

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Departamento de Dermatología Médico-Quirúrgica y  
Venereología



**LEISHMANIASIS CUTÁNEA:  
ESTUDIO EN EL ÁREA SANITARIA DE TOLEDO**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE  
DOCTOR POR**

Domingo García Almagro

Bajo la dirección del Doctor:

Evaristo Sánchez Yus

**Madrid, 2004**

**ISBN: 84-669-2810-3**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA**

**MÉDICO-QUIRÚRGICA Y VENEREOLOGÍA**

**LEISHMANIASIS CUTÁNEA :  
ESTUDIO EN EL ÁREA SANITARIA  
DE TOLEDO**

**TESIS DOCTORAL**

**DOCTORANDO : DOMINGO GARCÍA ALMAGRO  
DIRECTOR: EVARISTO SÁNCHEZ YUS, CATEDRÁTICO  
DE DERMATOLOGÍA MÉDICO-QUIRÚRGICA Y  
VENEREOLOGÍA .**

**Madrid, 2004**

A mis padres, Domingo y Cristina.

A mi mujer Maika y a mis hijos Eva y Pablo.

## AGRADECIMIENTOS

❖ Deseo expresar mi gratitud al Profesor Evaristo Sánchez Yus, Catedrático de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología de la Universidad Complutense de Madrid, como Director de esta Tesis, por su asesoramiento técnico, consejos prácticos, supervisión continuada, apoyo moral y su sentido del humor, que han hecho mucho más agradable el desarrollo y conclusión del presente trabajo.

❖ Al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Virgen de la Salud, cuyos miembros han contribuido con sus conocimientos y amistad, a través de más de 20 años, y cientos de sesiones clínico-patológicas, a mi formación en Dermopatología, con la parte que le corresponde a la Leishmaniasis Cutánea. Muy especialmente, quiero agradecer al Dr. Juan Luis Orradre, las muchas horas de ayuda que me ha dedicado en la revisión caso a caso, y en la toma y selección de las fotografías histológicas que ilustran esta Tesis. El Dr. Rufo Rodríguez-Merlo ha tenido la paciencia de ejercer de corrector del manuscrito final, que nunca es final por algún detalle.

❖ La Dra. Susana Brea, del Servicio de Microbiología del Hospital Virgen de la Salud es la autora de la fotografía del frotis de leishmanias de la figura 2 y al tiempo quiero agradecerle su colaboración permanente y asesoría en los aspectos parasitológicos.

❖ Al Dr. Gonzalo Gutiérrez Ávila, Jefe del Servicio de Epidemiología de la Consejería de Sanidad de Castilla la Mancha, que, como experto en Epidemiología y Bioestadística, ha sacrificado muchas horas de su tiempo libre a colaborar en la provisión de datos oficiales, elaboración estadística y de gráficos.

❖ A mi esposa, la Dra. Maika Sardón, por su ánimo y apoyo, y, sobre todo, por la paciencia infinita que ha tenido conmigo y

particularmente con Windows XP. De no ser por ella y su tesón ante los laberintos informáticos, la revisión de texto, figuras, tablas y gráficos para su maquetación e impresión final habrían concluido en una “historia interminable”, más que en esta Tesis.

❖ Cuando uno afronta un trabajo como el presente, después de más de 25 años de profesión, es así mismo deudor de todos aquellos que, de una u otra manera, contribuyeron a su formación. Ello, en mi caso, conllevaría una lista incabable.

No obstante, no quiero dejar de manifestar mi gratitud a mi maestro el Profesor Gerardo Jaqueti del Pozo, q.e.p.d., su equipo, y mis compañeros primero residentes y después adjuntos, de la Ciudad Sanitaria Provincial de Madrid, donde inicié mi andadura dermatológica, hasta 1980. Especialmente, al Dr. Celso Bueno Marco, mi residente mayor, que me llevó de la mano y me inició con entusiasmo en la cirugía dermatológica.

Igualmente a los compañeros que han compartido conmigo el trabajo en el Hospital Virgen de la Salud, Dres. Carlos González Herrada, Sonsoles Delgado, Rosa Díaz, Susana Urrutia, Caridad Soria, Manuel Martín, Carmen García García y Cristina Schoendorff, y los M.I.R., Luis del Castillo, Nuria Diez-Caballero, Luis Torres, Silvia Honorato, Ana Belén Gargallo, Olivia López-Barrantes, Sandra Sandín, Cristina Pérez Hortet, Iván Cervigón, Constanza Bahillo y José Luis Martínez-Amo.

De todos he aprendido y de todos hay algo en esta Tesis.

Así mismo, quiero agradecer tanto la labor constante e imprescindible de las enfermeras de nuestro Servicio, Pilar Bejarano y Maribel Jiménez, como la de las auxiliares administrativas Pilar López y Sofía Rodríguez y, muy particularmente, el trabajo de la auxiliar de clínica, M<sup>a</sup> Sol Álvarez, que me ha ayudado de forma definitiva en la búsqueda, recuperación y fotocopia de historias clínicas, en especial las más antiguas, así como el material fotográfico, no siempre bien archivado.

❖ Para terminar, debo expresar el agradecimiento a los amigos y compañeros, dermatólogos algunos, que me han animado, alguno insistentemente, para llevar a cabo el presente trabajo.

# ÍNDICE

## PARTE I

### LEISHMANIASIS CUTÁNEA

<b>Introducción</b> .....	2
<b>Epidemiología</b> .....	2
La leishmaniasis en España .....	3
<b>Historia</b> .....	5
<b>Etiología</b> .....	10
<b>El parásito</b> .....	10
Ciclo vital.....	13
Identificación de las leishmanias .....	16
Clasificación.....	19
<b>El vector</b> .....	20
<b>El reservorio</b> .....	25
<b>Patogenia</b> .....	27
<b>La picadura y el inicio de la infección</b> .....	28
<b>La progresión de la infección y la respuesta inmune</b> ....	31
<b>Diseminación de la enfermedad</b> .....	36
<b>Clínica</b> .....	37
<b>Leishmaniasis cutánea</b> .....	38
Leishmaniasis cutánea aguda.....	38
Leishmaniasis cutánea de inoculación mucosa.....	49
Leishmaniasis cutánea crónica.....	51
Leishmaniasis cutánea difusa o diseminada .....	54
Leishmaniasis dérmica post kala-azar .....	54
<b>Coinfección <i>Leishmania</i>/VIH</b> .....	54

<b>Diagnóstico</b> .....	57
<b>Clínica</b> .....	59
<b>Diagnóstico parasicológico</b> .....	59
<b>Histopatología</b> .....	59
Leishmaniasis cutánea aguda.....	60
Leishmaniasis cutánea crónica.....	69
Leishmaniasis cutánea difusa.....	69
Leishmaniasis dérmica post kala-azar .....	70
Coinfección <i>Leishmania</i> / VIH .....	71
<b>Otros procedimientos diagnóstico</b> .....	73
<b>Prevención</b> .....	75
<b>Tratamiento</b> .....	80
<b>Tratamiento Farmacológico</b> .....	81
Tratamiento tópico .....	82
Tratamiento intralesional.....	83
Tratamiento sistémico.....	84
<b>Cirugía</b> .....	87
<b>Terapéutica física</b> .....	88

## **PARTE II**

### **LEISHMANIASIS CUTÁNEA EN EL ÁREA SANITARIA DE TOLEDO**

<b>La provincia de Toledo</b> .....	90
<b>Área Sanitaria de Toledo</b> .....	97
<b>Objetivos</b> .....	100
<b>Material y métodos</b> .....	102
<b>Resultados y discusión</b> .....	104



<b>Confirmación del diagnóstico .....</b>	<b>105</b>
<b>Edad, sexo y número de lesiones.....</b>	<b>106</b>
<b>Localización de las lesiones .....</b>	<b>112</b>
<b>Evolución de las lesiones: consulta y picadura.....</b>	<b>121</b>
<b>Histopatología:</b>	
<b>formación de granulomas epitelioides.....</b>	<b>129</b>
<b>Coinfección Leishmania-VIH y otras asociaciones.....</b>	<b>133</b>
<b>Tratamiento .....</b>	<b>134</b>
<b>Distribución geográfica.....</b>	<b>135</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>143</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>147</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>172</b>
<b>Anexo I: Datos de pacientes .....</b>	<b>173</b>
<b>Anexo II: Tablas de incidencia y tasas.....</b>	<b>181</b>
<b>Anexo III: Protocolo y encuesta E.D.O.....</b>	<b>191</b>

**PARTE I**

**LEISHMANIASIS CUTÁNEA**

## LEISHMANIASIS CUTANEA

### INTRODUCCIÓN

Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades consecutivas a la infección producida por protozoos del género **Leishmania**, que parasitan las células del sistema retículoendotelial. Al menos 20 especies son patógenas para el ser humano.

Los parásitos son transmitidos por la picadura de las hembras de mosquitos de los géneros **Phlebotomus** y **Lutzomyia**, de los cuales unas 30 especies son vectores demostrados. El reservorio lo constituyen generalmente mamíferos salvajes o domésticos, aunque también puede ser una infección antroponótica, de transmisión a través del mosquito o de agujas en el ciclo antroponótico artificial en la coinfección *Leishmania*- VIH.

Su capacidad infectiva se manifiesta de forma variada en la clínica, dando lugar a formas viscerales (kala-azar), mucocutáneas y cutáneas, que desde el punto de vista propedéutico, pronóstico y terapéutico, se comportan como enfermedades diferentes.

### EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *Leishmania* constituye un problema de extraordinaria envergadura desde el punto de vista de la salud pública, ya que afecta a la población de 88 países de zonas intertropicales y templadas, de los cuales sólo en 40 es de declaración obligatoria, por lo que de los aproximadamente 2 millones de casos nuevos estimados por año, sólo 600.000 se declaran oficialmente. La prevalencia está en torno a los 12 millones de enfermos y la población en riesgo de más de 350 millones de personas.<sup>1</sup>

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

### **La leishmaniasis en España**

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

De acuerdo con los datos oficiales EDO, las comunidades autónomas más afectadas serían Aragón, Baleares, Cataluña y Valencia, y, en un segundo grupo, Andalucía, Castilla La Mancha y Madrid (fig1). Por otra parte, en esta declaración no se diferencia entre leishmaniasis cutánea y kala-azar, por lo que es muy difícil establecer una estimación. Para Alvar, una estimación realista sería de unos 200 casos nuevos viscerales y 100 cutáneos.<sup>2</sup>

De las publicaciones españolas al respecto, señalaremos el mapa epidemiológico de la región valenciana publicado en 1946 por Bigné y Guillén<sup>3</sup>, el trabajo de Albero Blanes y cols.<sup>4</sup> que recogen 141 casos durante cuatro años, en Alcoy, Coscojuela y cols.<sup>5</sup> 43 casos en diez años, en Aragón, Alcalde Alonso y cols.<sup>6</sup> 39 pacientes en 6 años, en Granada, Daudén y cols.<sup>7</sup> 31 pacientes en 9 años, en Madrid, y Barricarte y Sesma<sup>8</sup>, 15 casos cutáneos y 18 viscerales en 21 años, en Navarra.

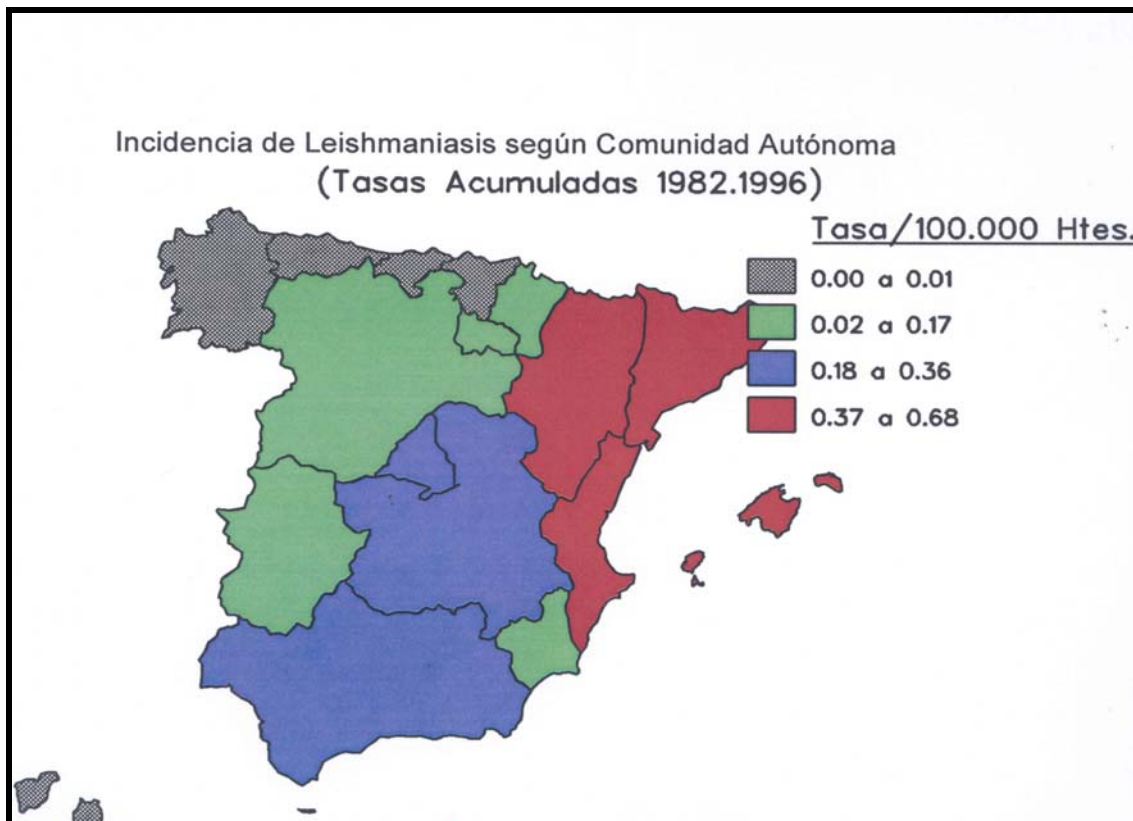


Fig.1

En nuestra consulta, tras una revisión publicada en el año 2.000<sup>9</sup>, seguimos recopilando información retrospectiva y actual sobre nuestros pacientes de leishmaniasis. Sobre una población aproximada de 380.000 habitantes, hemos recogido, entre 1992 y febrero de 2004, 131 pacientes con lesiones cutáneas o mucosas en los que se confirmó el parásito, de los cuales, 125 eran inmunocompetentes, tres casos de coinfección con VIH, y otros tres casos de leishmaniasis de inoculación laríngea, en pacientes inmunocompetentes, atendidos en los Servicios de ORL y Medicina Interna<sup>10</sup> de nuestro Hospital. Si a ello añadimos los casos que, sin demostración del parásito, presentaban una historia clínica y unas lesiones cutáneas altamente sospechosas de botón de Oriente, curados con antimoniales intralesionales, los casos atendidos en otras consultas del área, y un número indeterminado de

pacientes que no llegan a las consultas dermatológicas por la regresión espontánea de las lesiones, es muy verosímil que la cifra de pacientes en este periodo pueda incrementarse en un 20-25% al menos. Ello, unido a lo comunicado en las series españolas citadas, hace pensar que la incidencia de la leishmaniasis cutánea en España exceda ampliamente las previsiones de Alvar, que pueden ser mucho más ajustadas en lo que respecta al kala-azar.

## **HISTORIA** (tabla I)

Antes de la Era Cristiana, existen referencias de la enfermedad en el papiro de Ebers (hacia 1.600 A.C.) donde se la cita como “grano del Nilo “, y en la Biblia, como la sexta plaga de Egipto (Exodo 9, v.8), así como en el episodio de promulgación de la Ley de Dios por Moisés, como una de las maldiciones de Yahvé a los desobedientes a sus mandamientos (Deuteronomio 28, v.27).

Posteriormente, en Oriente Medio y Persia, durante la civilización islámica, la Escuela Árabe medieval de Medicina , entre otros Avicena (979-1037), Abu Baker Al Razi, Abu-Mansur Hassan Al Qamari Al-Bokhari, contribuyó al estudio de la leishmaniasis cutánea.<sup>11</sup>

En el Nuevo Mundo, hay datos de la existencia de formas mucocutáneas en la época precolombina, que se deducen del estudio de los “huacos”, figuras de arcilla de los incas peruanos.<sup>11</sup> Tras la conquista de Perú, los españoles que penetraron en los valles andinos desarrollaron lesiones mutilantes similares a las reproducidas en los “huacos”.

Existen así mismo datos de la presencia de la leishmaniasis en África y en la India desde, al menos, la mitad del siglo XVIII.<sup>12</sup>

En 1756 Alexander Russell, en Aleppo, hace la primera descripción de la enfermedad en inglés. Cunningham , en 1885 identifica a los parásitos como causantes de la enfermedad y Borowsky en 1898 distingue núcleo y kinetoplasto dentro de los amastigotes. En 1903 , Leishman y Donovan, en la India, describen el protozoo causante del kala azar, Wright también en el mismo año, lo describe a partir de una úlcera en un niño armenio y Ross establece el género *Leishmania*.

Nicolle, en 1908, publica los procedimientos de cultivo del parásito, y en 1911 Wenyon sugiere que el mosquito podría ser el vector, dato confirmado en 1921 por los hermanos Sergent, Parrot, Donatein y Bequet, mediante picadura experimental en voluntarios, con desarrollo de lesión cutánea.

