transmisores de la misma (flebotomos) o si ha recibido tratamientos que puedan alterar el funcionamiento de su sistema inmunitario. La anamnesis se completa con la descripción de los signos clínicos que ha detectado el propietario en su perro y que pueden ser compatibles con la leishmaniosis canina [11].

Los signos clínicos (tabla 1) que se presentan en la leishmaniosis son producidos por dos principales mecanismos patogénicos, que vimos en el capítulo anterior:

Por un lado, una inflamación granulomatosa no supurativa en los lugares donde se multiplica el parásito
Y, por otro, el depósito de inmunocomplejos en distintas localizaciones anatómicas [12].

Debido al primer mecanismo se han descrito manifestaciones clínicas en piel, hígado, intestino, ojos, riñón, hueso y mucosas [13-18]. Debido al segundo mecanismo aparecen lesiones mayoritariamente renales, oculares y vasculares [1,17-24].

No se conocen aún con certeza los mecanismos patogénicos de la presentación de la anemia [25] y de los trastornos de la hemostasis [20,21,27,28] en la leishmaniosis. La mayoría de autores piensan que las principales causas de estas alteraciones son la presencia de los procesos inmunomediados junto con el hecho de que la leishmaniosis sea una enfermedad crónica. Se han descrito en algunos casos depósitos de amiloide en diferentes órganos, aunque su importancia clínica parece poco relevante [29-31].

Tabla 1. Signos clínicos de la leishmaniosis canina.	
Generales	Estado nutricional deficiente hasta la caquexia, atrofia muscular, letargia, mucosas pálidas,

	epistaxis, linfadenomegalia, hepato-esplenomegalia, cojera o inflamación articular, fiebre.
Cutáneos o mucocutáneos	Dermatosis exfoliativa (localizada o general), dermatitis ulcerativa (uniones mucocutáneas, cojinetes o callos de apoyo), dermatitis paular, dermatitis nodular, lesión en la trufa (similar a pénfigo-lupus), onicopatías, hÍperqueratosis naso-digital.
Oculares	Lesiones palpebrales, lesiones conjuntivales difusas o nodulares, lesiones corneales (queratitis nodular, queratoconjuntivitis o queratitis seca), lesiones de la esclera (epiescleritis o escleritis difusa o nodular), uveítis anterior difusa o granulomatosa, uveítis posterior (corioretinitis, hemorragia o desprendimiento de retina), glaucoma, panoftalmia, lesiones de la órbita (granulomas o miositis).
Otros	Gastrointestinales o neurológicos.

Los signos clÍnicos más frecuentes son los cutáneos, que se presentan, aproximadamente en el 80% de los perros enfermos. La linfadenopatía, presente en un 70-80% de los pacientes, y los sÍntomas generales (fiebre, apatía, adelgazamiento y atrofia muscular) presentes en un 40-60%, son también muy frecuentes.

Luego se abre un amplio abanico que incluye signos clÍnicos renales y/u oculares, esplenomegalia, hepatomegalia, dolor, cojeras, diarrea, epistaxis, onicogrifosis, onicorrexis, fiebre, ictericia, sÍncopes o tos; que aparecen de forma

variable con tantos por cientos de aparición que oscilan entre el 1% y el 20 % según los diferentes autores [1-3,12].

Los signos clínicos cutáneos más comunes son la presencia de una capa de pelo fino, sin brillo; la alopecia con exfoliación (descamación); la dermatitis ulcerativa; la dermatitis nodular; la dermatitis postular; o los nódulos y ulceraciones en membranas mucosas [1,12,15,34,35].

También es amplio el número de signos oculares, destacando la blefaritis, conjuntivitis, queratitis seca, uveítis y celulitis orbitaria; lesiones que pueden conducir a un glaucoma o a la panoftalmia y por tanto incluso a la ceguera [17,18]. La glomerulonefritis es la alteración renal más frecuente.

En los perros se manifiesta con proteinuria que puede evolucionar a un síndrome nefrótico y en algunas ocasiones finalizar en una insuficiencia renal [20,30,31,37,38,39,42,44]. Los signos clínicos digestivos clásicos son la diarrea con o sin melena y los vómitos; ambos relacionados con colitis, duodenitis o secundaria a los problemas renales [13].

La hepatitis crónica se observa de forma ocasional [20]. La epistaxis, presente aproximadamente en un 10% de los casos, es uno de los signos clínicos más difíciles de explicar, ya que en su patogenia se barajan la vasculitis, la trombocitopenia, las coagulopatías, la hiperviscosidad y la inflamación ulcerativa de la mucosa nasal [21,22,26,27]

Las pruebas de laboratorio de base son el hemograma completo, la bioquímica sérica, el proteinograma y el examen de la orina. En la leishmaniosis canina, estas pruebas pueden permitir detectar una o más alteraciones asociadas a la enfermedad, las cuales se describen en la tabla 2 [1-3]. Si se encuentran hallazgos relevantes en estas pruebas de base, puede ser interesante realizar otras pruebas más específicas [41-46].

Tabla 2. Alteraciones de laboratorio asociadas a la

leishmaniosis canina.	
Hemograma	Anemia poco o no regenerativa, anemia regenerativa (posiblemente inmunomediada), leucocitosis neutrofilica y monocítica con linfopenia y eosinopenia (leucograma de estrés), leucopenia, trombocitopenia.
Coagulación	Hiperfibrinogenemia, alargamiento del PT y aPTT.
Bioquímica	Híperproteïnemia, hipoalbuminemia, hiperglobulinemia, alteración ratio albúmina/globulina, azotemia, aumento de los enzimas hepáticos.
Proteinograma	Hipoalbuminemia, aumento de las globulinas alfa 2 y gammapatia poli/monoclonal.
Orina	Orina isostenúrica (1008-1012) o poco concentrada (<1030), proteinuria (en tira de orina o en ratio proteína/creatinina de orina).

Sin embargo, en la mayoría de los casos aunque son de ayuda, los análisis clínicos muestran alteraciones que no son patognomónicas de la leishmaniosis canina. La hipergammaglobulinemia, presente en un 80% de los casos, la anemia en un 60% y la hipoalbuminemia en un 40% son las alteraciones analíticas más frecuentes.

La anemia es de tipo no regenerativo y es debida a que la leishmaniosis es una enfermedad crónica; aunque los hallazgos de títulos positivos de ANA y Coombs sugieren también la búsqueda de otras posibles explicaciones. En el hemograma también destaca la trombocitopenia (60%) y, dependiendo de los casos, leucocitosis o leucopenia. La hipergammaglobulinemia es normalmente policlonal [43], aunque se han detectado casos en los cuales puede ser monoclonal [36].

La hipoalbuminemia es compensatoria a la hipergammaglobulinemia y también consecuencia de la glomerulonefritis [44]. Otras alteraciones son

incrementos de la ALT, gamma GT, urea o creatinina y la presencia de proteinuria o de hematuria [20,37,41,42,44].

Con toda la información el clínico veterinario debe decidir si incluir la leishmaniosis en la lista de diagnósticos diferenciales o no. En cualquier caso, si los signos clínicos permiten incluir la leishmaniosis canina en el diagnóstico diferencial, es recomendable proseguir la investigación de laboratorio para confirmar o excluir su presencia.

Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades parasitarias zoonóticas, producidas por diferentes especies de protozoarios hemoflagelados del género *Leishmania*. La enfermedad es transmitida por insectos dípteros hematófagos, que corresponden a diferentes especies de flebótomos o lutzomyias, y el reservorio son animales vertebrados. Estas enfermedades se caracterizan por comprometer la piel, mucosas y vísceras, según la especie de leishmania y la respuesta inmune del huésped. Son enfermedades crónicas de patogenicidad baja y morbilidad relativa.

La leishmaniasis es una enfermedad de prevalencia alta en muchas regiones tropicales y subtropicales del mundo, tales como el este y sureste de Asia, Oriente Medio, norte y este de África, el sur de Europa (cuenca del Mediterráneo) y América Central y Sudamérica[1]. Es endémica en 88 países en áreas tropicales, 72 de los cuales están en vías de desarrollo. Descrita en 24 países de América, extendiéndose desde el sur de Estados Unidos (Texas) hasta el norte de Argentina. Se estima que la leishmaniasis afecta a 12 millones de personas en el mundo, con 1,5 a 2 millones de nuevos casos cada año[2]. Existen 350 millones de personas expuestas al riesgo de infección. La distribución geográfica de la leishmaniasis está limitada por la distribución del vector. El número de casos de leishmaniasis está aumentando debido principalmente a los cambios del medio ambiente generados por el hombre, lo que aumenta la exposición humana al vector [3].

La leishmaniasis constituye una endemia que afecta a 12 departamentos, es la segunda endemia de tipo tropical y la tercera causa de morbilidad por enfermedades transmisibles luego de la malaria y la tuberculosis. Se reporta anualmente un promedio de 7 000 a 9 000 casos probados. Para 1997 se estimó que la población en riesgo de infección era de 1 187 104 habitantes. La zona endémica comprende aproximadamente el 74% del área total del país (951 820 km²), se extiende a través de los Andes y los valles interandinos entre los 600 y los 3 000 metros sobre el nivel del mar, para la leishmaniasis cutánea, y a las zonas de selva alta y selva baja por debajo de los 2 000 metros, para la leishmaniasis mucocutánea

La importancia de la leishmaniasis radica en que constituye una endemia de tipo tropical que produce un impacto negativo social y económico en la población económicamente deprimida. Además, las secuelas destructivas que ocasiona, particularmente, la forma mucocutánea provocan el aislamiento del individuo, por su irreversibilidad.

AGENTE ETIOLÓGICO

El agente etiológico de la leishmaniasis es un protozooario dimórfico del género *Leishmania*, que pertenece al reino Protista, subreino Protozoa, orden Kinetoplastida y a la familia Trypanosomatidae. En la actualidad, el género *Leishmania* se divide en dos subgéneros, según su desarrollo en el intestino de los flebótomos vectores: *Leishmania*, en el intestino medio o anterior, y *Viannia*, en el intestino posterior, medio y anterior de los flebótomos[7]. Morfológicamente las distintas especies de leishmania no se pueden identificar. Para llegar a la clasificación de las especies del género leishmania se debe considerar ciertas características:

- a) biológicas: morfología, tipo de desarrollo en el flebótomo vector, crecimiento en los medios de cultivo, desarrollo en el hospedador vertebrado;
- b) bioquímicas: electroforesis de isoenzimas, análisis del ADN del núcleo y del cinetoplasto;

c) inmunológicas: reactividad del parásito con anticuerpos monoclonales y serotipificación del factor de excreción y taxonomía numérica para definir mejor la evolución molecular y la relación filogenética de los parásitos del género leishmania.

Las leishmanias se presentan bajo dos formas diferentes. Una, promastigota, que es móvil y flagelada, comúnmente encontrada en el vector invertebrado, libre, alargada, de 10 a 14 por 1,5 a 3,5 μm , se multiplica en el vector y migra a la parte anterior del mosquito y está allí hasta ser inoculada (Figura 3). Y la otra, amastigota, es inmóvil, intracelular, dentro de los macrófagos y otras células del sistema reticuloendotelial del huésped vertebrado, redondeada u ovoide, de 2,5 a 5,0 por 1,5 a 2,0 μm [8].