El primer caso de kala azar descrito en España, lo fue en 1912, por Pittaluga, en Tortosa (Tarragona) y, en 1914, Camacho, Alejandre y Fernández Martínez comunican el primer caso de botón de Oriente, en la costa occidental de Andalucía<sup>13</sup>

En el Nuevo Mundo, las primeras publicaciones de la enfermedad se deben a Lindenberg en 1909, Vianna en 1911, que clasifica el parásito como *Leishmania braziliensis*, y establece, en 1913, la utilidad de los antimoniales en el tratamiento, utilizando el tártaro emético (tartrato potásico antimónico), y Bates, que comunica el primer caso de leishmaniasis mucocutánea.

Adler y Theodor, en 1925, identifican el agente causal y el vector infectando artificialmente mosquitos y comprobando la transmisión a través de su picadura. Montenegro en 1926, desarrolla su test cutáneo.

En 1942, Vilanova introduce el tratamiento intralesional con antimonio pentavalente.<sup>14,15</sup>

Convit, en 1957, diferencia la leishmaniasis cutánea diseminada.

En 1968, Gunders y cols. señalan el carácter zoonótico de la leishmaniasis, aislando *L.major* de *Psammomys obesus*.<sup>16</sup>

En 1985 , De la Loma y cols. describen por primera vez la coinfección *Leishmania/ VIH*<sup>17</sup> y Alvar y cols. , en 1996, señalan el ciclo artificial antroponótico en coinfectados, a través de jeringas.<sup>18</sup>



## TABLA I

### HISTORIA DE LA LEISHMANIASIS

- **Papiro de Ebers** (hacia 1.600 A.C.): “grano del Nilo “.
- **Biblia**: sexta plaga de Egipto, promulgación de la Ley de Dios por Moisés.
- **Siglo X-XI**: Oriente Medio y Persia, Escuela Arabe medieval de Medicina.
- **Nuevo Mundo**: formas mucocutáneas en la época precolombina.
- **África y en la India** desde, al menos, la mitad del **siglo XVIII**.
- **1756, Alexander Russell**: primera descripción de la enfermedad en inglés.
- **1854, Villemin**: denominación de Botón de Oriente.
- **1885, Cunningham**: parásitos como causantes de la enfermedad .
- **1898, Borowsky**: núcleo y kinetoplasto dentro de los amastigotes.
- **1903, Leishman y Donovan y Wright**: protozoo causante del kala azar. **Ross** : género *Leishmania*.
- **1908, Nicolle**: procedimientos de cultivo del parásito.
- **1911, Wenyon**: el mosquito podría ser el vector.
- **1912, Pitaluga**: primer caso de kala azar descrito en España

- **1914, Camacho, Alejandro y Fernández Martínez:** primer caso de botón de Oriente, en la costa occidental de Andalucía.
- **1909, Lindenberg:** primeras publicaciones en el Nuevo Mundo.
- **1911, 1913 Vianna :** clasificación del parásito como *Leishmania braziliensis*, y antimoniales en el tratamiento. **Bates:** primer caso de leishmaniasis mucocutánea.
- **1921, hermanos Sergent, Parrot, Donatein y Bequet:** picadura experimental en voluntarios, con desarrollo de lesión cutánea.
- **1925, Adler y Theodor:** agente causal y vector.
- **1926, Montenegro:** test cutáneo.
- **1942, Vilanova :** tratamiento intralesional con antimonio pentavalente.
- **1957, Convit:** leishmaniasis cutánea difusa.
- **1968, Gunders y cols.:** carácter zoonótico de la leishmaniasis; aislan *L.major* en *Psammomys obesus*.
- **1985 , De la Loma y cols.:** descripción de la coinfección *Leishmania/ VIH*
- **1996, Alvar y cols.:** ciclo artificial antroponótico en coinfectados, a través de jeringas.

## ETIOLOGÍA

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

## EL PARÁSITO

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

**TABLA II**  
**TAXONOMIA DE *LEISHMANIA*.**

<b>REINO</b>	<b>PROTISTA</b>
<b>SUBREINO</b>	<b>PROTOZOA</b>
<b>PHYLUM</b>	<b>SARCOMASTIGOPHORA</b>
<b>SUBPHYLUM</b>	<b>MASTIGOPHORA</b>
<b>CLASE</b>	<b>ZOOMASTIGOPHORA</b>
<b>ORDEN</b>	<b>KINETOPLASTIDA</b>
<b>SUBORDEN</b>	<b>TRYPANOSOMATINA</b>
<b>FAMILIA</b>	<b>TRYPANOSOMATIDAE</b>
<b>GÉNERO</b>	<b><i>Leishmania</i> (Ross, 1903)</b>

Las leishmanias son parásitos digénicos, que se presentan bajo una forma intracelular, **amastigote**, que se encuentra dentro del sistema retículoendotelial del mamífero huésped, así como en frotis y biopsias (figs.2, 69-71, 82, 87 ) y una forma flagelada, **promastigote**, en el interior del intestino del vector y en los medios de cultivo.

Los amastigotes se presentan como cuerpos redondeados u ovalados (cuerpos de Leishman-Donovan) de 2-6  $\mu\text{m}$  de diámetro, en los que se identifican un núcleo, un kinetoplasto puntiforme y un flagelo interno, éste último sólo visible al microscopio electrónico (M.E.)<sup>19,20</sup>. La tinción con Giemsa de los frotis obtenidos de las lesiones cutáneas, revela un citoplasma azul claro, mientras que el núcleo y kinetoplasto se tiñen de púrpura.

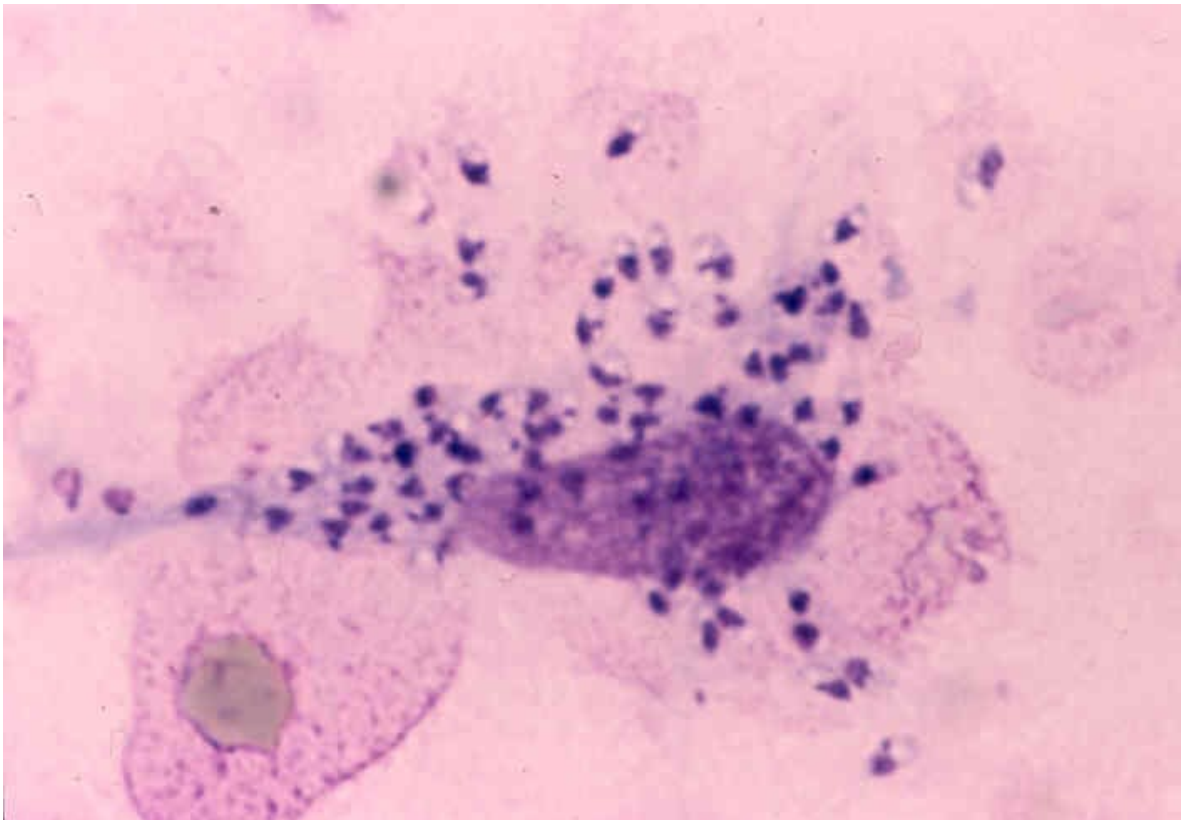


Fig. 2 .- Amastigotes en frotis .

Los promastigotes son alargados, de alrededor de 20  $\mu\text{m}$  por 2-3  $\mu\text{m}$ , con un núcleo central, un flagelo externo, anterior, rodeado de membrana plasmática, de longitud similar al cuerpo del parásito y un kinetoplasto , ubicado en el extremo anterior, en la proximidad del origen del flagelo.<sup>19,20,21</sup>

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

este último equivalente al genoma mitocondrial de los mamíferos.<sup>21,22</sup> . El genoma kinetoplástico está sujeto a importantes modificaciones en la transcripción del DNA cambiando de forma considerable las proteínas trasladadas desde un solo gen. En el núcleo se da una transcripción policistrónica en la que las unidades de transcripción incluyen varias docenas de genes. Además el genoma de *Leishmania* tiene una notable plasticidad en respuesta a la presión exterior o incluso espontáneamente.<sup>21,22</sup>

El cariotipo de *Leishmania* es de 34-36 cromosomas, y su tamaño para *L.infantum* es de 35,5 megabases (Wincker y cols., 1996, cit. por Alvar). y de 33,6 megabases para *L.major* (Proyecto para estudio del genoma de *Leishmania* del Centro Sanger).

### **Ciclo vital (fig.3)**

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

Dentro del tubo digestivo del vector, las características del promastigote van cambiando desde la fase de *nectomona*, sujeto a las microvellosidades del tubo digestivo, a la de *promastigote infectivo o metacíclico*, libre en hipofaringe, pasando por una fase intermedia de *haptomona*. Este proceso se conoce como metaciclogénesis y dura unos 10 días.<sup>23</sup>

Los promastigotes metacíclicos rellenan la faringe y probóscide del mosquito y permanecen allí hasta una nueva picadura, momento en el que serán inoculados a un nuevo huésped. Existe un alto nivel de especificidad

entre vector y especie de *Leishmania*, ligado a la estructura de membrana del parásito y características genéticas del insecto, de modo que una especie de flebotomo es sólo susceptible a una o algunas especies de *Leishmania* y viceversa.<sup>24</sup>

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

Una vez dentro del macrófago, se va reduciendo el tamaño del flagelo y el cuerpo se va ovalando (*paramastigote*) hasta transformarse nuevamente en amastigotes, que vivirán en los fagolisosomas, o vacuolas parasitóforas del macrófago. En estas estructuras, los amastigotes sobreviven y se multiplican por división binaria, hasta que el macrófago queda repleto de amastigotes, momento en el que se rompe y los parásitos pasan al espacio extracelular, donde serán nuevamente captados por otros macrófagos.<sup>19, 23</sup>

Un factor fundamental asociado a la virulencia es el tropismo de la especie, que hace que las especies viscerotropas *L.donovani* (*L.archibaldi*), *L.infantum* (*L.chagasi*) alcancen rápidamente cualquier área del sistema retículoendotelial, mientras que las especies dermatropas como *L.tropica* o *L.major*, queden acantonadas preferentemente en piel.<sup>23</sup>

La situación de inmunocompetencia del sujeto infectado también es determinante del alcance de la infección. A este respecto hay que señalar que especies como *L.aethiopica* o *L.major* causantes de leishmaniasis cutánea

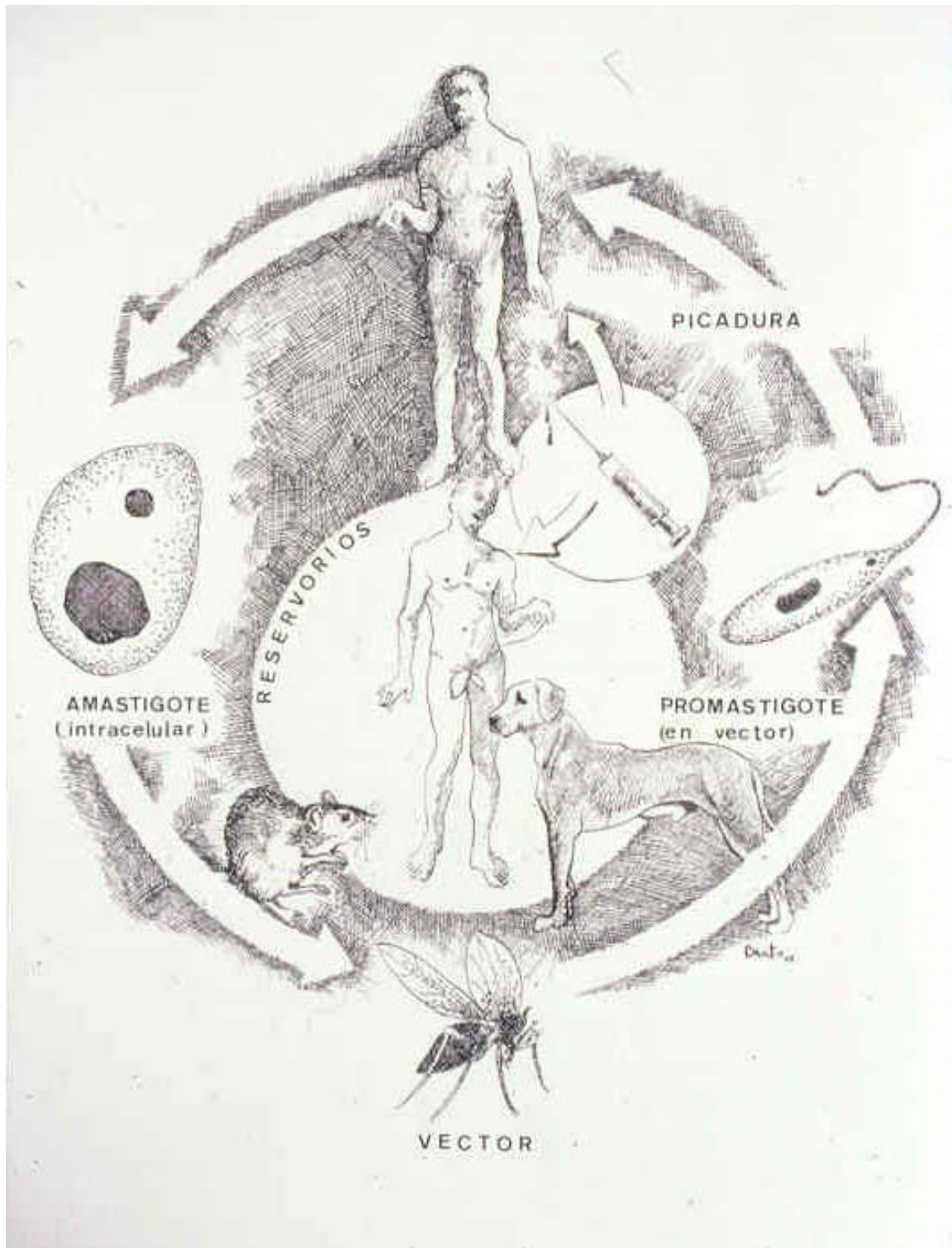


Fig.3. Ciclo vital de *Leishmania*, en el que se incluye el ciclo antroponótico artificial de la coinfección Leishmania- VII. Dibujo de Eduardo Sánchez-Beato.



localizada, dan lugar a formas difusas en inmunosuprimidos. Así mismo, las variantes enzimáticas dermatrópicas de *L.infantum* de la cuenca mediterránea producen leishmaniasis visceral en los inmunosuprimidos, en especial en los infectados por VIH.

### **Identificación de las leishmanias (tabla III)**

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

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

Dentro de los criterios extrínsecos, Lainson y Shaw<sup>26</sup> utilizaron el desarrollo de *Leishmania* en el tubo digestivo del vector para diferenciar las secciones (subgéneros) *Suprasyllaria* (*Leishmania*) y *Peripsyllaria* (*Viannia*). Las primeras se desarrollarían en el segmento de tubo digestivo anterior al píloro y las segundas en píloro y por detrás del mismo. Una tercera sección *Hipopsyllaria* (*Sauroleishmania*) corresponde a especies no patógenas para el ser humano y propias de reptiles.

Así mismo, el vícerotropismo y dermatropismo siguen teniendo vigencia como criterios extrínsecos.