Figura 3. Promastigote

En el Perú se han identificado cinco especies de leishmania:

- 1) *Leishmania* (V) *brasiliensis*;
- 2) *Leishmania* (V) *guyanensis*;
- 3) *Leishmania* (V) *peruviana*;
- 4) *Leishmania* (V) *lainsoni*;
- 5) *Leishmania* (L) *amazonensis*.

En la Amazonía se reconocen tres especies como agentes causantes de leishmaniasis llamada también leishmaniasis selvática o espundia: *L. (L) amazonensis*, *L. (V) guyanensis* y *L. (V) brasiliensis*. Esta última es la de mayor importancia en esta región (Figura 4).

Entre los 600 y 2 000 msnm (Ayacucho, Pasco, San Martín, Huánuco) se ha reportado la presencia de *L. (V) lainsoni*[9]. La forma cutánea andina, llamada UTA, es causada por la *L. (V) peruviana*, que se desarrolla entre los 600 y 3 000 msnm.

En América Latina, los subgéneros de *Leishmania* y *Viannia* contienen numerosas especies de las que sólo algunas infectan al hombre:

Subgénero *Leishmania*

Leishmania (Leishmania) chagasi

L. (L) enrietti

L. (L) mexicana

L. (L) pifanoi

L. (L) hertigi

L. (L) amazonensis

L. (L) deanei

L. (L) aristidesi

*L. (L) garhami**

*L. (L) venezuelensis**

L. (L) forattinii

Subgénero *Viannia*

Leishmania (Viannia) brasiliensis

L. (V) peruviana

L. (V) guyanensis

L. (V) panamensis

L. (V) lainsoni

L. (V) shawi

L. (V) naiffi

L. (V.) colombiensis

L. (V.) equatorensis

* Especies que infectan al hombre[10]

CICLO BIOLÓGICO DE LA LEISHMANIA

Todas las leishmanias presentan un ciclo de vida similar y es importante conocer cada una de las etapas para poder entender y aplicar ciertas medidas de control. La leishmania es heterogénea y completa su ciclo biológico usando dos huéspedes. Se pueden producir diferentes ciclos (Figura 5): Uno, principalmente silvestre, en el que la leishmania circula entre los reservorios naturales, y mantiene el ciclo con la participación de los vectores propios de la zona endémica. En un segundo ciclo, los vectores infectados pueden atacar al hombre y a los animales domésticos o peridomésticos. Se puede producir un tercer ciclo, en el que el propio enfermo con leishmaniasis se constituye en reservorio.

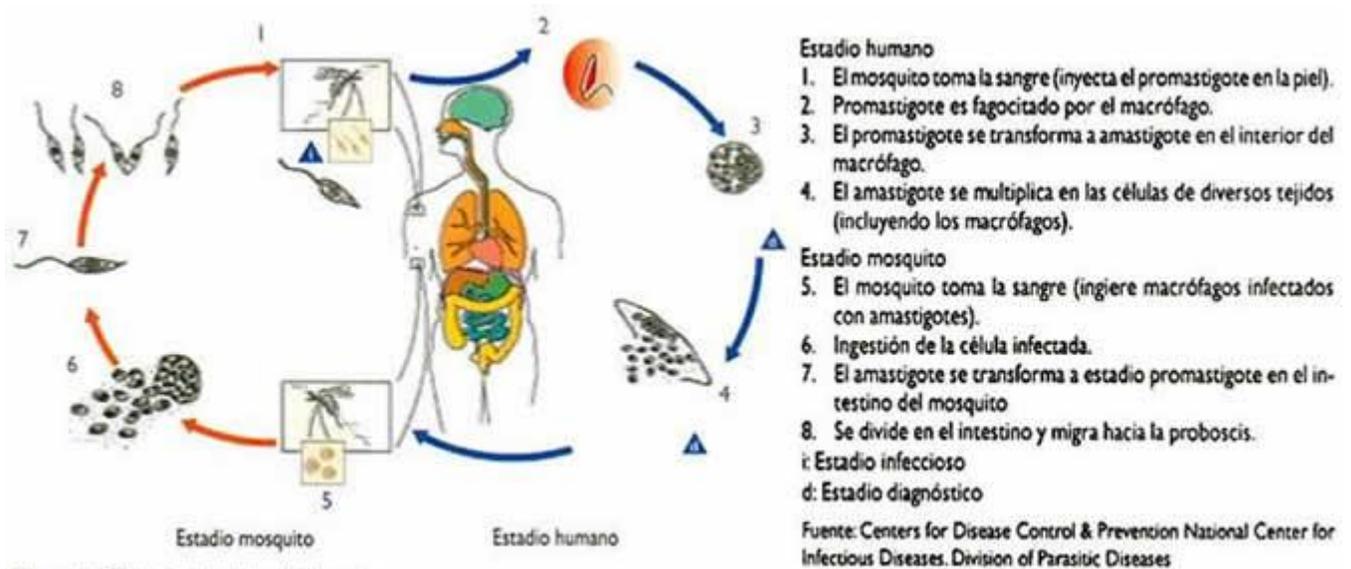


Figura 5. Ciclo de vida de las leishmanias

El ciclo empieza cuando el vector toma sangre de un vertebrado infectado, para alimentarse, e ingiere macrófagos infectados con amastigotes presentes dentro de la piel. La transformación del amastigote a promastigote ocurre dentro de las siguientes 24 a 48 horas. Los promastigotes se multiplican activamente por división binaria longitudinal. Algunos quedan libres desde el inicio en el lumen

intestinal; otros se adhieren a la pared por hemidesmosomas. La localización del parásito en el intestino varía de acuerdo a cada especie de vector y de leishmania. Después de la replicación en el intestino, los promastigotes migran al esófago y la faringe. En el tubo digestivo de la hembra del vector, los promastigotes son estructuras piriformes o fusiformes que presenta la extremidad posterior más delgada que la anterior, su cuerpo es flexible y se mueve por la acción de un flagelo libre situado en la parte posterior que es casi de igual tamaño que el cuerpo; el núcleo se localiza en el centro de la célula y el cinetoplasto entre el núcleo y la extremidad anterior somática; el rizonema parte del cinetoplasto y se continúa con el flagelo libre[11].

Cuando el vector infectado pica a un huésped le inocula entre 10 y 100 promastigotes presentes en la proboscis y que penetran en la dermis. La saliva del mosquito tiene un rol en el establecimiento de la infección, debido a que reduce la producción del óxido nítrico por los macrófagos activados. En los vectores excesivamente infectados, la proboscis está congestionada, lo que hace difícil alimentarse, por lo que el mosquito realiza múltiples picaduras e inoculaciones. Los promastigotes no migran activamente hacia los macrófagos, permanecen en el espacio intercelular y activan el complemento por una vía alternativa, que inicia la acumulación de neutrófilos y macrófagos. Aunque muchos promastigotes son destruidos por los leucocitos polimorfonucleares, unos pocos se transforman en amastigotes en las células del sistema reticuloendotelial, en un periodo de 3 a 4 horas en promedio[12], permanecen en estadio estacionario por 36 horas aproximadamente y, luego, empiezan a reproducirse.

La adhesión entre el parásito y los macrófagos es una etapa fundamental para la invasión de las células del huésped. Sobre la superficie de la leishmania han sido identificados numerosos receptores, entre los más importantes la glicoproteína 63 (gp63) y el lipofosfoglicano (LPG), que son usados por los parásitos para adherirse a los macrófagos. Las especies de leishmania han desarrollado varios mecanismos para resistir la actividad digestiva y antimicrobiana de las células fagocíticas. Los amastigotes son más resistentes que los promastigotes a los mecanismos antimicrobianos inducidos por citoquinas dependientes del oxígeno, lo que refleja una adaptación al crecimiento intracelular.

El amastigote tiene forma ovalada o redondeada, carece de flagelos y de membrana ondulante y, por tanto, es inmóvil. En los preparados teñidos con Wright y Giemsa se observa una membrana citoplasmática, que le sirve de sostén y envoltura; un citoplasma azul claro y, ocasionalmente, un cariosoma central o excéntrico. En el citoplasma está incluido el núcleo de color rojo púrpura, de localización excéntrica, dirigido un poco hacia la extremidad posterior. El cinetoplasto, que se tiñe intensamente de rojo y que se ubica cerca y delante del

núcleo, es una estructura mitocondrial especializada que contiene una cantidad sustancial del ADN extranuclear, contiene el corpúsculo parabasal y un blefaroplasto puntiforme. El axonema o rizonema es un filamento que parte del cinetoplasto y se dirige a la membrana celular.

Los amastigotes se multiplican por fisión binaria dentro de vacuolas parasitóforas de los macrófagos. Primero, inician la división del cinetoplasto, uno de los fragmentos conserva el rizonema, mientras que el otro forma su propia estructura flagelar. Luego, sigue la división del núcleo por mitosis y concluye con la del citoplasma, en sentido anteroposterior. La cantidad de amastigotes puede llegar hasta 200, lo que ocasiona la distensión y ruptura del macrófago. Los amastigotes libres entran en nuevas células del sistema fagocitario mononuclear, donde se multiplican de nuevo. El ciclo se reanuda cuando el flebótomo pica a un huésped para alimentarse de sangre.

EL VECTOR

La leishmaniasis es transmitida por la picadura de flebótomos, pequeñas moscas que abundan todo el año en las zonas tropicales y en el verano, en las zonas templadas. Se reconocen cinco géneros de flebótomos principales: *Phlebotomus*, *Sergentomya*, *Lutzomyia*, *Warileya* y *Brumptomya*. Pero, se reconocen como vectores de la leishmania solo a dos: En Europa, Asia y África, el género *Phlebotomus*, y en América, el género *Lutzomyia*.

En el Perú, a la *Lutzomyia* se la conoce con el nombre de 'manta blanca' o 'titira'. Puede habitar en áreas desérticas, en la floresta y en áreas peridomésticas. Sin embargo, prefiere los lugares húmedos oscuros, en los que existe abundante vegetación. Descansa de día en los rincones, anfractuosidades de las piedras, muros o troncos de los árboles, y vuela al atardecer. Las hembras son las únicas hematófagas y más activas a la caída del día. La *Lutzomyia* es un mosquito pequeño, de 1,5 a 3 mm de tamaño, su cuerpo está cubierto de pelos y tiene las alas erectas en forma de 'V' (Figura 6). Su forma de vuelo es muy particular, a manera de brincos o saltos y mantiene un vuelo bajo y silencioso. El área de su vuelo puede abarcar hasta 200 m de donde se cría; sin embargo, puede ser transportado por el viento a distancias mayores. Son, por lo general, de aparición vespertina entre las 18 y 20 horas y desaparecen progresivamente hacia la noche.