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

La **caracterización de isoenzimas** se realiza mediante el estudio de la movilidad electroforética de dichos enzimas en cultivos de promastigotes de diferentes estirpes de *Leishmania*. Ello permite la caracterización de las mismas, según sus perfiles enzimáticos, en grupos taxonómicos electroforéticamente homogéneos llamados *zimodemos*. Es la técnica de referencia en la actualidad para la identificación de leishmanias a niveles específicos e intraespecíficos.<sup>27,28</sup>

El uso de **anticuerpos monoclonales** contra antígenos específicos de género o de especie de *Leishmania*, permite identificar amastigotes en frotis y biopsias, o promastigotes en cultivos.<sup>29,30</sup>

Sin embargo, el desarrollo de la biología molecular, ha permitido la puesta en marcha de numerosas técnicas de identificación molecular, que permiten la **identificación del genoma**, de mayor sensibilidad y especificidad que las técnicas extrínsecas. Con este propósito se utiliza el **aislamiento de fragmentos específicos de ADN mediante enzimas de restricción (RFLP), hibridación con sondas del ADN genómico y el ADNk del kinetoplasto y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con sus variantes RAPD (random amplified polymorphic DNA) y PCR-RFLP**, que permite la identificación y diferenciación de estirpes genéticamente próximas.<sup>21, 31</sup> La **Leishmania Genoma Network** (Red para el estudio del genoma de la *Leishmania*) agrupa a varios centros actualmente ocupados en secuenciar el genoma del protozoo.

**TABLA III****IDENTIFICACIÓN DE LEISHMANIAS****• CRITERIOS EXTRÍNSECOS:****1. DESARROLLO EN EL TUBO DIGESTIVO DEL****VECTOR:**

***SUPRAPYLARIA* (Leishmania).**

***PERYPILARIA* (Viannia).**

**2. VISCEROTROPISMO Y DERMOTROPISMO.****• CRITERIOS INTRÍNSECOS:****1. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA:****A) CARACTERIZACIÓN DE ISOENZIMAS:**

***ZIMODEMOS.***

**B) ANTICUERPOS MONOCLONALES.****2. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN GENOTÍPICA:****A) AISLAMIENTO DE FRAGMENTOS**

**ESPECÍFICOS DE ADN, MEDIANTE**

**ENZIMAS DE RESTRICCIÓN (RFLP).**

**B) HIBRIDACIÓN CON SONDAS DE ADN<sub>k</sub>**

**DEL KINETOPLASTO Y ADN**

**GENÓMICO.**

**C) PCR, RAPD Y PCR-RFLP.**

## Clasificación

La clasificación del género *Leishmania* , establecido por Ross en 1903, comienza en 1916 y ha seguido los pasos basados en los diferentes criterios de identificación antes mencionados. Hasta 1961, las diferentes clasificaciones siguen el sistema de Linneo basándose en características biogeográficas y clínicas y, posteriormente, se van añadiendo aspectos de comportamiento del parásito en vectores, cultivos y animales de experimentación. Las técnicas de identificación de características bioquímicas, particularmente los isoenzimas, dieron paso a clasificaciones filogenéticas en las que los caracteres biológicos se ordenan de acuerdo a la evolución, para conseguir diseñar un árbol filogenético (*cladograma, dendrograma*), en el que se muestra la sucesión de ancestros y descendientes.

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

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

TABLA IV

## CLASIFICACIÓN DE LAS LEISHMANIAS

ESPECIE	GEOGRAFIA	TROPISMO	RESERVORIO
<i>L. donovani</i>	V. MUNDO	VISCERAL Y C.	ANTROPONOT.
<i>L. infantum</i>	V. MUNDO	VISCERAL Y C.	ZOONÓT. Y A.+
<i>L. chagasi</i>	N. MUNDO	VISCERAL Y C.	ZOONÓTICA
<i>L. trópica</i>	V. MUNDO	CUTÁNEO	ANTROPONÓT.
<i>L. major</i>	V. MUNDO	CUTÁNEO	ZOONÓTICA
<i>L. aethiopica</i>	V. MUNDO	CUT. Y MUC.	ZOONÓTICA
<i>L. mexicana</i>	N. MUNDO	CUTÁNEO	ZOONÓTICA
<i>L. amazonensis</i>	N. MUNDO	CUTÁNEO	ZOONÓTICA
<i>L. braziliensis</i>	N. MUNDO	CUTÁNEO	ZOONÓTICA
<i>L. panamensis</i> *	N. MUNDO	CUT. Y MUC.	ZOONÓTICA
<i>L. guyanensis</i> *	N. MUNDO	CUT. Y MUC.	ZOONÓTICA
<i>L. peruviana</i> *	N. MUNDO	CUTÁNEO	ZOONÓTICA

### \* SUBGÉNERO *VIANNIA*

+ Reservorio antroponótico en la coinfección *Leishmania*/VIH. La progresión de la coinfección en diversas áreas geográficas puede plantear en un futuro la existencia de reservorios humanos para otras especies de *Leishmania*.

Tabla I: Correlación de las especies de *Leishmania* más frecuentes con su distribución geográfica, tropismo y reservorio

## EL VECTOR

Los vectores de las leishmaniasis son mosquitos del orden **Dipterae**, familia **Psychodidae**, subfamilia **Phlebotominae** y géneros **Phlebotomus** (12 subgéneros), en el Viejo Mundo y **Lutzomya** (25 subgéneros), en el Nuevo Mundo. Existen unas 70 especies capaces de transmitir *Leishmania*. El género **Sergentomya**, presente en España, no tiene trascendencia sanitaria, ya que es vector solamente de sauroleishmanias y sus hospedadores naturales son los lacértidos.

La identificación de los flebotominos como vectores fue llevada a cabo, por primera vez por Adler y Theodor en 1925, si bien, en España, Pittaluga y De Buen, en 1917 relacionan estos insectos con los casos de leishmaniasis observados por ellos en distintos puntos de España.<sup>32</sup>

Excepcionalmente se ha comunicado la transmisión accidental por aplastamiento de mosquitos infectados contra la piel, mecánica por la mosca *Stomoxys calcitrans*<sup>33</sup> (contaminada al alimentarse en úlceras infectadas por *Leishmania* y posarse posteriormente en heridas no infectadas en humanos), sexual, por transfusión de sangre y congénita. La transmisión por agujas infectadas en drogadictos es un mecanismo relativamente reciente y de gran trascendencia en la coinfección *Leishmania*/VIH, que ha dado lugar al establecimiento de un nuevo ciclo antroponótico artificial, señalado por Alvar.<sup>18</sup>

El mosquito se distribuye preferentemente en las zonas intertropicales y templadas, aunque alcanza los 50° N de latitud en el suroeste de Canadá y los 40° S. No se ha localizado en Nueva Zelanda e islas del Pacífico, ni en la Antártida. En cuanto a la altura, su distribución, va del nivel del mar hasta 3.300 m. sobre el mismo.<sup>34,35</sup>

Los flebotomos son pequeños insectos de color variable, blanquecinos a casi negros, de unos 3 mm. de longitud, tres pares de patas muy largas, cuerpo y alas pilosos, éstas insertadas en el tórax, junto con los balancines o halterios. Cuando se posan, las alas quedan en una posición de V sobre el cuerpo, de modo que parecen minúsculas polillas (fig.4). La cabeza tiene dos ojos compuestos y probóscide transformada en aparato picador-chupador. Experimentan metamorfosis completa: huevo, cuatro estadios de larva, uno de pupa y forma adulta. Hacen las puestas en zonas arenosas, húmedas,

oscuras o poco iluminadas, con temperatura constante y ricas en material orgánico, que permita la alimentación de las larvas al eclosionar.

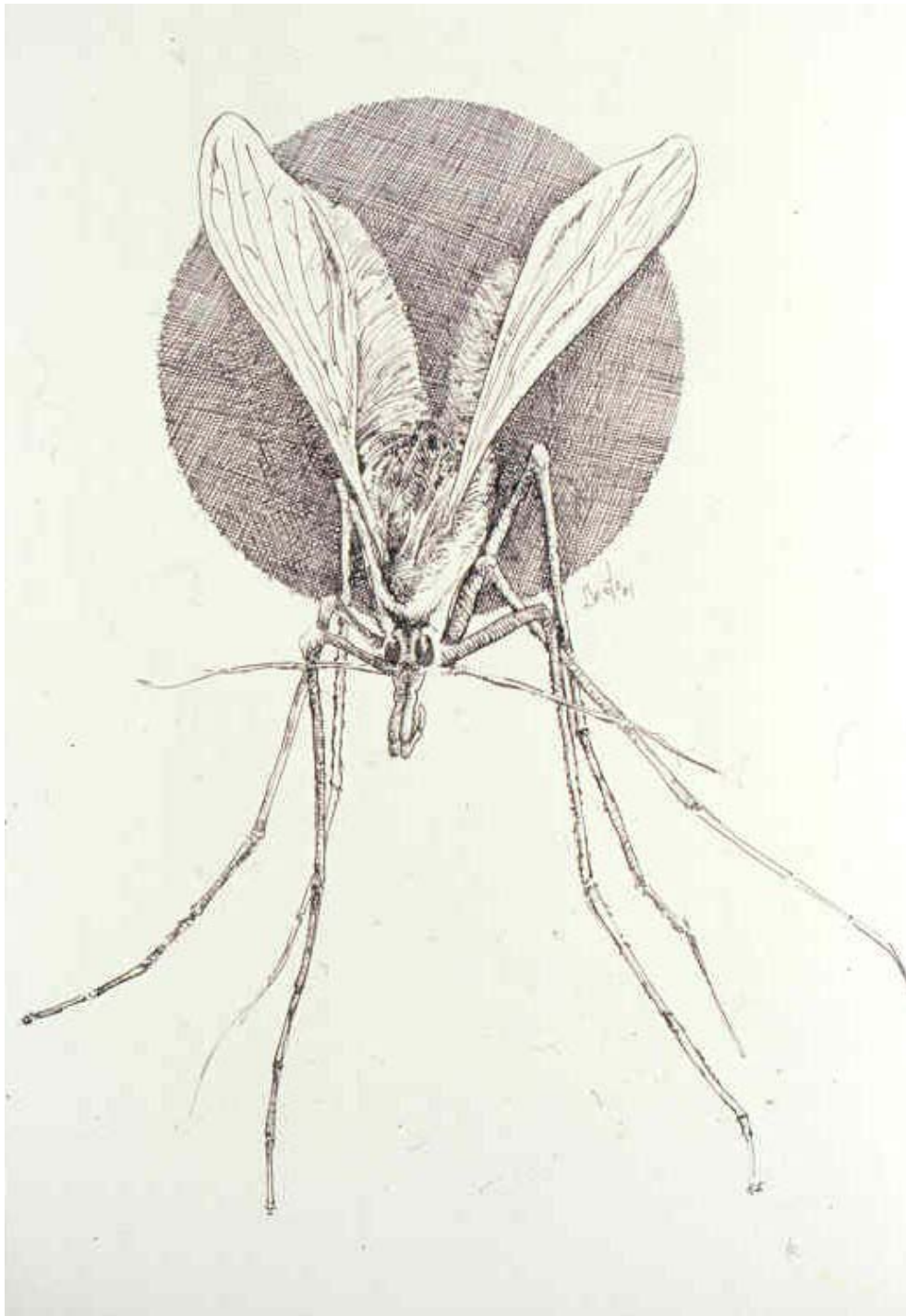


Fig.4. *Phlebotomus* ssp. Dibujo de Eduardo Sánchez-Beato.

En la provincia de Toledo, la mayor parte de los pacientes con leishmaniasis cutánea viven en poblaciones próximas a ríos o zonas

relativamente húmedas, o las frecuentan , lo que sugiere una mayor densidad de flebotomos en esas áreas, por la mayor facilidad de reproducción.<sup>36</sup>

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

Son insectos de actividad crepuscular o nocturna, aunque algunas especies pueden picar durante el día, y, aparentemente, no se desplazan lejos de su entorno habitual. Son preferentemente exofágicas, es decir, pican con más frecuencia en el exterior de las edificaciones, aunque la mayor parte de las especies son endo y exofágicas y alguna, como *P.papatasi*, suele picar más en interiores. Por otra parte, la mayor parte de flebotomos son fototrópicos, por lo que penetran en las viviendas iluminadas por la noche y actúan endofágicamente. El vuelo es corto y silencioso y estudios en túnel de viento sugieren que su máxima velocidad es algo menos de 1m/seg.<sup>37</sup> Durante las horas de inactividad se refugian en casas, bodegas, establos, agujeros de las paredes, basureros, madrigueras o nidos de los mamíferos reservorio, vegetación etc.

Ambos sexos se alimentan habitualmente de fuentes vegetales de azúcar, como la savia, pero, mientras que los machos son exclusivamente fitófagos, las hembras necesitan alimentarse también con sangre , nutrición proteica imprescindible para la producción de huevos. Por este motivo sólo las hembras son hematófagas y los machos no pican.<sup>34,35,37</sup>



Según el Índice–catálogo de Zooparásitos Ibéricos (Cordero y cols. 1994), en España hay doce especies de flebotomos, pertenecientes a los géneros *Phlebotomus* y *Sergentomyia*, de los cuales, los vectores principales de *L. infantum* son *P. perniciosus* y *P. ariasi* (tabla V). En la provincia de Toledo se han identificado *S. minuta*, *P. perniciosus* y *P. sergenti*.<sup>32</sup>

#### TABLA V

#### ESPECIES DE FLEBOTOMOS EN ESPAÑA

- *P. perniciosus*
- *P. ariasi*
- *P. papatasi*
- *P. langeroni*
- *P. sergenti*
- *P. mascitti*
- *P. longicuspis*
- *P. fortunatarum*
- *P. alexandri*
- *P. chabaudi*
- *S. minuta*
- *S. fallax*

## EL RESERVORIO

Fundamentalmente, las leishmanias parasitan mamíferos salvajes o domésticos (perro); es una zoonosis. En zonas de endemia, la transmisión puede ser también antroponótica, es decir de humano a humano (*L.tropica*), a través del vector, o a través de jeringas infectadas en la coinfección *Leishmania*/VIH (*L.infantum*).<sup>18</sup>

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

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

De acuerdo con Ashford y la O.M.S.<sup>39,41</sup> el reservorio, para ser incriminado como responsable epidemiológico de la enfermedad, tiene una serie de características :

1. Abundancia del animal huésped.
2. Formar una gran proporción de la biomasa de mamíferos.
3. Frecuentemente se trata de especies gregarias.
4. Vive suficiente tiempo como para llevar la enfermedad a la siguiente estación climática en que sea viable la transmisión.
5. Debe existir un contacto intenso entre el huésped y el vector.
6. El curso de la infección en el huésped debe ser largo y relativamente leve.
7. Los parásitos del huésped han de ser indistinguibles de los del hombre.

El aislamiento de las leishmanias en las lesiones cutáneas o en las vísceras del huésped es parte imprescindible de su imputación como posible reservorio.<sup>40</sup> Por otra parte la correcta identificación taxonómica, así como el conocimiento de la biología, comportamiento, ecología y distribución de los reservorios es fundamental para abordar el control epidemiológico y erradicación de la infección.<sup>41</sup>

Los mamíferos que constituyen reservorios primarios de *Leishmania* pertenecen taxonómicamente a diferentes órdenes : **Primates**, los humanos; **Carnivora**, el perro doméstico(*Canis familiaris*); **Rodentia**, como el jerbo gigante de las estepas centroasiáticas ( *Rhombomys opimus*), la rata de los arenales del Norte de Africa y Oriente Medio (*Psammomys obesus*), la rata trepadora centroamericana (*Otodylomys phyllotyis*) y otros roedores de los géneros *Meriones*, *Mastomys*, *Arvicanthis*, *Tatera*, *Proechimys* y *Neotoma*, entre otros ; **Hyracoidea**, los hyrax de Africa y Oriente Medio (*Heterohyrax brucei*, *Dendrohyrax sp.* y *Procavia sp.*); ,**Edentata**, los perezosos de las selvas centro y sudamericanas (*Choelopus spp.* Y *Bradypus ssp.*);

**Marsupialia**, la zarigüeya sudamericana (*Didelphis marsupialis*). Se han comunicado infecciones por *Leishmania* en otras numerosas especies de mamíferos de los órdenes anteriormente citados y otros como **Perissodactyla**, que podrían actuar en algún caso como reservorio secundario, o, solamente como huéspedes incidentales, sin una repercusión importante en la epidemiología de la infección.<sup>39,41</sup> Aún quedan muchos aspectos por estudiar y aclarar en los sistemas establecidos hasta ahora y, es muy probable, que puedan describirse otros nuevos.

En la Península Ibérica, el perro es el reservorio principal de *L.infantum*. La susceptibilidad de los perros a la infección es variable según las razas y, parece ser que los animales más seleccionados son más susceptibles, mientras que los mestizos de zonas endémicas y algunas razas como los podencos ibicencos han desarrollado cierto grado de resistencia. El perro infectado puede permanecer asintomático, aunque altamente infeccioso, o bien desarrollar la enfermedad, aumentando su capacidad de infectar a los flebotomos que se alimentan de él.<sup>42</sup> El zorro también está parasitado en una alta proporción por *L.infantum* y su mayor proximidad al entorno humano podría ser un factor de acercamiento del ciclo rural al peridoméstico. También se ha confirmado la parasitación de la rata negra, gallinas, équidos y gatos, pero sólo como huéspedes accidentales y, por lo tanto, sin valor epidemiológico.

## **PATOGENIA**

Desde un punto de vista esquemático, consideraremos tres fases en los mecanismos fisiopatológicos que configuran el desarrollo de la enfermedad: los eventos iniciales desde la picadura hasta que se produce la respuesta inmune, la respuesta inmune innata y adaptativa y la diseminación de la

enfermedad. No obstante, estos sucesos se imbrican muy pronto y esta división es artificial y sólo pretende facilitar su comprensión.

### **La picadura y el inicio de la infección**

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

La frecuencia de las picaduras varía de una especie de flebotomo a otra y mientras unas se alimentan una sólo vez para cada oviposición, otras se alimentan varias veces en días diferentes. Además, la hembras infectadas tienden a “probar” varias veces cuando pican, posiblemente por las alteraciones producidas por los parásitos, que llenan la faringe y trompa del insecto, en la válvula cardial del mismo, dificultando así su normal alimentación, lo que le obliga a prologar el número de picaduras.<sup>43,44</sup>

En segundo lugar, la saliva del mosquito no sólo es capaz de provocar reacciones de hipersensibilidad retardada local en algunas personas, sino que tiene una serie de componentes proteicos con un determinante papel de interferencia en los mecanismos de defensa del huésped, como antiagregantes plaquetarios, vasodilatadores, inmunosupresores, difusores y potenciadores de la infectividad del parásito<sup>45</sup>. Entre estos factores están la apirasa, el maxadilán,<sup>46</sup> la adenosina y su precursor 5'AMP,<sup>47</sup> hialuronidasa y desintegrinas .

Una vez en la dermis, una parte de los promastigotes son eliminados en el espacio extracelular y otros son fagocitados por los macrófagos dentro de los cuales se multiplicarán. . ¿Cómo es posible la supervivencia de las leishmanias en medios hostiles tan diferentes como en intestino del vector y los macrófagos? De acuerdo con Chang<sup>48</sup>, *Leishmania* tiene que haber

desarrollado mecanismos capaces no sólo de neutralizar la formación de factores microbicidas, sino de progresar en medios tan extremos. Posiblemente, ha desarrollado un repertorio de genes que se han puesto en marcha, o parado, directa o indirectamente por señales encontradas en su paso de un medio a otro. Algunos productos de dichos genes pueden predisponer al parásito a sobrevivir a los cambios de entorno, mientras que otros pueden estar implicados en la evasión de la inmunidad y la invasión de los huéspedes y sus macrófagos.

La fagocitosis de los promastigotes está mediada por los receptores de superficie de los macrófagos y, de todos ellos, la fracción 3 del complemento parece jugar un papel predominante. Los ligandos de *Leishmania* para esta unión, han sido adscritos a los glucoconjugados de su superficie como la Zn-proteinasa (gp63) y los lipofosfogluanos.<sup>48,49</sup> Así mismo, se piensa que estos y otros ectoenzimas y moléculas de superficie juegan algún papel en la supervivencia de las leishmanias dentro de los lisosomas y su replicación. Otro mecanismo potenciador de la infectividad estudiado en *P.papatasi*, es la inhibición de la producción de óxido nítrico (NO) por el macrófago activado, a través de la inhibición de la protein fosfatasa en el mismo. La producción de óxido nítrico es un potente y fundamental factor de defensa del macrófago activado y su inhibición por parte de las leishmanias es totalmente determinante de la supervivencia de éstas.<sup>51</sup>

Recientemente se ha puesto de manifiesto la capacidad de los amastigotes de inducir una intensa producción de IL-10 por parte de los macrófagos, haciéndolos refractarios al influjo de IFN $\gamma$  para su activación y disminuyendo su producción de IL-12 y TNF $\alpha$ , e impidiendo la lisis del parásito.<sup>52</sup>

Un factor importante que posiblemente se correlacione con la agresividad de las lesiones cutáneas (Schnur 1994, Moody 1994, Tibayrenc 1996) es la variable actividad de los enzimas del metabolismo energético (hexoquinasa, glucosa 6fosfato deshidrogenasa, lactato deshidrogenasa) en diferentes especies de *Leishmania*. *L.tropica* tiene una actividad enzimática mucho menor que *L.major* y las lesiones producidas por ésta última son de mayor intensidad y agresividad que las que ocasiona *L.trópica*.

En resumen, en el inicio de la infección se imbrican una serie de factores dependientes del vector (picaduras múltiples, sustancias de la saliva facilitadoras de la infección) y del parásito (mecanismos activos de invasión y mecanismos de elusión o neutralización de la primera línea de defensas del huésped), que van a concluir en el éxito inicial de la infección.<sup>52,53,54</sup>

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

Para que la enfermedad se desarrolle es necesaria una respuesta inmune inadecuada a una serie de determinantes patógenos del parásito. Estas moléculas son epitopos inmunológicamente activos capaces de reorientar la respuesta inmune del huésped no sólo hacia un final improductivo, sino al arranque de alteraciones inmunopatológicas que se traducen en síntomas clínicos. Un ejemplo es la K39, dipéptido de 39 aa. presente en la kinesina, proteína motora intracelular de gran tamaño que se expresa en los amastigotes de todas las especies víscerotropas.<sup>48,53</sup>

Se han estudiado también otros marcadores genéticos como los genes codificadores de la N-acetilglucosamina-1-fosfato transferasa (NAGT) y, a través del análisis filogenético de las secuencias de la NAGT, puede vislumbrarse la evolución del víscerotropismo al dermatropismo de

diferentes especies y estirpes de *Leishmania* y consecuentemente de su virulencia.<sup>48</sup>

Así mismo, una organela lisosomal que aparece sobre todo en los promastigotes metacíclicos, el megasoma, contiene cisteín proteinasas relacionadas con la capacidad infectiva de *L.mexicana*. (Mc Kerrow ,1993 y Pupkis, 1984, cits. por Alvar).

La investigación en la genética molecular de *Leishmania* permitirá el descubrimiento de nuevos determinantes parasitarios de enfermedad , su función y los genes codificadores o reguladores de su expresión como factores de virulencia.

### **La progresión de la infección y la respuesta inmune**

¿Qué factores condicionan la pervivencia y expansión de las leishmanias y la variedad de expresiones clínicas de la infección?

Por una parte, el huésped despliega su capacidad defensiva mediante la respuesta inflamatoria local y sistémica (respuesta de fase aguda) y la interacción de moléculas y células en lo que llamamos respuesta inmune y, por otra, el parásito explotará al máximo sus posibilidades de infectividad, patogenicidad y virulencia para contrarrestar dichas defensas, eludiéndolas o anulándolas.

La inmunidad celular es fundamental en la defensa contra las leishmanias y está específicamente ligada a la función de los linfocitos T CD4 +, colaboradores, mientras que la inmunidad humoral tiene un papel escaso.<sup>54</sup>

La activación de los linfocitos T precisa de la función de las células presentadoras de antígeno (fundamentalmente las células de Langerhans) y



de la interacción de los ligandos del linfocito con otros receptores de dichas células merced a moléculas coestimuladoras (citoquinas y moléculas de adhesión) que actúan sinérgicamente. En este punto tienen un papel fundamental los componentes de la respuesta inmune innata (complemento, céls.NK y macrófagos entre otros).

La determinación genética de la susceptibilidad o resistencia del huésped a la infección se ha demostrado en modelos experimentales murinos y existen datos a favor de que lo mismo ocurra en humanos, aunque aún no se han identificado determinantes genéticos en nuestra especie y se continúa investigando el alcance de dicha determinación. Por ejemplo, estudios en Venezuela han observado la asociación entre HLA-BW22 y DQw3 en pacientes con formas cutáneas localizadas de leishmaniasis americana, y en Brasil, la asociación con DQw3 era más frecuente en pacientes con leishmaniasis mucocutánea que en pacientes sanos<sup>55,56</sup>.

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

El conocimiento de la respuesta inmune en la infección por *Leishmania* ha sido desarrollado fundamentalmente a partir de modelos experimentales, particularmente en ratones, que permiten conocer el desarrollo de dos subpoblaciones de linfocitos T colaboradores, Th1 y Th2. La identificación de dichas subpoblaciones está basada en el diferente perfil

de producción de citoquinas que se desencadena ante la estimulación antigénica.<sup>57,58</sup>

Los Th1 segregan interferón gamma (IFN $\gamma$ ), interleuquina 2 (IL-2) y factor de necrosis tumoral beta (TNF- $\beta$ ), y están asociados a funciones de la inmunidad celular, como la activación de macrófagos (IFN $\gamma$ ) y la hipersensibilidad retardada. Los Th2 producen IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13 y se relacionan con la inmunidad humoral, en especial las respuestas mediadas por inmunoglobulina E (IgE).<sup>59-62</sup>

De acuerdo con lo anterior, en términos generales, las estirpes de ratones capaces de generar una respuesta Th1 presentan resistencia a la infección por *Leishmania*, mientras que las que desarrollen una respuesta Th2 sucumbirán a la misma. No obstante la susceptibilidad o resistencia es un asunto de suma complejidad en el que influyen otros muchos factores y las investigaciones actuales en modelo experimental están encontrando permanentemente nuevos datos y algunas respuestas paradójicas.<sup>63-66</sup>

Para la activación de los Th1, es necesaria la presencia de IL-12, mientras que los Th-2 necesitan IL-4 para su desarrollo. La IL-13, por otra parte, tiene un papel preponderante en la respuesta Th-2, al bloquear la respuesta a la IL-12 de las células T específicas, inhibiendo la expresión de la segunda cadena ( $\beta$ -2) del receptor de IL-12. La interacción entre citoquinas, en suma, es uno de los aspectos determinantes de la respuesta inmunitaria y del progreso o no de la infección.<sup>61-67</sup>

Se ha demostrado que *L.major* induce la producción de IL-12 durante el primer día de la infección, dando lugar a una respuesta de linfocitos “asesinos”(NK) y producción de IFN $\gamma$  que a su vez activa la capacidad parasiticida del macrófago y la producción de IL12 por éste.<sup>68</sup>

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

### TABLA VI

#### **RESPUESTA DEFENSIVA ADECUADA EN LA INFECCIÓN POR *LEISHMANIA***

- ❖ El vector “inyecta” los parásitos en el espacio dérmico extracelular.  
**Reacción inflamatoria local.** Algunos promastigotes son destruidos por neutrófilos y eosinófilos.
- ❖ **Presentación de antígeno** por céls. de Langerhans y otros leucocitos dendríticos.
- ❖ Penetración de los **parásitos en el macrófago.**
- ❖ **Producción de IL-12** inducida por *Leishmania*.
- ❖ **Respuesta NK** con producción de **IFN $\gamma$**  y **activación del macrófago.**
- ❖ Producción de **IL-12 por el macrófago**
- ❖ **Activación de los Th1** favorecida por la IL-12.
- ❖ Producción de **IFN- $\gamma$  por los Th1.**
- ❖ Producción de **NO por el macrófago**, inducido por el IFN $\gamma$  y **lisis del parásito.**

A parte de las subpoblaciones Th1 y Th2, existen datos sugerentes de la existencia de otras subpoblaciones CD4+ que intervendrían en la respuesta inmune cuya identificación funcional aportará nuevos datos al conocimiento de la compleja función de los linfocitos T y posiblemente puedan ser de utilidad para el desarrollo de nuevas vacunas.<sup>55</sup>

Otros tipos de linfocito T que intervienen en la reacción murina frente a *Leishmania* son los T supresores, CD8+, capaces de estimular la producción de IFN $\gamma$ , “in vitro” y la subsecuente activación del macrófago con producción de NO y lisis de los amastigotes.<sup>69,70</sup> Su papel protector “in vivo” parece ser similar para algunas especies de *Leishmania*, aunque no está suficientemente demostrado. Así mismo, como hemos comentado, las células NK producen IFN $\gamma$  y se ha detectado una pequeña subpoblación  $\gamma\delta$ T implicada también en la respuesta inmunitaria.<sup>71</sup> También se ha señalado el papel de los linfocitos CD18, cuya deficiencia en los ratones conlleva la diseminación por alteración de la función macrofágica y reducción de la respuesta Th-1, con disminución de producción de NO y alteración de la expresión de citoquinas.<sup>72</sup> En el modelo murino, todas estas células pueden tener un papel protector frente a *Leishmania*, pero de menor rango que el de los CD4+, que es determinante.

En la infección humana, esta dicotomía Th1/Th2, no se da de modo estricto, sino que se encuentran perfiles de citoquinas mixtos, Th1 y Th2 y el predominio de Th1 y/o linfocitos T CD8+ se asocian con la resolución. Ello sugiere que, en los seres humanos, lo que determina la progresión o no de la enfermedad es el balance entre linfocinas que activan o suprimen la actividad macrofágica.<sup>73</sup> Estudios sobre la leishmaniasis americana<sup>74</sup> han mostrado que, en las formas cutáneas localizadas el número de linfocitos T CD4+ y CD8+ en las lesiones es similar, con una gran proporción de células memoria CD45RA y producción intensa de IFN $\gamma$  y TNF $\alpha$ . En las formas cutáneas difusas hay mayor proporción de CD8+ y escasas células memoria y

se expresan significativamente IL-2,-4,-5 y -10 e IFN $\gamma$  . La hipersensibilidad retardada es positiva en la mayor parte de los pacientes de las formas localizadas, mientras que es negativa en las formas difusas.

### **Diseminación de la enfermedad**

El primer paso de diseminación se lleva a cabo por las células de Langerhans de la epidermis y otras subpoblaciones de leucocitos dendríticos cutáneos, que emigran a dermis, entre las 24-96 horas de la inoculación en los modelos experimentales, donde fagocitan a los promastigotes y posteriormente se dirigen, por los vasos linfáticos aferentes, hacia los ganglios linfáticos. Además de su función fagocítica y al igual que otros macrófagos, los leucocitos dendríticos tienen una función fundamental de presentadoras de antígeno y consecuente activación linfocitaria. En la infección tardía los macrófagos localizados en ganglios también expresan antígenos y contienen amastigotes.<sup>25, 75-78</sup>

La diseminación hematológica, más asociada con la leishmaniasis visceral, ha sido también demostrada en leishmaniasis cutánea y es vehiculada por los macrófagos y monocitos sanguíneos. La existencia de lesiones metastáticas localizadas fuera de la ruta de drenaje linfático apoyan la diseminación por vía hemática.<sup>25</sup>

Los traumatismos preceden ocasionalmente la aparición de lesiones específicas de leishmaniasis.<sup>78,79</sup> Ello sugiere el desencadenamiento de la patogénesis de la enfermedad por un mecanismo inflamatorio inespecífico, con el desarrollo de lesiones secundarias en el lugar de la agresión. Experimentalmente se ha visto que los estímulos negativos desencadenarían la producción por los queratinocitos de IL-1 y TNF $\alpha$  los cuales inducirían la expresión de moléculas de adhesión intercelulares, extravasación de leucocitos y su acúmulo en el lugar de la inflamación.<sup>25,80,81</sup>

Probablemente, en la infección humana ocurra algo parecido y el traumatismo propicie el influjo de los monocitos infectados y macrófagos mononucleares, reactivándose la infección. Alternativamente, los parásitos quiescentes, presentes en la piel normal de los sujetos infectados, serían captados por los macrófagos, en respuesta a los mediadores de la inflamación, y transportados a los ganglios linfáticos, donde se desencadenaría la respuesta inmune y, finalmente, la patogénesis.<sup>25, 81</sup>

## CLINICA

Las manifestaciones clínicas de las leishmaniasis son extraordinariamente variadas y dependen de la interacción de factores del parásito como son el tropismo de la especie y su capacidad infectiva, patogenicidad y virulencia, de factores dependientes del vector, como el número de picaduras o la composición de su saliva, y de la situación inmunitaria y susceptibilidad genética del huésped. Este polimorfismo clínico se agrupa en cuatro formas diferentes:

1. **Leishmaniasis visceral** o *kala azar* (fiebre negra), la forma más grave, con mortalidad del 100% si no se trata.
2. **Leishmaniasis mucocutánea** o **espundia**, que produce extensas lesiones destructivas de la mucosa nasal, oral y faríngea dando lugar a terribles desfiguraciones.
3. **Leishmaniasis cutánea** de la que nos ocuparemos más detenidamente, como objeto de este estudio.
4. **Coinfección Leishmania/VIH**, a la que aludiremos posteriormente por su importancia en la actualidad y en nuestro medio.

## LEISHMANIASIS CUTÁNEA

### Sinonimia

Botón de Oriente, úlcera de Oriente, botón de Biskra, botón de Alepo, forúnculo de Jericó, forúnculo de Delhi, “salek” (“año corto”, en Irán), “al okht” (“la hermanita”, en Arabia Saudí), úlcera de chiclero en América central y del Sur, etc. Entre nosotros, el término botón de Oriente (Villemin, 1854) ha desplazado al resto.

### Incubación

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

82, 83

### Leishmaniasis cutánea aguda

Es la forma más habitual y comprende aquellos casos de menos de un año de evolución si se trata de infecciones zoonóticas y de dos años si son antroponóticas. Está causada más frecuentemente por *L.tropica*, *L.major*, *L.infantum* (en la cuenca mediterránea occidental fundamentalmente) y *L.aethiopica*, en el Viejo Mundo y *L.mexicana* y *L.braziliensis* en el Nuevo Mundo. La localización preferente es la cara y, en general, áreas descubiertas, por la natural accesibilidad a la picadura.



Fig.5



Fig.6



Fig.7



Fig. 8



Fig. 9



Fig. 10

La lesión de leishmaniasis ya establecida, inicialmente papulosa, redondeada u ovalada, asintomática o levemente pruriginosa, puede ser única o múltiple y de localización preferente en cara o áreas de piel descubiertas (figs. 5-10 y 12-16). Paulatinamente va tomando un tono rojizo más oscuro, al tiempo que se infiltra y aumenta de tamaño.