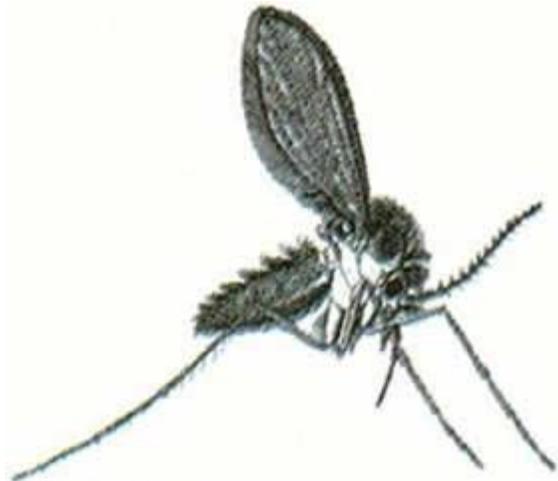


Figura 6. *Lutzomyia* spp.

Se han descrito 131 especies de *Lutzomyia*, de las cuales cinco son vectores de la leishmaniasis tegumentaria. La especie que predomina es la *Lutzomyia peruensis*, que es vector de la leishmania en las provincias de Huarochirí, Otuzco y Bolognesi; *L. ayacuchensis*, en las provincias de Lucanas y Parinacochas; *L. verrucarum*, en las provincias de Bolognesi y Huarochirí, *L. tejadaí*, en las provincias de Ambo y Huánuco; *L. pescei* se correlaciona geográficamente con algunas áreas de leishmaniasis[13] (Figura 7).

RESERVORIO

Existe una gran variedad de animales silvestres y domésticos que han sido implicados como reservorios de las especies de *Leishmania* en América. Es evidente la relación ecológica estrecha que existe entre los vectores de un parásito y su animal reservorio.

En las áreas andinas, se ha encontrado infectado naturalmente al perro doméstico (*Canis familiaris*), *Didelphys albiventris* y a una gran variedad de roedores, que incluye a la rata (*Rattus rattus*), entre otros. Se ha encontrado, en algunos estudios, que los parásitos aislados en el hombre y en la rata pertenecen a la misma especie. En la selva, aún no se ha podido determinar los reservorios.

En Brasil se ha encontrado como reservorios de la L. (L) amazonensis a los marsupiales y principalmente a los roedores Proechymis y al Oryzomys; de la L. (V) guyanensis, al perezoso (Choloepusdidactylus), tamandúa (Tamandúa tetradáctila), marsupiales y roedores; de la L. (V) brasiliensis, a animales domésticos como perros, equinos, mulas y roedores domésticos.

TRANSMISIÓN

Todas las especies de Lutzomyia pueden ser potencialmente vectores de las leishmanias y dependerán de sus preferencias por alimentarse. Las especies que pican al hombre para alimentarse son las que pueden transmitir la enfermedad, mientras que las especies que nunca o solo ocasionalmente pican al hombre pueden ser muy importantes en el mantenimiento de las leishmanias en los reservorios animales. La mayoría de las especies es silvestre y solo ataca a los hombres que penetran en su hábitat. Existen algunas especies que muestran una antropofilia acentuada y se adaptan al domicilio y peridomicilio humano. Las hembras son las responsables de la transmisión de la enfermedad.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La leishmaniasis es una enfermedad de amplia distribución geográfica en el mundo, y abarca zonas áridas, tropicales y subtropicales. Su incidencia ha aumentado en los últimos años, hasta en un 500%, según la OMS[14]. Ocurren alrededor de 1,5 millones de nuevos casos de leishmaniasis cutánea cada año, de los cuales más del 90% se da en Afganistán, Argelia, Irán, Irak, Arabia Saudita y Siria, y en América, en Brasil y Perú. La leishmaniasis cutánea americana es endémica en América Central y América del Sur, con excepción de Chile y Uruguay.

En el Perú, la leishmaniasis es endémica y constituye un grave problema de salud pública. La incidencia anual de todas las manifestaciones clínicas de leishmaniasis americana aumentó de 7,6 por 100 000 a 24,7 por 100 000, entre 1979 y 1989, según el Ministerio de Salud. Existen las formas cutáneo andina y la mucocutánea o selvática, que son endémicas en 12 departamentos del Perú:

Ancash, Ucayali, Junín, Loreto, San Martín, Amazonas, Ayacucho, Cajamarca, Cusco, Huánuco, Cerro de Pasco y Madre de Dios; primariamente en los Andes y en la Amazonía. La población en riesgo es aproximadamente de 1 200 000 personas. La mayoría de los casos en el Perú es causada por *L. brasiliensis* y, ocasionalmente, por *L. peruviana*.

La frecuencia es mayor en los adolescentes y adultos jóvenes. La forma cutánea andina afecta predominantemente a los menores de 15 años -en especial, a los niños menores de 5 años- y la forma mucocutánea, al grupo mayor de 15 años. La leishmaniasis es considerada como una enfermedad ocupacional en las personas que se trasladan por motivo de trabajo a las áreas endémicas. En las áreas de transmisión de la forma cutánea andina hay una rápida incorporación de menores de 15 años a actividades de desbroce y preparación del terreno de cultivo, y a la transmisión intra y peridomiliaria. La transmisión de la forma mucocutánea se relaciona con la migración intermitente y la colonización de áreas poco exploradas de la Selva Alta y Baja, asociadas a actividades de extracción y explotación de oro, petróleo, madera y construcción de carreteras[15].

No existe predilección por alguna raza ni sexo. Sin embargo, la incidencia es más alta en los hombres, posiblemente como resultado del contacto ocupacional.

Incidencia.

En el año 2003 fueron reportados 6 318 casos de leishmaniasis cutánea en el Perú, la mayoría procedía de Ancash, seguida por Cusco y Madre de Dios, y 327 casos de leishmaniasismucocutánea, en su mayoría del Cusco, seguida de Huánuco y Loreto. La tasa de incidencia acumulada nacional es de 23,62 por 100 000 habitantes, para la leishmaniasis cutánea, y de 1,22 por 100 000 habitantes, para la mucocutanea [16].

FISIOPATOLOGÍA.

Inmunología.

La inmunidad en la leishmaniasis depende de la forma clínica y la respuesta

del huésped. Se ha descrito un espectro de fenotipos que se correlacionan con la intensidad de la respuesta inmune. La inmunidad mediada por células tiene una influencia dominante en la determinación de la enfermedad¹⁷].

Tanto el parásito como el huésped intervienen en el desarrollo de la infección causada por la leishmania. Las leishmanias poseen una serie de estrategias complejas para atacar, infectar y sobrevivir dentro de los macrófagos.

El huésped falla para controlar la enfermedad debido a la habilidad que tienen algunas cepas de resistir a la acción microbicida de los macrófagos activados y a la caída de la respuesta inmunoprotectora del huésped. En el humano hay fenotipos sensibles y resistentes. Las lesiones que curan espontáneamente están asociadas con una respuesta positiva de las células T antígeno específicas; las formas viscerales y cutáneas difusas, con una respuesta débil o ausente, y la forma muco cutánea, con una hipe respuesta de las células T.

Los promastigotes cuando son inoculados, para escapar de la respuesta inmune inespecífica del huésped, penetran en los macrófagos. Los promastigotes no migran hacia los macrófagos, sino que permanecen en el espacio intercelular y activan el complemento por la vía alterna, e inician la acumulación de neutrófilos y macrófagos.

La adhesión entre el parásito y los macrófagos es fundamental para la invasión de las células del huésped. La proteína sérica C3 del complemento se deposita en la superficie del protozoario y reconoce ciertos receptores de membrana del macrófago. Se han identificado otros receptores sobre la superficie de la leishmania, como la glicoproteína 63 (gp63) y el lipofosfoglicano (LPG), que son usados por los parásitos para adherirse a los macrófagos. Una vez que los promastigotes se fijan al macrófago son englobados en una vacuola parasitófora, que se une a los lisosomas y contienen enzimas proteolíticas que pueden matar y digerir las leishmanias.

Sin embargo, las leishmanias se diferencian y se transforman en amastigotes que resisten a la agresión y se multiplican dentro de estas vacuolas hasta que los macrófagos infectados ya no pueden contener más leishmanias y

las células mueren y liberan amastigotes que van a infectar otras células. Las leishmanias destruidas por los macrófagos liberan antígenos que son expresados en la membrana de los macrófagos y presentados a los linfocitos T CD4+ leishmania específicos. La actividad leishmanicida es debida al aumento de la capacidad de los macrófagos de producir oxígeno tóxico y radicales de nitrógeno en respuesta al interferón gama (IFN- g).

Los análisis del perfil de citoquinas sugieren que el sistema inmune del huésped tiene un rol inmunorregulatorio en la expresión de la enfermedad. Así, en la leishmaniasis cutánea localizada, las principales citoquinas producidas son la IL-2 e IFN- g, y en la mucocutánea y la cutánea difusa, la IL-4 e IL-10. Esto se correlaciona con los estudios en modelos murinos en los cuales la producción de IL-2 e IFN-g (Th1) interviene en la curación de la enfermedad, mientras que las IL-4, IL-5 e IL-10 (Th2) están asociados con la progresión y diseminación de la enfermedad. Así dos subpoblaciones de células T helper en el sistema inmune murino son críticos en la inducción de la resistencia o la susceptibilidad a la infección[18].

La importancia de la piel como sitio inmunorregulatorio en las tres formas clásicas de leishmaniasis y la vía de señal epidermal es crucial en la determinación de la respuesta inmune relacionada al tipo de citoquinas generado contra los parásitos de leishmania.

La resolución de la infección y la protección contra la reinfección en humanos y ratones están reguladas por la expansión de las células T helper CD4+ leishmania específicas tipo Th1 que producen IFN- g. El IFN-g activa a los macrófagos para la destrucción intracelular de los amastigotes. La IL-12 tendría un importante rol en promover el desarrollo de la respuesta Th1 protectora. En modelos de ratones, las células CD8+ leishmania específica secretan IFN-g, que contribuye a la resolución de la infección por *L. donovani*.

En estudios de modelos en ratas se ha demostrado que durante las infecciones sistémicas progresivas hay expansión de células T CD4+ del tipo Th2 que secretan IL-4, pero no IFN-g o IL-2 en respuesta a antígenos leishmaniales.

La IL-4 suprime el desarrollo de la respuesta Th1 y la activación de los macrófagos por el IFN-g. En pacientes con leishmaniasis visceral, la IL-10, más que la IL-4, es responsable de la supresión de la respuesta Th1. Las células CD8+ leishmania específicas han sido implicadas en la estimulación de la secreción de IL-10 por las células mononucleares de la sangre periférica. La naturaleza crónica de la leishmaniasis cutánea parece ser debida a la respuesta Th2 dominante en el sitio de infección de la piel.

El mayor mecanismo de defensa inmune que tiene el huésped frente a la leishmania es la activación de los macrófagos por el IFN-g derivado de las células T CD4+. La ausencia de IFN-g es responsable del desarrollo de la leishmaniasis visceral y la leishmaniasis cutánea difusa. En la leishmaniasis cutánea americana, los linfocitos T producen IFN-g, en respuesta a antígenos de las leishmanias, y activan el macrófago para destruir a las leishmanias. Es posible que el desarrollo de la enfermedad dependa de la desregulación transitoria de la respuesta de las células T durante la fase inicial de la infección[19].