Fig. 11



Fig. 12



Fig.13



Fig.14

La superficie se cubre ocasionalmente de escamas furfuráceas y, en 1-3 meses se va transformando en una lesión nodular, o una placa infiltrada en profundidad, en cuyo centro comienza a brotar un exudado seropurulento cuya desecación da lugar a una costra firmemente adherida (figs.11, 17, 23, 24 y 25). En algunos casos, al desprender la costra, se aprecian en su cara profunda una serie de espigones córneos, similares a los de las lesiones hiperqueratósicas de lupus eritematoso discoide (fig.18), y bajo ella aparece una úlcera de bordes más o menos elevados y fondo irregular cubierto por un exudado seropurulento (fig.51). En esta fase, la lesión puede tener una dimensión variable, entre 2-8 cm. incluso más, la piel que la recubre tiene un

tono rojo vinoso-violáceo, aspecto ligeramente arrugado, como tafilete, y frecuentemente está rodeada de una zona edematosa e indurada (figs. 19-28, 32-35). Puede haber satelitosis (fig. 52) por linfangitis nodular y adenopatías, en especial en la leishmaniasis cutánea del Nuevo Mundo.<sup>25,74, 83-86</sup>



Fig.15



Fig. 16



Fig. 17



Fig. 18



Fig. 19



Fig.20



Fig.21



Fig. 22



Fig. 23



Fig. 24

En nuestra experiencia algunas lesiones no llegan a ulcerarse en varios meses de evolución (figs.19, 20, 29, 30, 31, 36, 38) , y, aunque no hemos esperado a la autoinvolución, por haberlas tratado, ello coincide con las observaciones de otros autores como Dowlati.<sup>87,88</sup>

En esta situación de madurez, la lesión puede permanecer durante varias semanas e incluso meses; después, la secreción cesa y comienza la regresión y reparación de la lesión a partir del centro, hacia el exterior, en un tiempo



Fig. 25



Fig. 26



Fig. 27



Fig. 28

variable, y concluyendo con la formación de una cicatriz lisa o rugosa,deprimida, hiper o hipocrómica y habitualmente inestética. En la infección producida por *L.aethiopica* el curso es más lento y la autoresolución puede prolongarse hasta 5 años. Por el contrario, las lesiones



Fig. 29



Fig. 30



Fig. 31

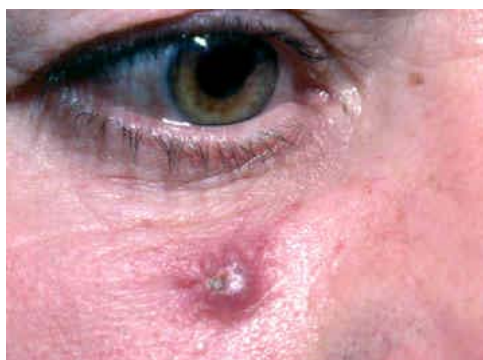


Fig. 32

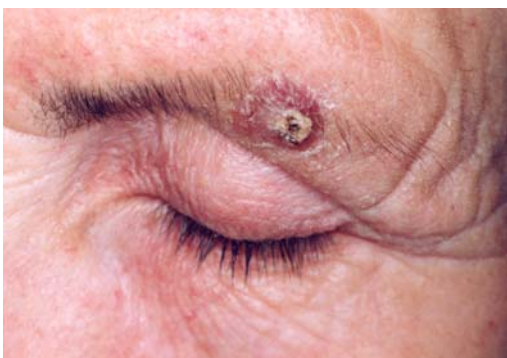


Fig. 33



Fig. 34

cutáneas producidas por *L.infantum*, son más leves y habitualmente de menor duración. Las formas clínicas son extraordinariamente variadas (hacia 1940 ya se habían descrito más de veinte).<sup>88,89</sup> La lesión puede ser única o múltiple<sup>90-92</sup> (figs.30, 52) adoptar la típica forma nodular úlcero-costrosa (figs. 11, 17,

23, 26, 38, 39, 45, 50, 51) o formas alargadas siguiendo las arrugas o los pliegues cutáneos, formas eczematiformes (fig.48,49, 56), en placa<sup>93</sup> (figs.42, 44), hiperqueratósicas, verrucosas y papilomatosas (Fergusson y Richard), zosteriformes, erisipeloides, esporotricoides, o presentarse como una macroqueilia<sup>94</sup> (fig.64); existen formas que simulan una conectivopatía (L-E., dermatomiositis)<sup>95-9797</sup> (fig.43), un lupus tuberculoso (formas lupoides, fig. 53)<sup>98-100</sup>, una tuberculosis verrucosa (fig.58) o una tumoración linfoide (figs. 37, 55, 57).



Fig. 35



Fig. 36

Los autores franceses como Degos y De Graciansky entre otros, incluyen una forma “en nappe” (mantel) que probablemente se corresponde con la forma erisipeloides de otros autores.. Así mismo se han descrito formas fagedénicas (fig. 68) y tumorales<sup>101-102</sup>, de las cuales, una forma clásica era la llamada “úlceras conglomeradas de Castaigne”, o manifestarse como una queratosis actínica (fig.41), un cuerno cutáneo (figs.59,60), o un queratoacantoma (figs. 47, 54). El diagnóstico diferencial es tan variado como la clínica y debe plantearse individualmente de acuerdo con la localización y aspecto de la lesión.<sup>82, 83</sup> En la actualidad las formas de gran tamaño o larga evolución, son generalmente poco frecuentes. Sin embargo, el empleo de tratamientos inadecuados, particularmente la corticoterapia tópica

o sistémica, favorece la progresión de las lesiones, dificultando su diagnóstico, al dar lugar a formas atípicas o inusuales ( figs. 43, 61).



Fig. 37

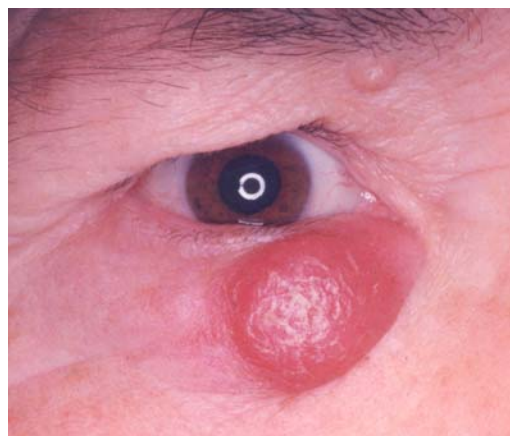


Fig. 38



Fig. 39

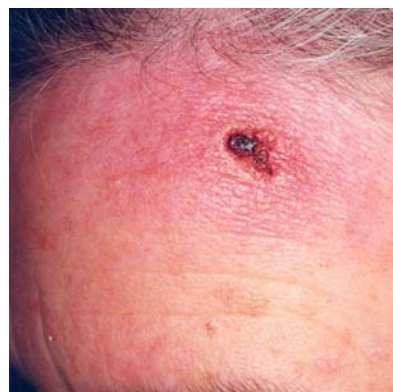


Fig. 40



Fig. 41



Fig. 42



Fig. 43



Fig. 44



Fig. 45



Fig. 46



Fig. 47





Fig. 48



Fig. 49



Fig. 51



Fig. 52



Fig. 52



Fig. 53

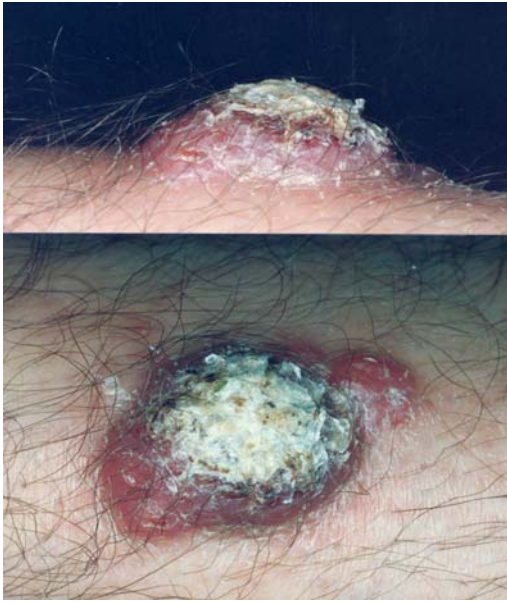


Fig. 54



Fig. 55



Fig. 56

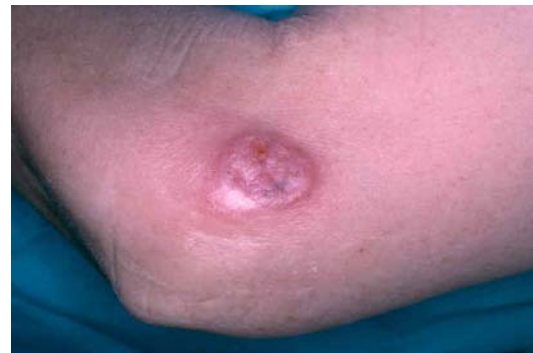


Fig. 57

### **Leishmaniasis cutánea de inoculación mucosa**

Ocasionalmente, la picadura se produce en las mucosas expuestas, nasal, labio (figs. 62-64), lengua (figs.66,67), paladar<sup>104</sup>, o laringe<sup>10,103,106</sup> por inhalación del mosquito, dando lugar a una lesión que progresa con clínica variable, según la localización. Puede simular un forúnculo de la ventana nasal, un angioedema de labio o una queilitis granulomatosa<sup>94</sup>, o manifestarse como ronquera apareciendo en la laringoscopia como un pólipo de cuerda vocal, una leucoqueratosis, o una masa de aspecto epiteliomatoso<sup>10,103</sup>.



Fig. 58



Fig. 59

Se trata de una forma comunicada desde hace mucho tiempo en la literatura española, Pando cit. Por Sáinz de Aja, en 1929<sup>105</sup>, Grau Barberá 1940 cit. en <sup>106</sup>, Alvarez Lovell y cols.<sup>106</sup>, pero que no se ha individualizado como tal, e incluso se han confundido con formas cutáneomucosas y se han abordado como tales. Creemos que esta variante debe delimitarse con claridad, por lo que hemos propuesto la denominación de ***”Botón de Oriente de inoculación mucosa”***, o ***”Leishmaniasis cutánea de inoculación mucosa”***<sup>103</sup>, para diferenciarla de las formas cutáneas que invaden la mucosa secundariamente<sup>97</sup> o las formas cutáneomucosas, completamente diferentes en su evolución y pronóstico de las anteriores y que no se ven en nuestro medio, salvo casos importados. Los casos de coinfección *Leishmania*-HIV con estas presentaciones deben evaluarse cuidadosamente antes de considerarlos como de inoculación mucosa; al existir diseminación de parásitos por piel aparentemente sana, un traumatismo puede dar lugar a lesiones específicas de leishmaniasis cutánea, por un mecanismo inflamatorio

inespecífico, tal como hemos comentado anteriormente, al hablar de la diseminación de la enfermedad<sup>78-79</sup> (figs. 65-67).

### **Leishmaniasis cutánea crónica**

Las lesiones suelen más polimorfas (grandes placas induradas de borde papuloso, eczematiformes (fig. 61), verrucosas, de aspecto queiloideo...) y a la dificultad clínica del diagnóstico se suma una menor sensibilidad del examen microscópico de frotis, de los cultivos y de la histopatología, debido a la escasez de amastigotes en las lesiones. La respuesta al tratamiento es habitualmente peor que en las formas agudas.<sup>25, 82, 86</sup>



Fig. 60



Fig. 61



Fig. 62



Fig. 63



Fig. 64



Fig. 65



Figs. 66-67. Se aprecia la lesión de leishmaniasis en el dorso de la lengua y lesiones de leucoplasia oral vellosa en los márgenes.

Una forma clínica peculiar es la *Leishmaniasis lupoides*, *Leishmania recidiva cutis* o *Leishmania recidivans*,<sup>82, 108,109</sup> (fig.68) así llamada porque sobre una lesión ya cicatrizada aparecen nuevas lesiones papulosas simulando un lupus vulgar. Algunas de estas nuevas lesiones pueden evolucionar hacia la ulceración, con crecimiento fagedénico, y otras involucionar espontáneamente. El mecanismo de reactivación de las lesiones podría ser una reinfección o la reactivación de una infección latente, con un periodo de 1 a 15 años tras la cicatrización de la lesión aguda.



Fig. 68

Suele estar asociada con *L.tropica* en el Viejo Mundo y con *L.braziliensis* en el Nuevo Mundo, donde es mucho más infrecuente,<sup>25,74,108</sup> aunque también puede producirse en la infección por *L. infantum*.<sup>107</sup> Debe diferenciarse de las formas agudas de tipo lupoide (fig.53).

### **Leishmaniasis cutánea difusa o diseminada**

Descrita en América del Sur por Convit en 1957 como “leishmaniosis diseminada anérgica”, está producida por *L.aethiopica* en el Viejo Mundo y *L.mexicana complex* en el Nuevo Mundo.<sup>25,74, 82</sup> Se inicia con una pápula o nódulo que se disemina inicialmente en la vecindad y luego a distancia con la aparición de numerosos nódulos, en cara y resto del tegumento, de modo similar a la lepra. En cara da lugar a facies leonina, como la lepra

lepromatosa.<sup>110, 111</sup> Las lesiones suelen ser asintomáticas y sin tendencia a la ulceración. Esta forma tiene mala respuesta al tratamiento y tiende a recidivar, aunque no hay afectación visceral. La disminución de la reacción inflamatoria se debe a la falta de una respuesta de la inmunidad celular específica para *Leishmania*, lo que parece más determinante en el desarrollo y progresión del cuadro que la participación de zimodermos peculiares de las especies implicadas.<sup>74, 110</sup>

### **Leishmaniasis dérmica post kala-azar**

Está producida por *L. donovani* y aparece como secuela en los pacientes de leishmaniasis visceral aparentemente curados, alrededor de un año después del tratamiento. Es más frecuente en la India, donde se presenta en un 20% de estos pacientes, mientras que en Africa la proporción es de un 5%.<sup>110, 112</sup> El cuadro consiste en la aparición de una erupción constituida por máculas, pápulas, o nódulos, con escasa tendencia a la ulceración, en cara, tronco y extremidades. En la India, es frecuente la presentación como máculas y placas hipopigmentadas asintomáticas.

### **COINFECCION LEISHMANIA/VIH**

La asociación de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con la infección por *Leishmania*, constituye una nueva enfermedad, extraordinariamente grave y de frecuencia creciente. Descrita por primera vez en España en 1985,<sup>17</sup> se ha constituido como una amenaza real, particularmente en el sudoeste de Europa.

De los 1700 casos de coinfección comunicados a la Organización Mundial de la Salud (OMS), procedentes de 33 países, hasta 1998, 1440 fueron de la zona: España (835); Italia (229), Francia (259) y Portugal (117).

La mayoría eran varones, jóvenes (20-40 años) y adictos a drogas por vía parenteral . En América la mayor parte de los casos procedían de Brasil.<sup>113, 114</sup>

En relación con las infecciones por *Leishmania* en inmunocompetentes, la coinfección presenta una serie de características diferenciales:<sup>17, 113, 115</sup>

1. La picadura por el vector infectado en inmunocompetentes no supone necesariamente el desarrollo de la enfermedad, mientras que en inmunosuprimidos (por infecciónVIH u otras causas), existe un alto riesgo de desarrollo de leishmaniasis visceral (LV), de forma rápida y grave.
2. El SIDA y la LV se insertan en un círculo vicioso de refuerzo mutuo. Por una parte la LV acelera el desarrollo del SIDA y acorta la esperanza de vida de las personas infectadas con el VIH. Por otro lado, el VIH acelera la diseminación de la LV. El SIDA incrementa el riesgo de LV 100-1000 veces en áreas endémicas. Las dos enfermedades producen una disminución sinérgica de la respuesta inmune, al destruir las mismas células.
3. El uso de agujas intravenosas en adictos a drogas permite la transmisión directa de persona a persona, lo que constituye un nuevo patrón de transmisión de la enfermedad en el que un nuevo ciclo antroponótico artificial se añade al ciclo zoonótico convencional. Además el colectivo de pacientes coinfectados se constituye en un nuevo reservorio no existente previamente.<sup>17,18</sup>
4. El diagnóstico de la coinfección presenta dificultades específicas, debidas fundamentalmente a la destrucción de las mismas células y consiguientemente de la respuesta inmune por ambos agentes infecciosos: clínica inusual, en la que no siempre están presentes los signos y síntomas habituales<sup>115-119</sup> (figs.64-66), falsas negatividades



serológicas en un 42,6% de los pacientes coinfectados, enfermedades asociadas como toxoplasmosis y tuberculosis, y dificultad de diagnóstico parasitológico. La punción medular es la técnica más sensible y segura para la búsqueda de amastigotes y, si no es posible realizarla, se deben buscar parásitos en sangre periférica. También se han utilizado punciones hepáticas y esplénicas.

5. El tratamiento presenta así mismo serias dificultades, por disminución de la eficacia de los medicamentos, recidivas por resistencias al tratamiento (más del 50% comparado con el 10% en inmunocompetentes) y acumulación de efectos secundarios. El uso de triterapia para la infección por VIH ha mejorado el pronóstico para la coinfección. Una detección y tratamiento precoz simultáneo de ambas infecciones es fundamental para conseguir unos mejores resultados, aunque las condiciones sanitarias y económicas de algunos países suponen aún barreras infranqueables para conseguir este objetivo. La educación sanitaria, en particular a los colectivos de riesgo, adictos a drogas fundamentalmente, y declaración de los nuevos casos son factores importantes en la prevención, que deben estar imbricados en las esfuerzos de colectividades y organizaciones implicados en el tema.