Recientes estudios están descubriendo la importancia de las interacciones entre los microorganismos y las células dendríticas (CD) y el rol central de estas células en la iniciación y regulación de la respuesta inmune antimicrobial. Las CD inmaduras en la piel captan el antígeno y lo procesan para su presentación a través de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Posteriormente, las CD migran por los nódulos linfáticos transportando el antígeno procesado a las áreas de las células T, diferenciándose en CD maduras con capacidad para estimular las células T en reposo, que da lugar a la producción de citoquinas, como IL-1, IL-6 o IL-12, las que modulan el desarrollo del tipo de respuesta de células T. En la leishmaniasis, los protozoarios son fagocitados por macrófagos, CD, neutrófilos y fibroblastos. Solo las CD migran por los nódulos linfáticos y transportan el antígeno desde la piel infectada hacia las áreas de las células T y son capaces de proporcionar la principal señal para la iniciación de la respuesta primaria de las células T leishmania específica. Además, las CD retienen los antígenos del parásito de una forma inmunogénica por periodos prolongados, debido al aumento de la estabilidad de complejos péptidos del MHC

de clase II, y así permitir la estimulación sostenida de las células T parásito específicas, que mantiene la inmunidad protectora frente a las leishmanias. Estos hallazgos sugieren que la interacción de la leishmania con las CD es enfocada como iniciadores y reguladores de la respuesta inmune específica. Se ha determinado que la IL-12 en un estadio temprano de la infección es crucial para la determinación de la inmunidad innata, la actividad de las células natural killer (NK) para producir IFN-g y la respuesta adaptativa del huésped vía inducción selectiva de la diferenciación de las células Th1. Este hallazgo es la clave de las CD como reguladores de la inmunidad antiinfectiva y para la elaboración de estrategias para la obtención de vacunas.

Histopatología.

El patrón histológico, tanto en la forma cutánea como en la mucocutánea, es el de una reacción inflamatoria granulomatosa crónica, y el aspecto microscópico varía de acuerdo a la antigüedad de las lesiones y a los factores del huésped. Las lesiones tempranas muestran un infiltrado granulomatoso dérmico intenso de linfocitos, macrófagos parasitados, células epitelioides, algunas células gigantes, células plasmáticas y, a veces, eosinófilos (Figura 8). En la dermis superior, el número de neutrófilos es variable. La epidermis muestra hiperqueratosis, acantosis y, a veces, atrofia, ulceración y abscesos intraepidérmicos. Las lesiones más antiguas muestran un granuloma de células epitelioides e histiocitos con células gigantes ocasionales y el número de macrófagos parasitados es reducido. La hiperplasia pseudocarcinomatosa aparece en las lesiones de larga duración[20].

ASPECTOS CLÍNICOS

Las manifestaciones clínicas son variables y están relacionadas a la cepa de leishmania infectante, el medio ambiente y a la respuesta inmune del hospedero. Se describen cuatro formas clínicas:

- 1) leishmaniasis cutánea;
- 2) leishmaniasis mucocutánea;

- 3) leishmaniasis cutánea difusa y
- 4) leishmaniasis visceral (Figuras 9).

Se reportan la forma cutánea andina o 'UTA' y la forma mucocutánea o 'espundia'. Se estima que el 75% a 80% de los casos reportados corresponde a la forma cutánea y el 10% a 25%, a la forma mucocutánea.

Leishmaniasis cutánea

La aparición de las lesiones cutáneas algunas veces se encuentra asociada con la picadura del insecto vector en sujetos que viven en áreas endémicas, penetran y permanecen en el nicho ecológico por breves días y, luego, presentan la enfermedad. En promedio, se puede hablar de un periodo de incubación entre 2 y 3 semanas (de 2 semanas a 2 meses o más). Después aparece una pequeña lesión inicial frecuentemente visible, pero no siempre, que tiene asiento en las partes descubiertas, principalmente en la cara y en las piernas. El aspecto típico de la lesión inicial es un leve enrojecimiento circunscrito, frecuentemente pruriginoso, seguido, a los pocos días, por una leve infiltración papulosa de unos 3 mm de diámetro y con mucha frecuencia con una o dos diminutas vesículas; puede dar lugar a una diminuta excoiación por el rascado, que se transforma en una exulceración y posible punto de partida de un proceso ulcerativo. Pero, algunas veces, la lesión regresa espontáneamente y origina una fase de silencio sintomático algo prolongado. Un trauma local puede activar una infección latente[21].

Se ha observado como signo precoz en los casos de leishmaniasis cutánea la aparición de nódulos linfáticos, en la región correspondiente. El inicio de los signos linfáticos puede aparecer antes, al mismo tiempo o después de la ulceración, y, en casos muy raros, puede ser el único signo de infección de leishmaniasis. Más raros, son diminutos cordones linfáticos infiltrados, perceptibles a la palpación, entre la lesión primaria y el ganglio infartado. Esto puede considerarse como un 'complejo primario' que la mayoría de veces pasa

desapercibido por su escasa intensidad, o sea una verdadera, pero diminuta, úlcera primaria acompañada por la infiltración linfática regional correspondiente. Algunas veces se ha observado una lesión modular de tipo subdérmico, sin lesión cutánea visible como punto de partida de un infarto ganglionar manifiesto. Esto indica que el complejo ganglionar es la regla en la enfermedad, aunque no siempre pueda ser evidenciable.

Después de varios días, la lesión inicial se ulcera espontáneamente y se cubre de un exudado amarillento y adherente, que dará lugar a la costra. Debajo de la costra, la lesión se extiende en superficie y profundidad. Pueden aparecer lesiones satélites que al unirse a la inicial, originan una úlcera grande. La úlcera característica de la leishmaniasis es redondeada, indolora, con bordes bien definidos levantados y cortados en forma de sacabocado e indurada que recuerda la imagen de un cráter. Cuando se desprende la costra se observa un fondo granulo matoso, limpio, con exudado seroso no purulento, sin tendencia al sangrado, de color rojizo, a veces amarillento cuando hay depósito de fibrina. No hay signos inflamatorios, como edema o calor local. Si hay una infección bacteriana sobre agregable, la úlcera se torna dolorosa, exudativa y purulenta. La piel alrededor de la lesión presenta aspecto y coloración normales[22] (Figura 10).

La localización de la úlcera es más frecuente en las partes expuestas del cuerpo, especialmente las extremidades y cara. En los primeros meses de evolución, la úlcera tiende a crecer hasta un tamaño máximo que está en función de la respuesta inmune del huésped y de la especie de leishmania infectante. Pasan varios meses antes que la úlcera alcance varios centímetros de diámetro. Con frecuencia son afectados los ganglios linfáticos y se producen linfangitis y linfadenitis regionales. Las lesiones se estabilizan y a medida que empieza a prevalecer la respuesta inmune del huésped, la enfermedad tiende a evolucionar a la curación espontánea, en un periodo de seis meses a tres años. Solo un escaso porcentaje tiene recidivas cutáneas o complicaciones mucosas de aparición más o menos tardía.

Las especies de leishmania infectante y la respuesta inmune del huésped determinan las características clínicas y la cronicidad de las lesiones. Las lesiones causadas por *L. (L) mexicana* tienden a ser pequeñas y menos crónicas que las causadas por *L. (V) brasiliensis*. La *L. (V) peruviana* presenta principalmente formas papulofoliculares y nodulares dérmicas; en la leishmaniasis causada por *L. (V) brasiliensis* predomina la forma ulcerosa franca[23]. La leishmaniasis causada por *L. (V) guyanensis* origina úlceras múltiples, que sin tratamiento pueden extenderse por la cadena linfática de forma similar a la esporotricosis; en un porcentaje bajo muestra tendencia a la forma mucocutánea. La *L. (V) panamensis* produce lesiones ulcerosas que no tienden a la curación espontánea y afectación linfática en forma de rosario. La leishmaniasis producida por la *L. (L) amazonensis* rara vez produce enfermedad en el hombre y tiende a producir leishmaniasis cutánea difusa resistente a la curación. La *L. (V) lainsoni* produce principalmente lesiones cutáneas.

Se ha descrito diversas formas clínicas de lesiones no ulceradas de Leishmaniasis, como la papulosa, impetiginosa (Figura 11), verrucosa, nodular (Figura 12), vegetante y mixtas.

La leishmaniasis cutánea andina produce usualmente sólo lesiones cutáneas. Sin embargo, las membranas mucosas pueden estar ocasionalmente comprometidas, directamente relacionadas a la contigüidad de una lesión con la mucosa, en el caso de lesiones producidas en la cara.

Leishmaniasis mucocutánea

Las manifestaciones clínicas de la forma mucocutánea se presentan muchos meses o años después haber cicatrizado la forma cutánea; ocasionalmente aparecen cuando todavía existen las manifestaciones en la piel. Frecuentemente el enfermo ya no se encuentra en la zona donde contrajo la enfermedad. Tejada, en Cusco y Madre de Dios, encontró que el 48,8% de las manifestaciones mucosas se inició uno a dos años después de iniciada la enfermedad cutánea; el 24%, a los dos años, y 20%, entre los 3 y 5 años[24]. Pessoa y col., en Brasil, afirman que el 70% de las lesiones surge en los primeros

5 años después de la aparición de la lesión cutánea. Se describe aparición de lesiones mucosas entre los 20 y 30 años después de la resolución de la lesión primaria. En un tercio de los casos, las manifestaciones mucosas son primarias, sin antecedente de lesión cutánea. Posiblemente la infección primaria ha sido inaparente o se ha manifestado como una lesión mínima que pasó desapercibida para el paciente.

Las lesiones mucosas se inician principalmente a nivel del tabique nasal cartilaginoso (septum cartilaginoso) y, raramente, en el piso de la nariz. Pero, pueden comenzar en otras partes de las vías aéreas superiores. Al inicio solo se aprecia una discreta secreción de moco, como si el enfermo tuviera una rinitis o un resfriado. Luego, se produce la inflamación de la mucosa, que se vuelve eritematosa, edematosa y dolorosa; la lesión se profundiza y produce una pericondritis. Hay hipertrofia vascular y de los orificios pilosebáceos, que produce abundante seborrea. Cuando las lesiones están avanzadas, se presenta exudación y ulceración de la mucosa. Luego, se compromete el cartílago y se produce la perforación del tabique, que si destruye parcial o totalmente el tabique determinará la caída de la punta de la nariz. El eritema, edema y la infiltración producen aumento del volumen de la punta de la nariz y el ala, que puede sobrepasar el surco nasogeniano. A esta nariz grande de la leishmaniasis se la conoce con el nombre de 'nariz de tapir'. La perforación del tabique nasal y el achatamiento de la nariz sin ulceración son propias de la leishmaniasismucocutánea (espundia) y no son observadas en la leishmaniasis cutánea andina, en la que, de preferencia, las alas de la nariz son carcomidas.