Desde 1994 una red de vigilancia epidemiológica auspiciada y supervisada por la OMS<sup>113</sup> viene reuniendo datos inicialmente en 13 países. Esta red se ha hecho extensiva a 28 instituciones y continúa creciendo y estableciendo laboratorios de referencia y hospitales, con una infraestructura capaz de diagnosticar y tratar a los pacientes coinfectados. Los centros de seguimiento siguen protocolos proporcionados por la OMS y el UNAIDS (programa de las Naciones Unidas sobre el SIDA) para llegar a conclusiones homogéneas.

La coinfección es un gravísimo problema cuya incidencia está claramente subestimada (la leishmaniasis sólo es de declaración obligatoria en 40 de los 88 países endémicos) e indudablemente está en expansión, por lo que deben unirse y coordinarse todos los esfuerzos individuales e institucionales destinados a su prevención y control.

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico rutinario de la leishmaniasis cutánea se fundamenta en tres pilares:<sup>120, 121</sup>

1. La clínica.
2. Los exámenes microscópicos: investigación de los parásitos en frotis de exudados, estudio de biopsias cutáneas convencionales, o mediante punción-aspiración-biopsia con aguja fina que permite estudiar tanto la presencia de amastigotes intra y extracelulares, como la celularidad (linfocitos, céls plasmáticas, macrófagos, células epitelioides, y otras células)<sup>122,123</sup>.
3. Comportamiento de la respuesta inmune celular: test de Montenegro.

Otras técnicas de diagnóstico a las que aludiremos posteriormente, o tienen escaso interés como la serología, o, por su complicación y costo económico hacen que, hoy por hoy, sean reservadas para casos especiales o para su aplicación en investigación. (Tabla VII).

**TABLA VII****DIAGNÓSTICO DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA****1) PRIMER NIVEL:**

1-1.- CLÍNICA.

1-2.- DIAGNÓSTICO PARASITOLÓGICO:  
FROTIS Y PUNCIÓN-ASPIRACIÓN.

1-3.- HISTOPATOLOGÍA.

**2) CASOS ESPECIALES Y/O INVESTIGACIÓN:**

2-1.-INMUNOHISTOQUÍMICA.

2-2.- PRUEBA DE MONTENEGRO.

2-3.-INOCULACIÓN A ANIMALES DE  
LABORATORIO.

2-4.-PROLIFERACIÓN DE LINFOCITOS T EN  
PRESENCIA DE ANTÍGENOS DE  
*LEISHMANIA*.

2-5.- CULTIVO (NNN, MICROCULTIVO).

2-6.- ANÁLISIS ISOENZIMÁTICO.

2-7.- ANTICUERPOS MONOCLONALES.

2-8.- PCR.

## **1-1.-Clínica**

Como ya hemos comentado más extensamente, el polimorfismo clínico es extraordinario, lo que obliga a plantear diagnósticos diferenciales a veces complejos. Incluso localizaciones extremadamente inusuales<sup>122</sup> pueden dificultar aún más esta sospecha. No obstante, en las zonas endémicas particularmente, puede existir, en las formas típicas, una certeza diagnóstica muy razonable, a pesar de lo cual suele ser recomendable hacer una confirmación con uno o más de los otros métodos.<sup>82,83</sup>

## **1.2.-Diagnóstico parasitológico**

Es el procedimiento más sencillo y útil, cuando es positivo. Consiste en el examen microscópico de frotis de exudado de la lesión o de la extensión tras punción-aspiración con aguja fina de la misma, para comprobar la existencia de amastigotes (fig.2). La toma se lleva a cabo inyectando suero fisiológico en la lesión y aspirando después con una aguja fina. Otro procedimiento consiste en hacer una pequeña incisión con bisturí en el borde de la lesión y tomar el exudado. La tinción con Giemsa del frotis permite ver los amastigotes dentro o fuera de los macrófagos como cuerpos redondeados u ovals, de color azul claro, con un núcleo y un kinetoplasto puntiforme, ambos de color púrpura, en el interior de su citoplasma<sup>82,120</sup>

## **1.3.- Histopatología**

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

formación de granulomas y es sintomático de una inmunidad celular adecuada.

### 1.3.1.- Leishmaniasis cutánea aguda

Inicialmente hay un infiltrado dérmico denso y difuso compuesto fundamentalmente por histiocitos, linfocitos y células plasmáticas con “cuerpos de Russel” eosinofílicos, que indican producción de inmunoglobulinas (figs.69-71). También se encuentran neutrófilos y eosinófilos, generalmente escasos. Los amastigotes pueden verse en el interior de los macrófagos y también en el espacio extracelular (figs.70-72). La ulceración es frecuente y ocasionalmente pueden verse focos de necrosis dérmica. Conforme avanza la lesión, se van formando granulomas epitelioides inicialmente en dermis superior, que pueden ocupar toda la dermis. Pueden verse células gigantes de tipo Langhans y el número de células plasmáticas aumenta, mientras que el número de amastigotes disminuye y su presencia sólo se puede apreciar en la mitad de los casos de evolución tardía de la leishmaniasis cutánea aguda (figs. 73 -76).