Los pacientes con compromiso nasal presentan, como sintomatología, catarro nasal, ardor, prurito y respiración forzada. Al examen, se aprecia la mucosa nasal congestionada, una costra hemorrágica o una úlcera granulomatosa infiltrada. Si hay infección sobreagregada, la secreción es purulenta. Si la enfermedad progresa y se profundiza, el proceso se extiende del vestíbulo al labio superior, paladar, pilares, úvula y la garganta. El labio superior suele ulcerarse y destruirse poco a poco y compromete parte de la nariz. Las lesiones del paladar son más frecuentemente proliferativas que destructivas; la úvula suele

hipertrofiarse, ulcerarse o destruirse; pero, las lesiones linguales son muy raras. Cuando se afecta la garganta, la voz es ronca y hay dificultad para respirar y deglutir los alimentos. También se puede hallar compromiso gingival e interdentario. Las lesiones de la hipofaringe, laringe y tráquea se caracterizan por un compromiso de los repliegues aritepigloticos y aritenoides, que dan lesiones hipertrofiantes que producen disfonía, afonía y asfixia. La epiglotis también puede estar comprometida y las cuerdas vocales infiltradas[25]. Si no hay tratamiento, la enfermedad puede llevar a la muerte.

La leishmaniasis mucocutánea, en los primeros años de su evolución, no afecta el estado general del paciente, el que puede realizar su labor normalmente. Sin embargo, cuando las lesiones mucosas están muy avanzadas y comprometen la mucosa de la boca y la laringe, la respiración y la alimentación, el estado general del enfermo se altera.

Leishmaniasis cutánea difusa

La leishmaniasis cutánea difusa ocurre en un huésped energético con pobre respuesta inmune celular. La enfermedad se inicia bajo la forma de lesiones localizadas, de aspecto modular o en placa infiltrada, que poco a poco se diseminan a todo el cuerpo. La presencia de nódulos aislados o agrupados, máculas, pápulas, placas infiltradas, úlceras y, algunas veces, lesiones verrugosas de límites imprecisos, que se confunden con la piel normal, dan el aspecto de la lepra lepromatosa. La enfermedad no invade órganos internos[26].

La leishmaniasis cutánea difusa puede ser causada por *L. aethiopica*. En América Central y Sudamérica es más comúnmente causada por la *L. mexicana amazonensis*.

El examen histopatológico muestra frecuentemente atrofia de la epidermis y granulomas bien constituidos con predominio de células de citoplasma vacuolado llenas de parásitos, en la dermis.

Las lesiones no curan espontáneamente y tienden a la recaída después del tratamiento.

Leishmaniasis visceral

La leishmaniasis visceral es una enfermedad parasitaria sistémica que compromete la vida, causada por el complejo *L. donovani* y transmitida por mosquitos flebótomos. La enfermedad es endémica en muchas regiones tropicales y subtropicales del mundo. El complejo leishmaniadonovani incluye a la *L. donovani* en el subcontinente Indio, Asia y África; a la *L. infantum*, en el mediterráneo y *L. chagasi*, en Sudamérica. En el Oriente medio se han encontrado cepas de *L. trópica* que causan enfermedad visceral. La leishmaniasis visceral ocurre esporádicamente en áreas endémicas rurales, pero epidemias en gran escala se han asociado al hambre, migraciones en masa y alteraciones ecológicas, las que han propiciado interacciones entre los reservorios, mosquitos y seres humanos.

Después de la picadura del vector, existe un periodo de incubación que varía de 4 a 10 meses. En muy pocos casos se encuentran lesiones en la puerta de entrada, ya que la mayoría de las veces pasa desapercibida y tiene una evolución crónica. La progresión a leishmaniasis visceral típica usualmente ocurre entre los 3 y 8 meses después de la infección; aunque se han reportado casos tempranos, como de dos semanas. Sin embargo, después de la infección la mayoría de los casos permanece asintomática o está asociada con síntomas leves que, eventualmente, se resuelven en forma espontánea.

Las manifestaciones clínicas de la leishmaniasis visceral típica están asociadas con fiebre, la que casi siempre es progresiva y elevada, remitente o intermitente, que dura semanas y se alterna con periodos febriles, que también duran semanas. Posteriormente, la fiebre se torna persistente y ondulante. Existe progresivo deterioro del huésped, palidez y hepatoesplenomegalia. En la fase crónica, la esplenomegalia es muy marcada y puede llegar hasta la fosa iliaca derecha, con abultamiento considerable del abdomen. Existe una linfadenopatía generalizada, en especial de los ganglios mesentéricos, epistaxis, hemorragia gingival, edema y ascitis. La leishmaniasis visceral a menudo es fatal si no se efectúa tratamiento adecuado. La piel se encuentra hiperpigmentada.

Los hallazgos de laboratorio incluyen anemia normocítica normocrómica, neutropenia, trombocitopenia, hipoalbuminemia y elevación de las transaminasas.

Desde el punto de vista inmunológico, se ha establecido que la leishmaniasis visceral está asociada con anergia celular, tal como lo indican las pruebas cutáneas negativas a antígenos de leishmania. La inducción del factor de transformación del crecimiento-beta y la IL-10 con propiedades inactivantes de los macrófagos puede ser la clave de esto. El control de la leishmaniasis visceral depende de la magnitud de la respuesta Th1 y de las citoquinas liberadas tempranamente en el curso de la infección. Datos recientes indican que la susceptibilidad a la leishmaniasis está genéticamente determinada.

DIAGNÓSTICO DE LEISHMANIASIS

La aproximación diagnóstica más exacta considera tres criterios que deberán abordarse en el siguiente orden:

Antecedentes epidemiológicos,

Cuadro clínico sugestivo de leishmaniasis, y

Exámenes de laboratorio: métodos directos e indirectos[27].

ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS

Es importante conocer el lugar de procedencia del paciente, las residencias anteriores, la permanencia o la visita a áreas endémicas de leishmaniasis, los antecedentes ocupacionales relacionados, como el trabajo en los lavaderos de oro, la recolección de café o de cacao en la selva del Perú.

Además, es importante indagar sobre la presencia de lesiones cutáneas anteriores que puedan haber sido catalogadas como leishmaniasis o no, y que, con el antecedente de haber permanecido en un área endémica, demoraron en la cicatrización.

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas son variables y están relacionadas en parte a la especie de leishmania, al medio ambiente y a la respuesta inmune del hospedero. Las formas clínicas ya descritas corresponden a: leishmaniasis cutánea, mucocutánea, cutánea difusa y visceral. La última aún no ha sido reportada en el Perú. La localización y el diagnóstico clínico precoz previenen la aparición de complicaciones y secuelas destructivas.

Definición de casos de leishmaniasis

Caso probable. Caso de leishmaniasis diagnosticado bajo criterio clínico-epidemiológico, sin confirmación por exámenes de laboratorio.

Caso confirmado. Caso probable que sometido a exámenes parasitológico, inmunológico e histopatológico o cultivo demuestra positividad a la infección por leishmania.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Siempre se debe tener en cuenta que los procedimientos empleados en el diagnóstico de leishmaniasis tegumentaria americana (LTA) dependen, en gran parte, de la finalidad e infraestructura del laboratorio en que se trabaja. Por otro lado, se sabe que, debido al polimorfismo clínico de la LTA, la obtención de las muestras variará según los métodos de demostración y aislamiento de los parásitos. Los exámenes de laboratorio se agrupan en directos o parasitológicos e indirectos o inmunológicos.

Métodos directos o parasitológicos

En el diagnóstico parasitológico hay dos alternativas. La primera es demostrar que el paciente está albergando la leishmania, mediante la visualización, en el frotis o en la histopatología, de amastigotes en tejidos infectados. La segunda opción es intentar el aislamiento directo de los promastigotes en cultivos in vitro de las lesiones sospechosas[28].

Otro método empleado es la inoculación de animales de laboratorio (hámsters dorados) y ratones isogénicos y no isogénicos, a partir de los que se puede aislar y caracterizar a la leishmania a través de PCR (reacción en cadena de la polimerasa), anticuerpos monoclonales y/o electroforesis de isoenzimas.

Investigación de amastigotes

En las lesiones cutáneas

La úlcera es la más frecuente presentación clínica de la LTA. Independientemente de la especie de leishmania causante, las lesiones, por lo general, se encuentran contaminadas por hongos, bacterias o mico bacterias. Por ello, se debe realizar una buena asepsia, previa a la toma de muestra. Cuando los parásitos circulantes en el área endémica pertenecen al subgénero *Viannia*, la eficiencia de visualización y aislamiento es menor en los frotises si se compara con las leishmanias del subgénero *leishmania*, debido a las densidades parasitarias de 18 a 52% y de 30 a 40%, respectivamente.

La positividad de la histopatología con hematoxilina-eosina está alrededor del 48% en el Perú[29]; sin embargo, existen reportes de que en Brasil solo se alcanza entre 18 y 28% en leishmaniasis cutánea. La técnica de inmunoperoxidasa indirecta (IMPI) es muy eficiente en la observación y localización del parásito, con 61% de positividad, y si la lesión tiene menos de 3 meses de evolución, puede alcanzar el 75%.

En las lesiones mucosas

En relación con las formas mucosas únicas o múltiples, los procedimientos generalmente utilizados son la biopsia con ayuda de pinzas cortantes especiales (cuttingbiopsy punch) y los frotises de las biopsias. La *L. (V) brasiliensis* es difícil de diagnosticar en los granulomas mucosos. Llanos-Cuentas en Perú, reporta 48% de positividad en lesiones mucosas únicas y 72,7% en lesiones múltiples, mientras que Cuba, en Brasil, halla 27,4% en los frotises de las biopsias y 16% en la histopatología. Estos resultados son opuestos a los de Dimier-David, en Bolivia, que publicó una positividad de 17,7% para los frotises y 28,4%, para la

histopatología. Marsden llama la atención que es más fácil detectar los parásitos en lesiones mucosas múltiples, que en lesiones únicas de *L. (V) brasiliensis*, lo cual también fue reportado por Dimier-David.

Investigación de promastigotes

De las fases evolutivas de leishmania, la forma promastigote es la más fácil de ser cultivada *in vitro*, en ella se hacen la mayoría de las investigaciones parasitológicas[30].

Ya en la década del 70, era opinión generalizada que los parásitos pertenecientes al hoy, subgénero *Viannia* (complejo *brasiliensis*), eran difíciles de cultivar. Este hecho era completamente opuesto a la facilidad con que se cultivaban las leishmanias del subgénero *leishmania* (complejo mexicana) en cualquier medio agar sangre. Hoy sabemos que no existe un único medio de cultivo artificial capaz de reunir características tales que consiga cumplir los objetivos enunciados. Por tanto, es recomendable que cada área endémica de LTA, ensaye primero algunos medios conocidos por su sensibilidad. Esto permitirá una mayor eficiencia futura en el aislamiento de los parásitos que circulan en el foco de transmisión. Los medios de cultivo empleados pueden ser monofásicos (Eagle, MEM, 19TC, el medio RPMI 1640 y el Schneider), o bifásicos (Agar sangre-NNN, Agar sangre USAMRU, medio de Senekjje).

Métodos de cultivo

Aislamiento primario de las lesiones cutáneas

La sensibilidad del método está directamente relacionada con la correcta selección que hagamos del medio más apropiado y con la habilidad del investigador para escoger el lugar de la lesión que sea la de mayor actividad parasitaria (la que sólo surge después de años de experiencia y práctica). Para la recolección de la muestra para el cultivo, podemos usar la técnica de aspiración de las lesiones por el procedimiento descrito por Hendricks o a través de una biopsia punch y posterior triturado en una solución de suero fisiológico y antibióticos. Es importante señalar que la excesiva presencia de sangre en las muestras colectadas es

perjudicial para el desarrollo del parásito. Según Evans, la sangre contiene proteínas séricas altamente inhibitorias para el crecimiento de los promastigotes de leishmania.

Aislamiento primario de las lesiones mucosas.

Es bastante difícil aislar leishmania de los granulomas mucosos, en medios de cultivo, tanto por la contaminación de bacterias y hongos ambientales como del huésped. Por ello los cultivos deben contener antifúngicos (5-fluorocitosina) y antibióticos (gentamicina y estreptomycin) a 4°C durante 24 horas. Esto se realiza previo a la inoculación de los tubos de cultivo. Sin embargo, la eficacia es poco significativa. El mejor hallazgo lo reporta Cuba en Brasil con 30%, mientras que Dimier-David, en Bolivia, consiguió 23% de positividad en medio NNN complementado con Schneider y antibióticos.

Uso de la inoculación en hámsters en el diagnóstico de LTA

Con el empleo de este método, Cuba reporta 60% de positividad en animales inoculados con la suspensión de la biopsia triturada, y de solo aproximadamente 35%, cuando proceden a aspirar con aguja y jeringa las lesiones e inmediatamente inoculan los animales. En Perú, Llanos-Cuentas reporta 69,9% de positividad. Para comprobar el parasitismo del hámster inoculado no basta hacer un simple frotis del lugar clínicamente positivo, es necesario cultivar, ello porque el frotis apenas demostrará 25% de animales con amastigotes.

En la leishmaniasis, tanto cutánea como mucosa, el éxito en el aislamiento es inversamente proporcional al tiempo de duración de la enfermedad. Se debe admitir que no existe una técnica de aislamiento que reúna todas las características necesarias a fin de diagnosticar parasitológicamente el 100% de los pacientes con LTA. La opinión generalizada es que el máximo rendimiento se consigue con la combinación de 2 ó 3 de ellas. Si a esto se asocian la prueba de Montenegro y la serología por Elisa, el diagnóstico laboratorial de LTA puede llegar al 90,0%.

Métodos inmunológicos

Se basan en la detección de la enfermedad a través de la respuesta inmune celular (intradermorreacción de Montenegro o leishmania) y/o respuesta inmune humoral a través de anticuerpos específicos desarrollados como consecuencia de la enfermedad (Elisa/DOT Elisa, inmunofluorescencia indirecta (IFI)[31].

Intradermorreacción de Montenegro

Es una reacción de hipersensibilidad tardía que evalúa la inmunidad mediada por células. Consiste en la aplicación de un antígeno extracto soluble preparado a partir de promastigotes procedentes de cultivo. Se aplica intradérmicamente en la cara anterior del antebrazo izquierdo del paciente y se hace la lectura a las 48 a 72 horas. Se considera positiva si es mayor de 10 mm. La prueba aparece positiva 1 a 3 meses después de haber adquirido la infección y permanece positiva de por vida en pacientes con LCL y LCM, y es negativa en los pacientes con LCD, forma visceral y en inmunosuprimidos. Tiene un 96% de positividad en los tres primeros años de iniciada la enfermedad.

Inmunofluorescencia indirecta (IFI) y pruebas enzimáticas Elisa

Estas pruebas detectan anticuerpos antileishmania circulantes en el suero del paciente a títulos bajos. En las lesiones ulceradas por *L. (V) brasiliensis* la sensibilidad a la IFI está en torno del 70% dentro del primer año de iniciada la enfermedad. Algunos pacientes son persistentemente negativos.

Las lesiones múltiples, tanto cutáneas como mucosas, están asociadas a títulos más altos. De otro lado, las lesiones mucosas presentan títulos más altos que las lesiones cutáneas y muestran títulos elevados persistentemente[32].

Después del tratamiento y la cura clínica en ambas formas de la enfermedad, los títulos caen o desaparecen completamente. Un tercio de los pacientes permanecen seropositivos después de los 30 años de enfermedad.

La primera muestra debe recolectarse en el primer contacto con el paciente, la segunda al mes, la tercera a los 3 meses, otra a los 6 y la última al año de la cicatrización de la lesión.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Es un método que se está usando rutinariamente para confirmar el diagnóstico de leishmaniasis. La identificación puede ser hecha de una biopsia sin requerir necesariamente un cultivo. Los resultados comparativos entre la PCR y los métodos de detección parasitológicos muestran una mejor sensibilidad del primero para fines de diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Es importante realizar un diagnóstico diferencial cuidadoso con otras entidades que pueden producir lesiones semejantes. Se debe considerar el medio geográfico donde se encuentra trabajando el paciente y cuales son las patologías más frecuentes en esa zona, que podrían confundirnos con leishmaniasis.

Leishmaniasis cutánea andina: infecciones de piel ocasionadas por bacterias piógenas, úlceras por vasculopatía, lepra lepromatosa, tuberculosis, sífilis secundaria o terciaria, micosis superficiales, sarcoidosis y carcinomas de piel.

Leishmaniasis mucocutánea: infecciones de mucosas ocasionadas por paracoccidiodomicosis, histoplasmosis, tuberculosis nasal, sífilis terciaria, granuloma letal de la línea media, pian, hanseniasis y neoplasias.

Leishmaniasis visceral: infecciones infantiles como malaria crónica, linfomas, esprue tropical y leucemias. En Perú no ha sido reportada esta forma clínica, pero existen en países limítrofes como Brasil, Bolivia y Colombia.

TRATAMIENTO

Gaspar Vianna, en 1909, inicia el tratamiento específico de la leishmaniasis utilizando tártaro emético y obtiene la cura de pacientes con leishmaniasis cutánea

y/o mucosa. Este medicamento ocasionaba severos efectos colaterales. Bramachari, en 1920, sintetiza el primer antimonial pentavalente, pero los antimoniales trivalentes fueron las drogas utilizadas, con efectos colaterales menos intensos que el tártaro emético, presentando toxicidad cardiaca, hepática y del sistema nervioso central. En la década de los 40 entra en el mercado farmacéutico los antimoniales pentavalentes, el estibogluconato de sodio (Repodral®/Pentostan®) y N-metilglucamina (Glucantime®).

Los esquemas de tratamiento se aplican de acuerdo a la forma clínica de leishmaniasis. En el Perú se manejan dos líneas básicas de tratamiento: primera línea, con antimoniales pentavalentes, y segunda línea, con anfotericina B.

Para el tratamiento antileishmaniásico se están empleando esquemas de tratamiento alternativo y se están desarrollando nuevos medicamentos. Los esquemas utilizados son:

LEISHMANIASIS CUTÁNEA

Droga de elección

Los antimoniales pentavalentes, a la dosis de 20 mg Sb/kg de peso/día, vía IV o IM, por 10 días, aplicación diaria. La experiencia que se tiene es con los antimoniales pentavalentes (N- metilglucamina); se presentan en ampollas de 1,5 g. Son empleados por vía IM, cada 12 horas, en ciclos de 10 días cada uno y descanso de una semana. Número de ciclos promedio tres con buenos resultados.

Drogas alternativas

Rifampicina, 600 mg/día, vía oral, por 3 a 4 semanas

Dapsona, 3 mg/kg de peso/día, vía oral, por 3 a 4 semanas

Ketoconazol, 600 mg/día, vía oral, por 4 semanas

LEHISMANIASIS MUCOCUTÁNEA O ESPUNDIA

Droga de elección

Antimoniales pentavalentes (antimoniato de N- metilglucamina, estibogluconato de sodio), a la dosis de 20 a 50 mg/kg de peso/día, IV o IM, por 30 días, aplicación diaria.

Droga alternativa

Anfotericina B, a la dosis de 0,5 a 1,0 mg/kg de peso/día IV diluido en 500 mL de dextrosa al 5%, hasta un máximo de 50 mg/día y alcanzar la dosis acumulada de 2,5 a 3 g.

LEISHMANIASIS VISCERAL

Antimoniales pentavalentes (antimoniato de N- metilglucamina, estibogluconato de sodio), a la dosis de 20 mg Sb/kg de peso/día, IM o IV, por 30 días, aplicación diaria.

Antimoniales

Los antimoniales, desarrollados en 1940, continúan siendo las drogas de elección para el tratamiento de las leishmaniasis. Existen dos sales de antimonio pentavalentes disponibles: el antimoniato de N-metilglucamina y el estibogluconato de sodio. Ambas drogas son similares en eficacia y toxicidad. Sus mecanismos de acción no son bien conocidos, aunque ellos pueden inhibir la glicólisis y oxidación de los ácidos grasos de la leishmania.

El antimoniato de N-metilglucamina, es utilizado en la mayoría de países de América Latina y Francia. Es una droga hidrosoluble, se presenta en ampollas de 5 mL en solución al 30% que contiene 1,5 g de sal antimonial bruta que corresponde a 425 mg de antimonio. Existen controversias con la dosis y de los intervalos de aplicación. Se recomienda usar dosis de 20 mg/kg/día. Es una sustancia de eliminación rápida.

El estibogluconato de sodio, descubierto por Schmidt en 1936, es un gluconato pentavalente de sodio y antimonio, que contiene 30 a 34% de antimonio pentavalente. Es considerada la droga de elección para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea, mucocutánea y visceral en los países de habla inglesa, incluyendo los Estados Unidos. Se presenta en ampollas de 2 mL/5 mL, que contienen 100 mg de antimonio en 1 mL. La dosis empleada es de 20 mg de antimonio/kg/día.

Entre los efectos adversos de los antimoniales se incluyen debilidad, anorexia, mialgias, artralgias, inapetencia, náuseas, vómitos, plenitud gástrica, epigastralgia, cefalea, mareos, palpitaciones, prurito y cardiotoxicidad, especialmente asociada a dosis altas y tiempo prolongado. Las alteraciones de laboratorio incluyen leucopenia, trombocitopenia, elevación de amilasas, lipasas y de transaminasas hepáticas. El tratamiento debe ser monitorizado, pero la mayoría de las alteraciones se normalizan rápidamente al suspender el tratamiento. Las contraindicaciones incluyen embarazo, cardiopatías, nefropatías y hepatopatías.

El antimoniato de meglumina también se ha empleado en forma intralesional, con buenos resultados en las formas cutáneas de leishmaniasis, lo que hace que exista un menor riesgo de complicaciones.

Anfotericina B

Es un antibiótico poliénico altamente lipofílico que actúa sobre los esteroides y fosfolípidos de las membranas celulares de las células; se emplea como droga de segunda línea en el tratamiento de leishmaniasis resistente a los antimoniales, especialmente en las formas mucocutánea y diseminada difusa.