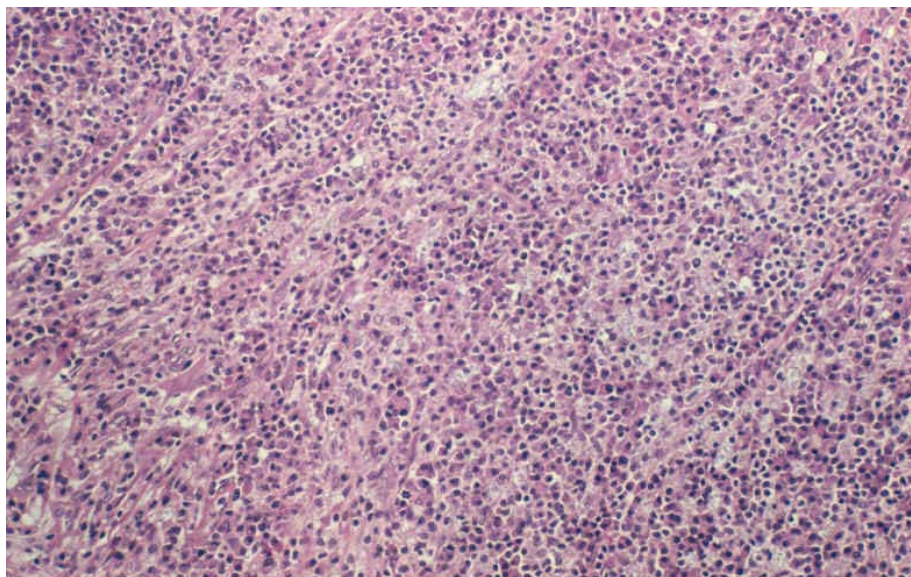


Fig. 69

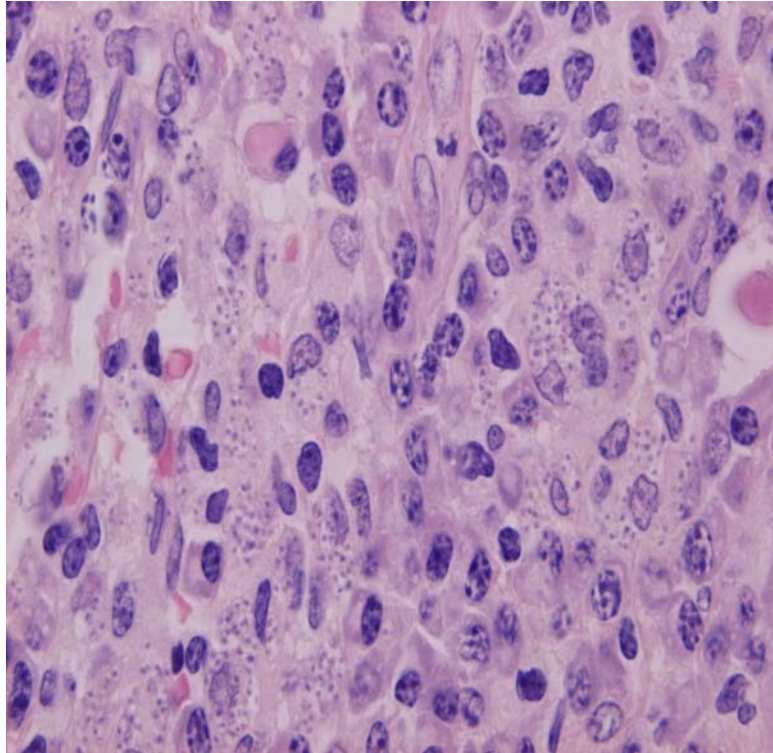


Fig. 70

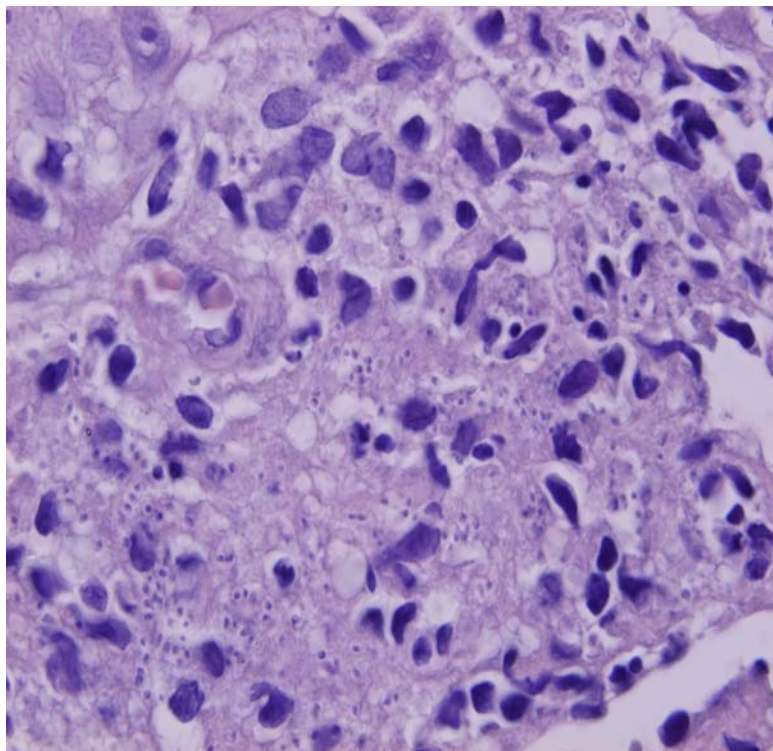


Fig. 71

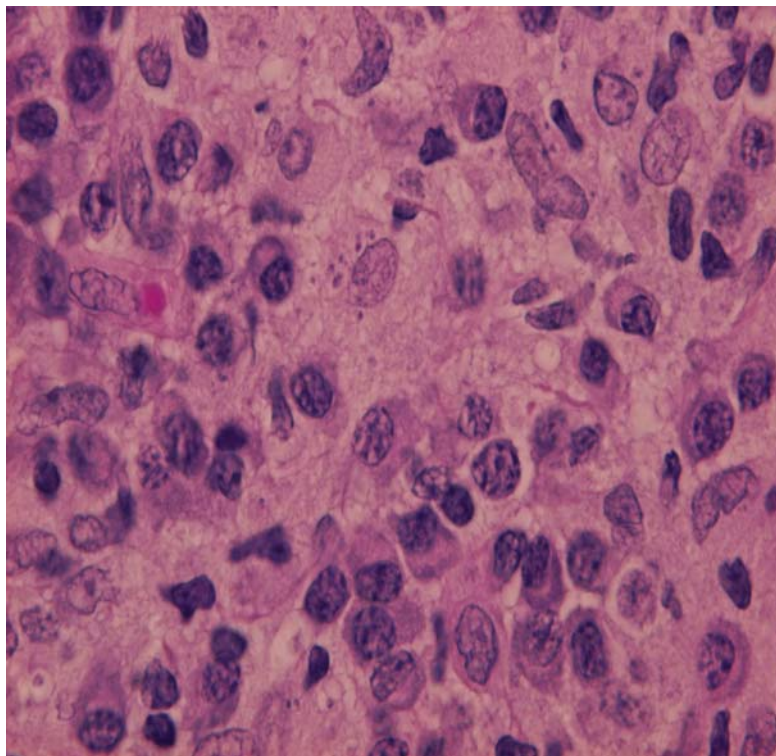


Fig. 72

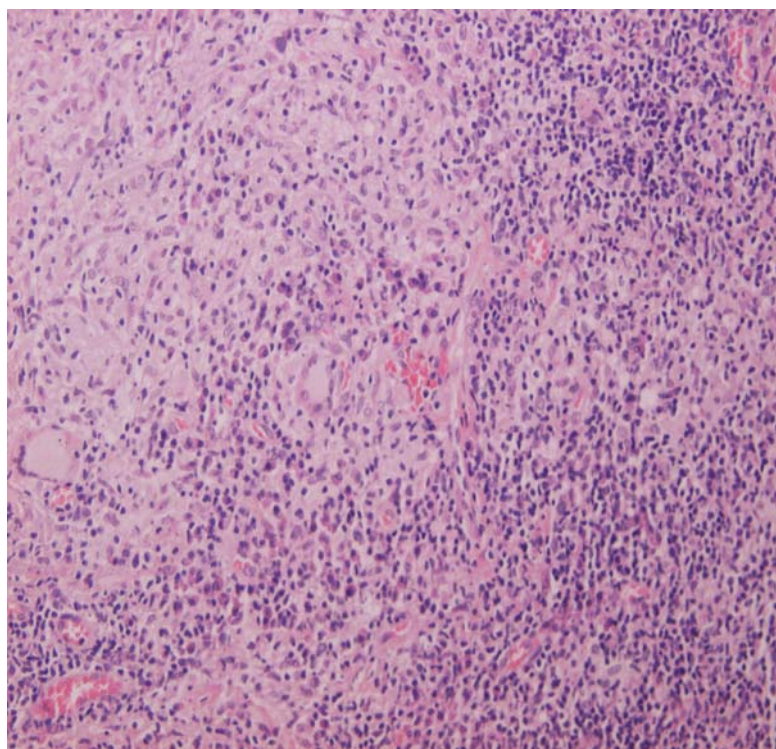


Fig. 73

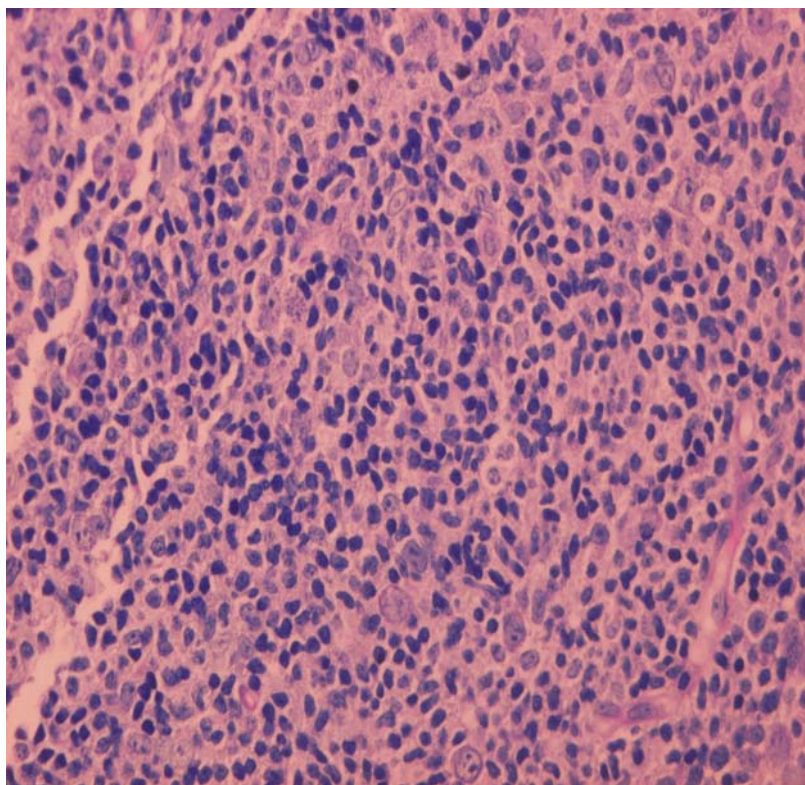


Fig. 74

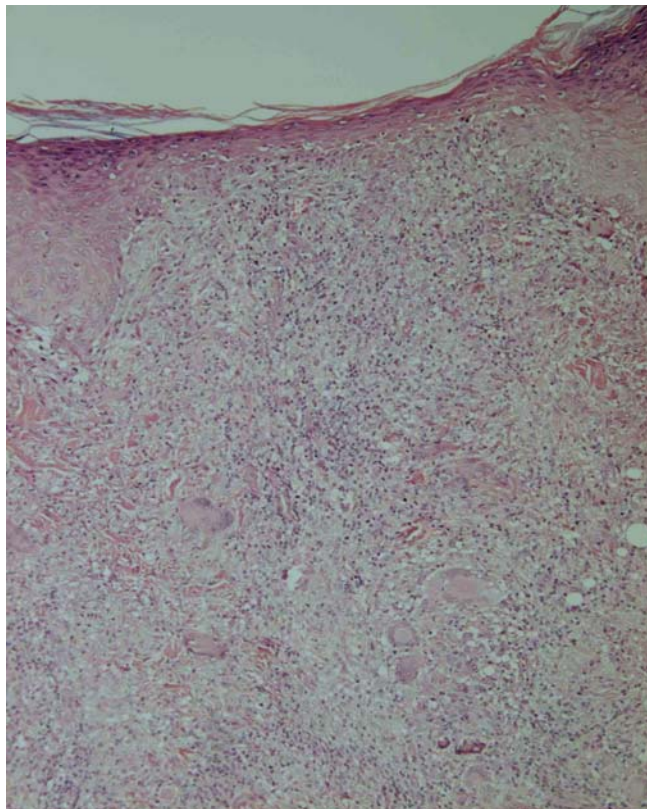


Fig. 75



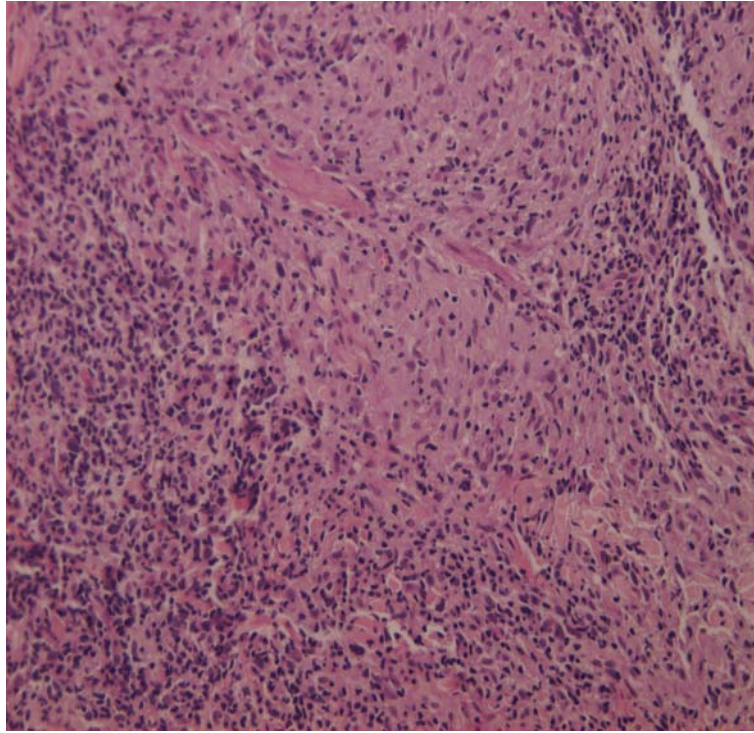


Fig. 76

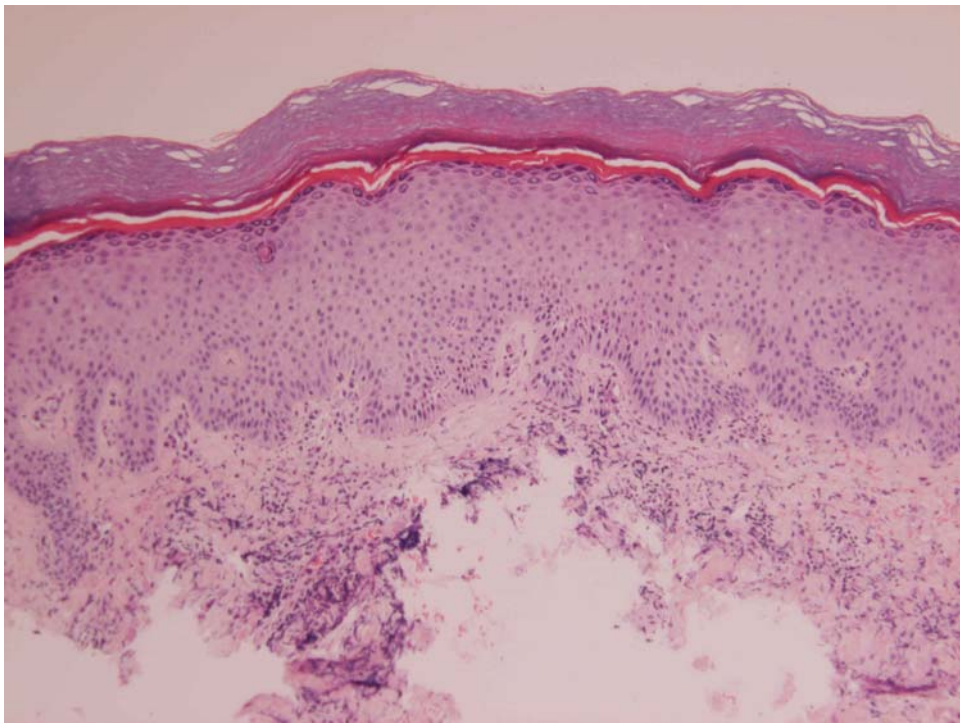


Fig. 77

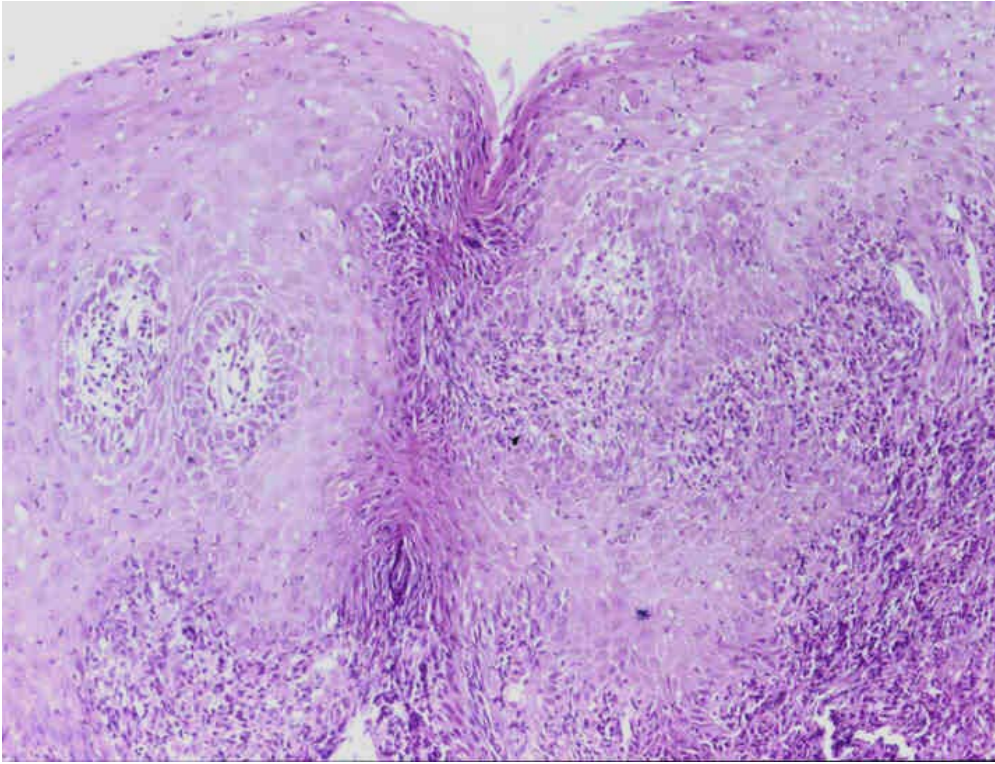


Fig. 78

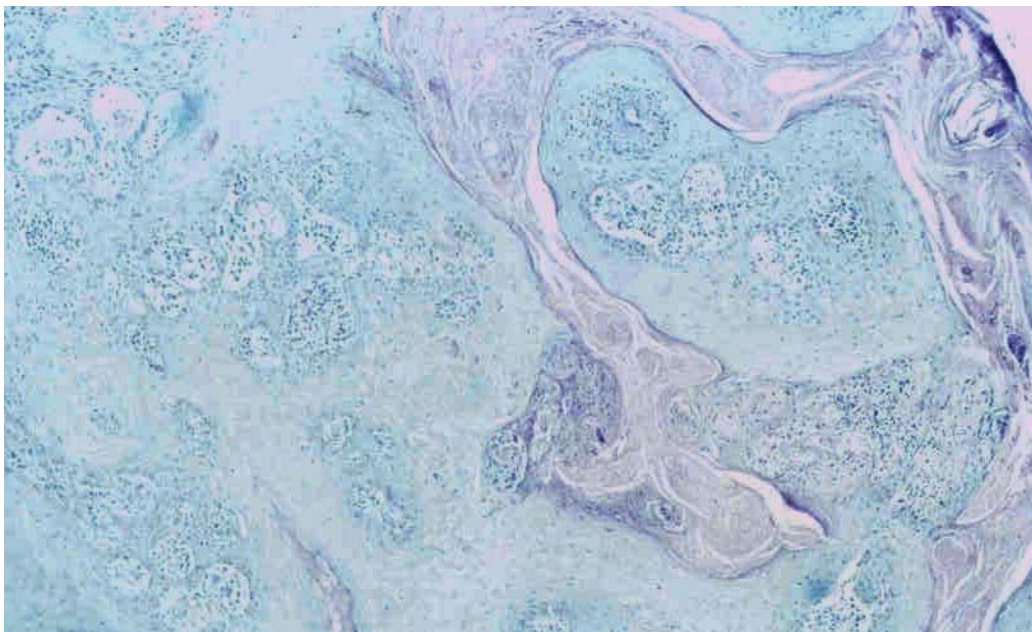


Fig. 79

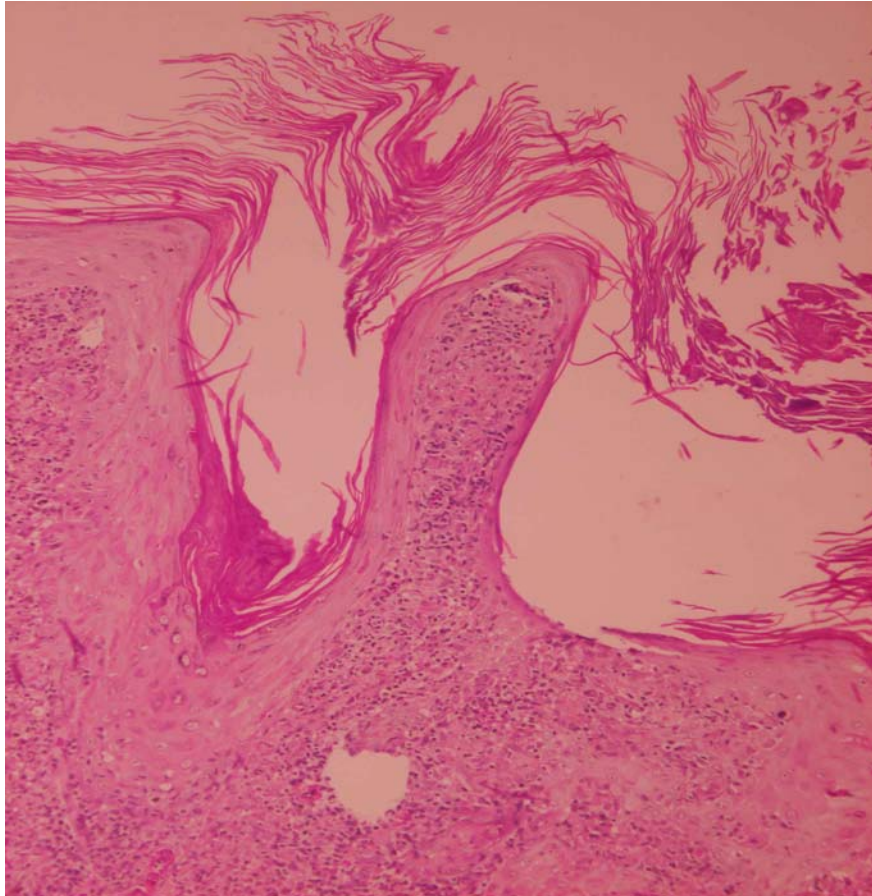


Fig. 80

La epidermis suele presentar hiperqueratosis y acantosis (figs.77-79), a veces con hiperplasia pseudoepiteliomatosa, aunque ocasionalmente aparezca paraqueratosis y atrofia (fig.80-82) . La hiperqueratosis folicular con formación de espigones córneos no es infrecuente (fig. 80) y también puede producirse degeneración hidrópica de la capa basal (figs.81,82). Infrecuentemente pueden verse microabscesos intraepidérmicos de neutrófilos, o amastigotes en el interior de los queratinocitos, o en los folículos pilosos. <sup>110,124-127, 216</sup>(figs.83,84).