La anfotericina B se presenta en frascos de 50 mg. Se comienza con 0,5 mg/kg/día y se aumenta gradualmente hasta 1 mg/kg/día en días alternos, sin sobrepasar la dosis de 50 mg por día. Se debe administrar hasta la cura clínica, lo que debe ocurrir cuando se llega a la dosis de 1 a 1,5 g en la forma cutánea y de 2,5 a 3 g en las formas mucosas y mucocutáneas. La anfotericina B se administra

por vía IV diluida en 500 mL de dextrosa al 5%. El paciente debe estar en monitoreo clínico estricto, acompañado de pruebas de laboratorio que permitan evaluar la función renal, hepática, hematológica y cardíaca. Se excreta por vía renal.

Los efectos secundarios son variados, principalmente a nivel renal, anemia y convulsiones. Se presentan frecuentemente fiebre, anorexia, náuseas, vómitos y flebitis. La anfotericina B produce una hipopotasemia importante que puede agravar y contribuir al desarrollo de insuficiencia cardíaca.

La anfotericinaliposomal es menos tóxica que la anfotericina B. Los transportadores liposomales de drogas son ideales para el tratamiento de la leishmaniasis, porque las leishmanias viven dentro de los macrófagos. La anfotericina está contraindicada en gestantes, cardiopatías, neuropatías y hepatopatías.

Pentamicina

Es una diamidina con un amplio espectro de actividad antiparasitaria. Efectiva contra la leishmaniasis, tripanosomiasis y pneumocistosis. En la leishmaniasis actúa inhibiendo la replicación del cinetoplasto. Tiene alta afinidad por las proteínas titulares, se acumula en el hígado, riñones, glándulas suprarrenales y bazo. Se elimina por vía renal lentamente, hasta días después de finalizado el tratamiento.

La pentamicina es usada como un medicamento alternativo en los casos que no responden a los antimoniales pentavalentes. Se ha obtenido buenos resultados con bajas dosis en la *L. (V) guyanensis*. La dosis recomendada es de 4 mg/kg/día, vía intramuscular profunda de 2 / 2 días. La duración del tratamiento varía de 5 a más semanas, de acuerdo con la respuesta clínica. Se presentan en frasco ampolla de 300 mg, bajo la forma de dos sales: el mesilato y el isetionato. Se prefiere el isetionato por tener menos efectos colaterales.

El sultato de aminosidina es un aminoglucósido con actividad leishmanicida. Se ha probado su eficacia en el tratamiento de la leishmaniasis visceral. Fue

recientemente usado en la India a la dosis de 16 a 20 mg/kg/día, por 21 días, con una cura del 97%(4). Estudios realizados en áreas endémicas de *L. (V) brasiliensis*, han probado la eficacia parcial de la aminosidina a los dos años de seguimiento, por lo que esta droga puede convertirse en una alternativa para el tratamiento de la leishmaniasis. La dosis recomendada es de 16 mg/kg/día, por 21 días.

Miltefocina

Se trata del primer fármaco oral para el tratamiento de la leishmaniasis visceral que cura un 95% de los casos. Probablemente sea la droga más barata que se utiliza en la actualidad y, además, la más sencilla en administrar. La dosis a usar es de 100 a 150 mg, por día, por 28 días. Los estudios han demostrado efectividad hasta del 100% y es una droga bien tolerada.

Interferón gama

En estudios realizados, la inyección diaria de interferón gama combinado con antimoniales pentavalentes ha mostrado aceleración de la respuesta clínica e induce respuesta a largo plazo en los dos tercios de los casos que no responden al tratamiento con antimoniales pentavalentes solamente. El IFN actuaría como un coadyuvante. El costo limita su uso.

Ketoconazol

Antimicótico imidazólico que inhibe la síntesis del ergosterol; ha sido empleado en el tratamiento de la leishmaniasis tegumentaria americana con resultados contradictorios. La dosis es de 600 mg/día, por 28 días. En las formas mucosas el resultado ha sido pobre usando 400 mg, por día, por 3 meses.

Itraconazol

Antifúngicotriazólico como el anterior, actúa inhibiendo la síntesis del ergosterol y por lo tanto de la pared celular. Se ha comunicado resultados buenos en las formas cutáneas de la leishmaniasis tegumentaria americana. La dosis es de 200 a 400 mg/día de 2 semanas a 5 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ampuero JS. Leishmaniasis. Ministerio de Salud del Perú, 2000.
2. Bonfante R, Barruela S. Leishmaniasis y Leishmaniasis en América con especial referencia a Venezuela. Caracas: Tipografía y Litografía Horizonte C.A. 2002
3. Cuba CA. Diagnóstico parasitológico de la leishmaniasis tegumentaria americana. RevMedExp 2000.
4. Chávez MA, Sáenz EM. Estudio clínico epidemiológico de la leishmaniasis en el Hospital Militar Central, 1997-2000. Tesis para obtener Título de Segunda Especialización en Dermatología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina. Lima. 2002.
5. De Gopugui MR, Ruiz R. Leishmaniasis: a re-emerging zoonosis. Int J Dermatol 2003.
6. Diaz NL, Zerpa O, Ponce LV. Intermediate or chronic cutaneous leishmaniasis: leukocyte immunophenotypes and cytokine characterization of the lesion. ExpDermatol 2002.
7. Hall BF, Gramiccia M, Gradoni L, et al. Strategies of obligate intracellular parasites for evading host defenses. Parasitol Today, 1991.
8. Hall LR, Titus RG. Sand fly vector saliva selectively modulates macrophage functions that inhibit killing of Leishmania major and nitric oxide production. J Immunol. 1995.
9. León LA, León R. Las Rinopatías en la leishmaniasis tegumentaria americana. Quito: Ed. Universitaria, 1979.
10. Lucas CM, Franke ED, Cachay MI, et al. Leishmania (viannia) lainsoni: first isolation in Peru. Am J TropMedHyg 1994.
11. Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología. Módulos Técnicos. Serie de Monografías. Leishmaniasis. Lima, Perú. 2000.
12. Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Semanal 2003.
13. Neyra D. Las leishmaniasis en el Perú. Folia DermatolPeru 1997.
14. Pearson RD, De Quiroz Sousa A. Clinical spectrum of leishmaniasis. ClinInfectDis 1996.
15. Pesce H. Tropicales: Leishmaniasis tegumentaria. Separatas.1995;.
16. Salazar M, Castro E. Leishmaniasis cutánea, mucocutánea y cutánea difusa. Revisión clínica de los casos en el Hospital Regional de Pucallpa de 1997-1999. Dermatol Per 2001.
17. Salazar R, Salazar J, Durand W, y col. Distribución geográfica (Diptera: Psychodidae) en el ámbito de la Dirección Regional de Salud Ancash 2000-2001. Rev Per MedExp Salud Pública 2002.

18. Sánchez L, Sáenz E, Chávez M. Leishmaniasis en el Perú. En: Sociedad Peruana de Dermatología: Infectología y Piel. Lima: MadCorp Editores e Impresores, 2000.
19. Tejada A. Leishmaniasis tegumentaria en el Perú. Investigación epidemiológica-clínica de la leishmaniasis tegumentaria en Cusco y Madre de Dios. Tesis de Doctorado. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 1973.
20. Vidyashankar C, Noel GJ. Leishmaniasis eMedicine Journal 2002.
21. Weedon D, Strutton G. Infecciones por protozoarios. En: Weedon, Piel Patología Ed. Madrid: Original Marbanlibros S.L. 2002.
22. World Health Organization. Division of Control of Tropical Diseases. Leishmaniasis control home page www.who.int/health-topic/leishmaniasis.htm

Literatura Complementaria

- Vidyashankar C, Noel GJ. Leishmaniasis. eMedicine Journal 2002; 3:1-19
- Neyra D. Las leishmaniasis en el Perú. Folia Dermatol Peru 1997; 8:51-5
- Vidyashankar C, Noel GJ. Leishmaniasis. eMedicine Journal 2002; 3:1-19
- León LA, León R. Las Rinopatías en la leishmaniasis tegumentaria americana. Quito: Ed. Universitaria, 1979:3-16.
- Sánchez L, Sáenz E, Chávez M. Leishmaniasis en el Perú. En: Sociedad Peruana de Dermatología: Infectología y Piel. Lima: MadCorp Editores e Impresores, 2000:201-7.
- Pesce H. Tropicales: leishmaniasis tegumentaria. Separatas. 1995; 1-13.
- Bonfante R, Barruela S. Leishmaniasis y leishmaniasis en América con especial referencia a Venezuela. Caracas: Tipografía y Litografía Horizonte C.A. 2002
- Hall BF, Gramiccia M, Gradoni L, et al. Strategies of obligate intracellular parasites for evading host defenses. Parasitol Today, 1991;12: A22-A27.
- Lucas CM, Franke ED, Cachay MI, et al. Leishmania (viannia) lainsoni: first isolation in Peru. Am J Trop Med Hyg 1994; 51:533-7.
- Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología. Módulos Técnicos. Serie de Monografías. Leishmaniasis. Lima, Perú. 2000:08-83.
- De Gopugui MR, Ruiz R. leishmaniasis: a re-emerging zoonosis. Int J Dermatol 2003; 37:801-14.
- Hall LR, Titus RG. Sand fly vector saliva selectively modulates macrophage functions that inhibit killing of Leishmania major and nitric oxide production. J Immunol 1995; 155:3501-6.
- Salazar R, Salazar J, Durand W, y col. Distribución geográfica (Diptera: Psychodidae) en el ámbito de la Dirección Regional de Salud Ancash 2000-2001. Rev Per Med Exp Salud Pública 2002; 19-S17.

World Health Organization. Division of Control of Tropical Diseases. Leishmaniasis control home page www.who.int/health-topic/leishmaniasis.htm

Neyra D. Las leishmaniasis en el Perú. *Folia Dermatol Peru* 1997; 8:51-5

Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Semanal 2003;12.

Diaz NL, Zerpa O, Ponce LV. Intermediate or chronic cutaneous leishmaniasis: leukocyte immunophenotypes and cytokine characterization of the lesion. *Exp Dermatol* 2002;11:34-41.

Chávez MA, Sáenz EM. Estudio clínico epidemiológico de la leishmaniasis en el Hospital Militar Central, 1997-2000. Tesis para obtener Título de Segunda Especialización en Dermatología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina. Lima. 2002:1-60.

Pearson RD, De Quiroz Sousa A. Clinical spectrum of leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1996;22:1-13.

Weedon D, Strutton G. Infecciones por protozoarios. En: Weedon, *Piel Patología* Ed. Madrid: Original Marban libros S.L. 2002: 2:605-610.

Pesce H. Tropicales: leishmaniasis tegumentaria. *Separatas*. 1995; 1-13.

Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología. Módulos Técnicos. Serie de Monografías. Leishmaniasis. Lima, Perú. 2000:08-83.

Pesce H. Tropicales: leishmaniasis tegumentaria. *Separatas*. 1995; 1-13.

Tejada A. leishmaniasis tegumentaria en el Perú. Investigación epidemiológica-clínica de la Leishmaniasis tegumentaria en Cusco y Madre de Dios. Tesis de Doctorado. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 1973.

Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología. Módulos Técnicos. Serie de Monografías. Leishmaniasis. Lima, Perú. 2000:08-83.

Salazar M, Castro E. Leishmaniasis cutánea, mucocutánea y cutánea difusa. Revisión clínica de los casos en el Hospital Regional de Pucallpa de 1997-1999. *Dermatol Per* 2001;11:21-25.

Ampuero JS. Leishmaniasis. Ministerio de Salud Perú, INS, 2000;39-50.

Ampuero JS. Leishmaniasis. Ministerio de Salud Perú, INS, 2000;39-50.

Cuba CA. Diagnóstico parasitológico de la Leishmaniasis tegumentaria americana. *RevMedExp* 2000;17:39-51.

Cuba CA. Diagnóstico parasitológico de la Leishmaniasis tegumentaria americana. *RevMedExp* 2000;17:39-51.

Ampuero JS. Leishmaniasis. Ministerio de Salud del Perú, 2000;39-50.

Cuba CA. Diagnóstico parasitológico de la Leishmaniasis tegumentaria americana. *Rev Med Exp* 2000; 17:39-51.

Slappendel RJ: Canine leishmaniasis. A review based on 95 cases in The Netherlands. *Vet Q* 10:1-16, 1988.

Ciaramella P, Oliva G, Luna RD, et al.: A retrospective clinical study of canine Leishmaniasis in 150 dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. *Vet Rec* 141(21):539-543, 1997.

Koutinas AF, Polizopoulou ZS, Saridomichelakis MN, et al. Clinical consideration on canine leishmaniasis in Greece: a retrospective study of 158 cases (1989-1996). *JAAHA* 35:376-383, 1999.

Abranches P, Silva-Pereira MCD, Conceição-Silva F, Santos-Gomes GM et al.: Canine leishmaniasis: Pathological and ecological factors influencing transmission of infection. *J Parasitol* 77:557-561, 1991.

Sanchez-Robert E, Altet L, Sanchez A, Francino O: Polymorphism of *Slc11a1* (*Nramp1*) gene and canine leishmaniasis in a case-control study. *J Hered* 96(7): 755-758, 2005.

Miranda S, Roura X, Picado A, Ferrer L, Ramis A. Characterization of sex, age, and breed for a population of canine leishmaniasis diseased dogs. *Res Vet Sci*. 85(1): 35-38, 2008.

Brandonisio O, Carelli G, Ceci L, Consenti B, et al.: Canine leishmaniasis in the Gargano promontory (Apulia, South Italy). *Eur J Epidemiol* 8(2): 273-276, 1992.

Fisa R, Gallego M, Castillejo S, Aisa MJ, et al.: Epidemiology of canine leishmaniasis in Catalonia (Spain) the example of the Priorat focus. *Vet Parasitol* 83(2):87-97, 1999.

Shiddo SA, Aden Mohamed A, Akuffo HO, Mohamud KA, et al.: Visceral leishmaniasis in Somalia: prevalence of markers of infection and disease manifestations in a village in an endemic area. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 89(4):361-365, 1995.

Travi BL, Osorio Y, Melby PC, Chandrasekar B, et al.: Gender is a major determinant of the clinical evolution and immune response in hamsters infected with *Leishmania* spp. *Infect Immun* 70(5):2288- 96, 2002.

Alvar J, Canavate C, Molina R, Moreno J, et al.: Canine leishmaniasis. *Adv Parasitol* 57:1-88, 2004.

Slappendel, RJ. And Ferrer, L. leishmaniasis. En: C.R. Greene, editor. *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Second Edition. Philadelphia: W.B. Saunders: 450-458, 1998.

Ferrer L, Juanola B, Ramos JA, Ramis A. Chronic colitis due to *Leishmania* infection in two dogs. *Vet Pathol* 28: 342-343, 1991.

Buracco P, Abate O, Guglielmino R, Morello E. Osteomyelitis and arthrosynovitis associated with *Leishmania donovani* infection in a dog. *J Small Anim Pract* 38: 29-30, 1997.

Font A, Roura X, Fondevila D, Closa JM, Mascort J, Ferrer L. Canine mucosal leishmaniasis. *J Am Anim Hosp Assoc* 32: 131-137, 1996.

Franch J, Pastor J, Torrent E, Lafuente P, Diaz-Bertrana MC, Munilla A, Durall I. Management of leishmanial osteolytic lesions in a hypothyroid dog by partial tarsal arthrodesis. *Vet Rec*. 155(18): 559-62, 2004.

Peña MT, Roura X, Davidson MG. Ocular and periocular manifestations of leishmaniasis in dogs: 105 cases (1993-1998). *Vet Ophthalmol* 3(1): 35-41, 2000.

Peña MT, Naranjo C, Klauss G, Fondevila D, Leiva M, Roura X, Davidson MG, Dubielzig RR. Histopathological features of ocular leishmaniasis in the dog. *J Comp Pathol.* 138(1): 32-39, 2008.

Koutinas AF, Kontos V, Kaldrimidou II, Lekkas S. Canine leishmaniasis associated nephropathy: a clinical, clinicopathologic and pathologic study in spontaneous cases with proteinuria. *Eur J Comp Anim Pract* 5: 31-38, 1995.

Valladares JE, Riera C, Pastor J, Gállego M, Portús M, Arboix M. Hepatobiliar and renal failure in a dog experimentally infected with *Leishmania infantum*. *Vet Rec* 141: 574-575, 1997.

Valladares JE, Ruiz de Copegui R, Riera C, Alberola J, Gallego M, Espada Y, Portús M, Arboix M. Study of haemostatic disorders in experimentally induced leishmaniasis in Beagle dogs. *Res Vet Sci* 64: 195-198, 1998.

M, Brevick I, Badiola J, Vargas A, Domingo M, Ferrer L. Canine leishmaniasis associated with systemic vasculitis in two dogs. *J Comp Pathol* 105: 279-286, 1991.

Nieto CG, Navarrete I, Habela MA, Serrano F, Redondo E. Pathological changes in kidneys of dogs with natural *Leishmania* infection. *Vet Parasitol* 45: 33-47, 1992.

Nieto CG, Viñuelas J, Blanco A, García-Alonso M, Verdugo SG, Navarrete I. Detection of *Leishmania infantum* mastigotes in canine choroid plexus. *Vet Rec* 5: 346-347, 1996.

Biswas T, Pal JK, Naskar K, Ghosh DK, Ghosal J. Lipid peroxidation of erythrocytes during anemia of the hamsters infected with *Leishmania donovani*. *Mol Cell Biochem* 146: 99-105, 1995.

Font, A, Gines C, Closa JM, Mascort J. Visceral leishmaniasis and disseminated intravascular coagulation in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 204: 1043-1044, 1994.

Petanides TA, Koutinas AF, Mylonakis ME, Day MJ, Saridomichelakis MN, Leontides LS, Mischke R, Diniz P, Breitschwerdt EB, Kritsepi M, Garipidou VA, Koutinas CK, Lekkas S. Factors Associated with the Occurrence of Epistaxis in Natural Canine Leishmaniasis (*Leishmania infantum*). *J Vet Intern Med* 22: 866–872, 2008.

Font A, Durall N, Domingo M, Closa JM, Mascort J, Ferrer L. Cardiac tamponade in a dog with visceral leishmaniasis. *J Am Anim Hosp Assoc* 29: 95-100, 1993.

George JW, Nielsen SW, Shiveley JN, Hopek S, Mroz S. Canine leishmaniasis with amyloidosis. *Vet Pathol* 13: 365-373, 1976.

Poli A, Abramo F, Mancianti F, Nigro M, Pieri S, Bionda A. Renal involvement in canine leishmaniasis. A light-microscopic, immunohistochemical and electron-microscopic study. *Nephron* 57: 444-452, 1991.

Costa FA, Goto H, Saldanha LC, Silva SM, Sinhorini IL, Silva TC, Guerra JL. Histopathologic patterns of nephropathy in naturally acquired canine visceral leishmaniasis. *Vet Pathol.* 40(6): 677-84, 2003.

Wolschrijn CF, Meyer HP, Hazewinkel HA, Wolvekamp WT. Destructive polyarthritis in a dog with leishmaniasis. *J Small Anim Pract* 37: 601-603, 1996.

Torrent E, Leiva M, Segalés J, Franch J, Peña T, Cabrera B, Pastor J. Myocarditis and generalised vasculitis associated with leishmaniasis in a dog. *J Small Anim Pract.* 46 (11): 549-52, 2005.

Ferrer L, Rabanal R, Fondevila D, Ramos JA, Domingo M. Skin lesions in canine leishmaniasis. *J Small Anim Pract* 29: 281-388, 1988.

Ferrer L, Fondevila D, Marco A, Pumarola M. Atypical nodular leishmaniasis in two dogs. *Vet Rec* 126: 90, 1990.

Font A. Consider leishmaniasis in differential for monoclonal gammopathies in dogs (letter; comment). *J Am Vet Med Assoc* 208: 184, 1996.

Cortadellas O, Fernández-del Palacio MJ, Talavera J, Bayón A. Serum phosphorus concentrations in dogs with leishmaniasis at different stages of chronic kidney disease. *Vet Rec*. 164(16): 487-490, 2009.

Cortadellas O, Fernándezdel Palacio MJ, Talavera J, Bayón A. Glomerular filtration rate in dogs with leishmaniasis and chronic kidney disease. *J Vet Intern Med*. 22(2): 293-300, 2008.

Cortadellas O, del Palacio MJ, Bayón A, Albert A, Talavera J. Systemic hypertension in dogs with leishmaniasis: prevalence and clinical consequences. *J Vet Intern Med*. 20(4): 941-947, 2006.

Terrazzano G, Cortese L, Piantedosi D, Zappacosta S, Di Loria A, Santoro D, Ruggiero G, Ciaramella P. Presence of anti-platelet IgM and IgG antibodies in dogs naturally infected by *Leishmania infantum*. *Vet Immunol Immunopathol*. 110(3-4): 331-337, 2006.

Martínez-Subiela S, Tecles F, Eckersall PD, Cerón JJ: Serum concentrations of acute phase proteins in dogs with leishmaniasis. *Vet. Rec* 150(8): 241-244, 2002.

Bonfanti U, Zini E, Minetti E, Zatelli A: Free light-chain proteinuria and normal renal histopathology and function in 11 dogs exposed to *Leishmania infantum*, *Ehrlichia canis*, and *Babesia canis*. *J Vet Int Med* 18(5): 618-624, 2004.

Romdane MN, Ben Romdhane S, Jemli MH, Metoui K. Profilsélectrophorétiques dans la leishmaniose canine. *Revue MédVét* 143(10): 753-756, 1992.

Palacio J, Liste F, Gascón M. Urinary protein/creatinine ratio in the evaluation of renal failure in canine leishmaniasis. *Vet Rec* 137: 567-568, 1995.

Solano-Gallego L, Riera C, Roura X, Iniesta L, et al.: *Leishmania infantum*- specific IgG, IgG1 and IgG2 antibody responses in healthy and ill dogs from endemic areas. Evolution in the course of infection and after treatment. *Vet Parasitol*. 96(4): 265-276, 2001.

Rosypal AC, Gogal RM Jr, Zajac AM, Troy GC, et al.: Flow cytometric analysis of cellular immune responses in dogs experimentally infected with a North American isolate of *Leishmania infantum*. *Vet Parasitol* 131: 45-51, 2005.