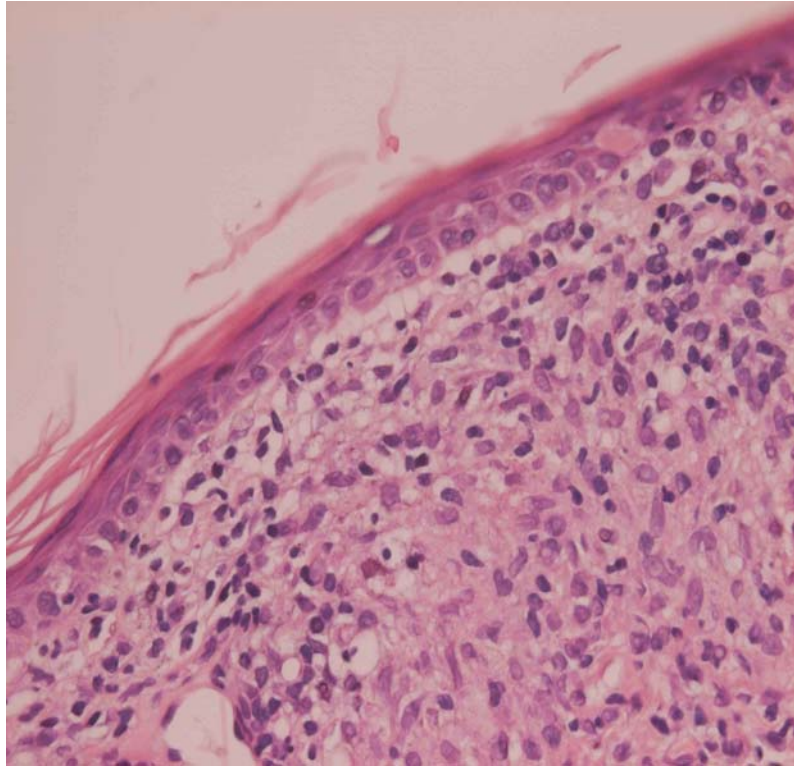


Fig. 81

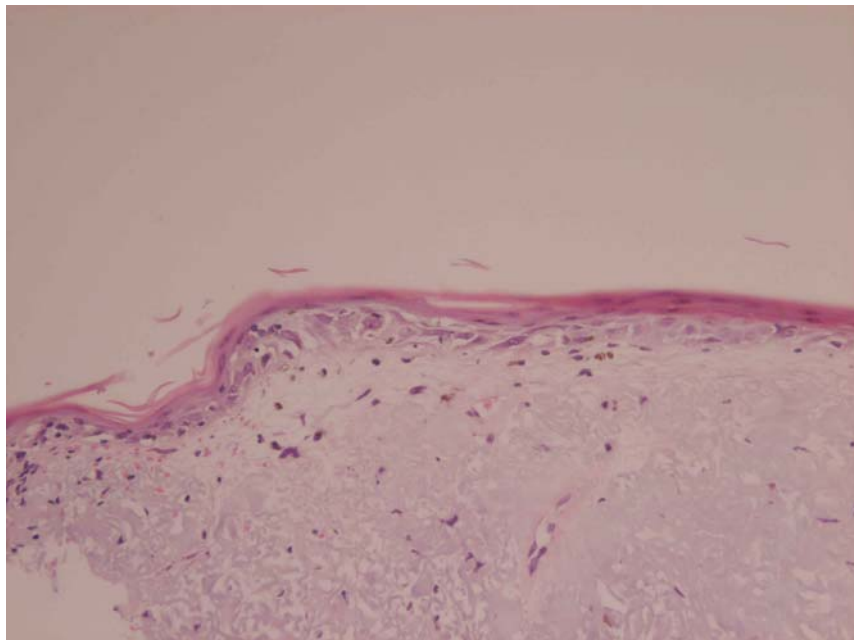


Fig. 82

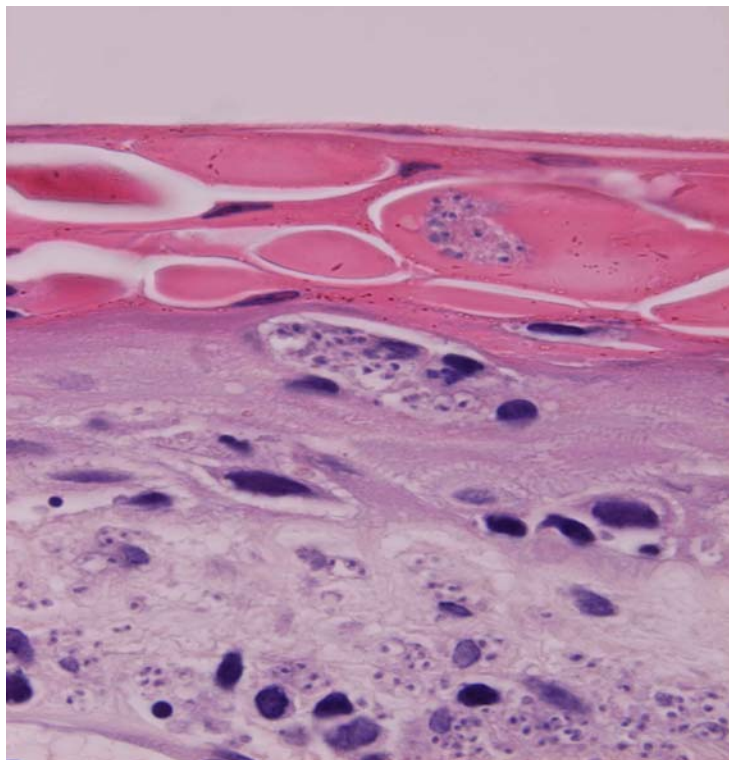


Fig. 83

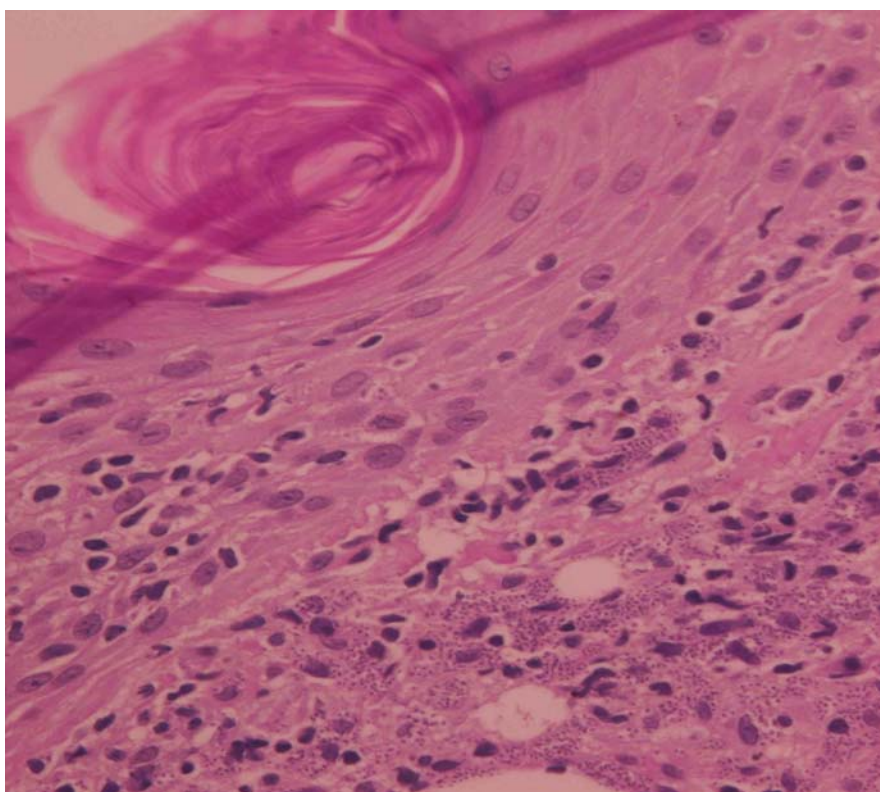


Fig. 84

### 1.3.2.-Leishmaniasis cutánea crónica

Las formas comunes no presentan grandes diferencias con los estadios tardíos de la leishmaniasis cutánea aguda. El componente granulomatoso se hace más predominante y hay más células plasmáticas, mientras que los amastigotes son más difíciles de encontrar. En cambio, el diagnóstico histológico de la *leishmaniasis recidivans* presenta serias dificultades, porque el cuadro histológico que ofrece es el de una granulomatosis epitelioides, no necrotizante. La dermis está ocupada en todo su grosor por un denso infiltrado difuso o nodular compuesto por granulomas epitelioides bien organizados, rodeados por linfocitos y con la presencia ocasional de eosinófilos y células plasmáticas. El infiltrado puede estar junto a la epidermis, en cuyo caso puede aparecer hiperplasia pseudoepiteliomatosa, o dejar una banda de dermis respetada, zona “grenz”, con una epidermis normal (figs.85,86). En algún caso puede tener lugar una reacción liquenoide con atrofia epidérmica, hiperqueratosis folicular, y degeneración hidrópica focal de la capa basal, acompañada de pérdida de pigmento de los melanófagos dérmicos. La atrofia y pérdida de folículos pilosebáceos es frecuente y hay una pérdida de fibras elásticas que se corresponde con el aspecto cicatricial de las lesiones en la clínica. Habitualmente no hay presencia de amastigotes en las lesiones.<sup>110, 125-130</sup>

### 1.3.3.- Leishmaniasis cutánea difusa

La histopatología de la leishmaniasis cutánea difusa es similar a la lepra lepromatosa, como lo es la clínica. La dermis está ocupada por un infiltrado de macrófagos vacuolados, dispuestos en un patrón difuso y sin formación de granulomas. Los amastigotes están presentes en gran número dentro y fuera de las células. Los linfocitos, células plasmáticas y células

gigantes son escasos. La epidermis puede estar atrófica, ulcerada o hiperplásica.<sup>125,131</sup>

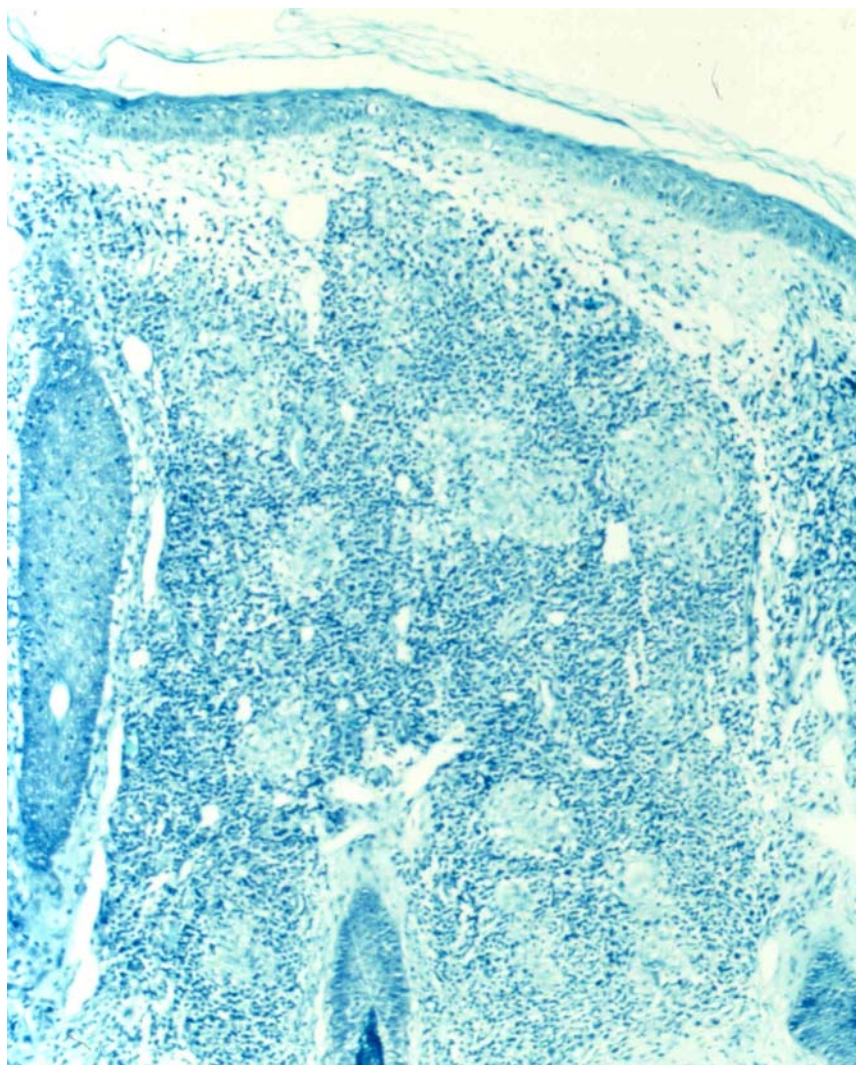


Fig. 85

#### **1.3.4.- Leishmaniasis dérmica post kala-azar**

Suele haber atrofia epidérmica con hiperqueratosis folicular y, en dermis, el cuadro es similar al de la leishmaniasis lupoide. Cuando se observan parásitos, estos son escasos.<sup>112,125</sup>

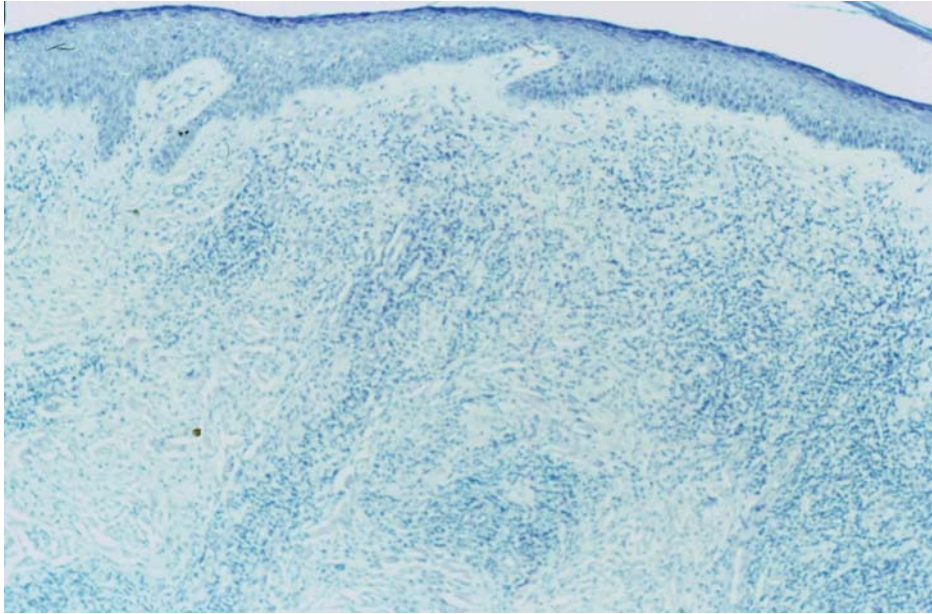


Fig. 86

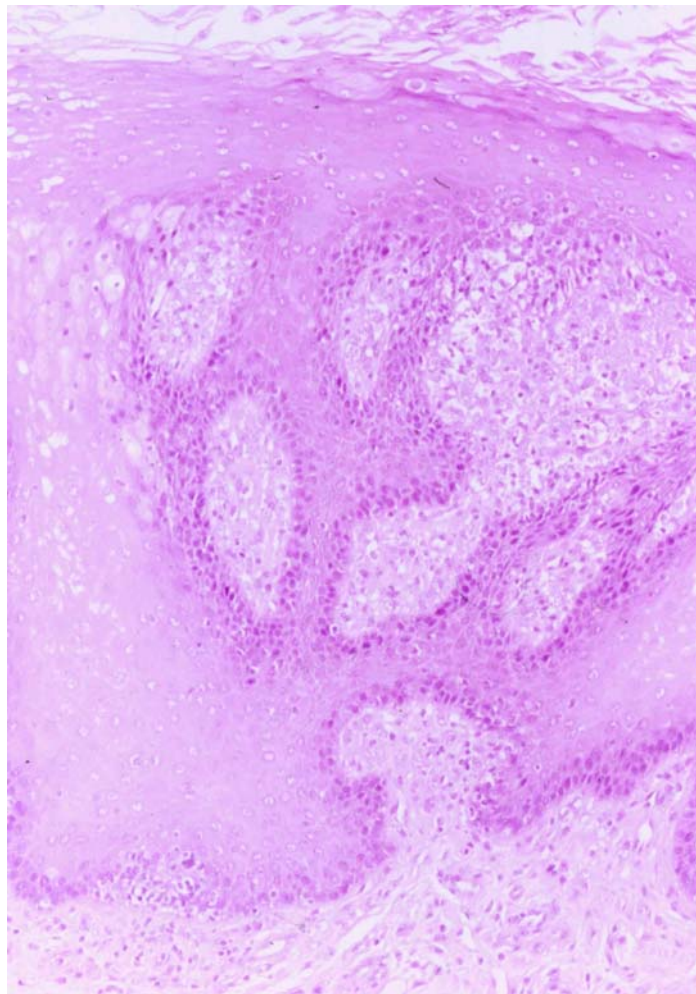


Fig. 87



### 1.3.5.- Coinfección Leishmania/VIH

En las lesiones cutáneas y mucosas puede verse un intenso infiltrado histiocitario que ocupa todo el dermis superior, con escasa presencia linfocitaria (fig.87). Los amastigotes están presentes en gran número en el interior de los macrófagos y en el espacio extracelular (fig.88), así como en epidermis (libres y en queratinocitos), células secretoras de las glándulas sudoríparas ecrinas, ductos ecrinos y en el acrosiringio.<sup>125,132-134,216</sup>

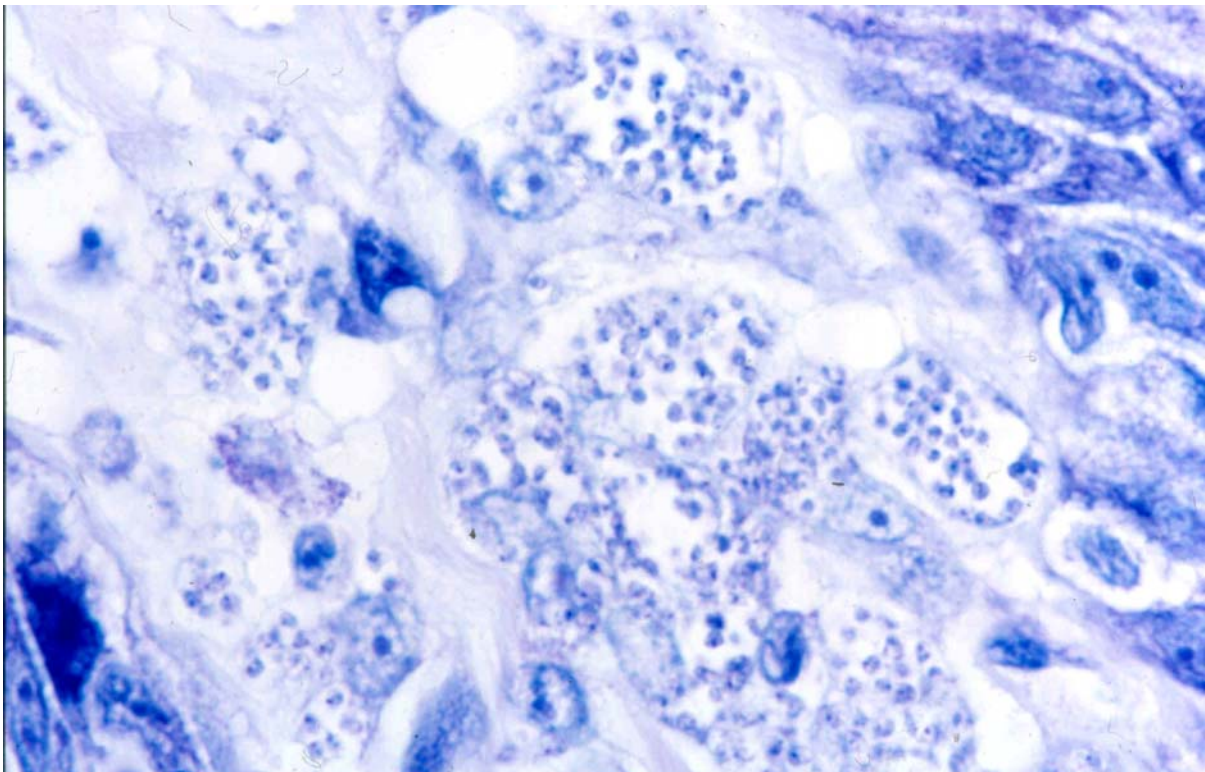


Fig. 88

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

**2.1.- La inmunohistoquímica** es una técnica complementaria a la histopatología cuyo interés radica en la correlación de las situaciones clínica e inmunológica del paciente en estudio, por lo que no tiene utilidad práctica en la leishmaniasis cutánea no complicada. La inmunopatología muestra básicamente los rasgos de una respuesta inmune celular con abundancia de linfocitos T con fenotipo activado que expresan receptores de IL-2 (CD25+), transferrina (CD71+) o moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad en su superficie. En las lesiones localizadas el número de linfocitos T facilitadores (CD4+) y supresores (CD8+) es similar. La mayor parte de los linfocitos T tienen el receptor alfa/beta, aunque un 20-30% llevan el receptor gamma/delta; éstas últimas disminuyen en número conforme se cronifica la enfermedad.<sup>69, 74, 110, 135-137</sup>

## **2.2.- Prueba de Montenegro o de la leishmanina**

Descrita por este autor en 1926<sup>138</sup>, consiste en la inyección intradérmica de una suspensión preparada con amastigotes muertos con fenol y se utiliza para valorar la respuesta inmune celular. A las 48 y 72 h. se hace la lectura de la reacción inflamatoria.

La positividad indica una infección activa o pasada. Es positivo en leishmaniasis cutánea localizada y en leishmaniasis mucocutánea, y negativa en leishmaniasis cutánea localizada muy reciente, leishmaniasis diseminada y leishmaniasis post kala-azar. En zonas endémicas la mitad de los sujetos a los que se practicó la prueba, sin signos de enfermedad presente, ni pasada, eran positivos, lo que sugiere una infección subclínica<sup>82, 120, 139, 140</sup>

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

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

**2.4.-**Una prueba útil, aunque es compleja y económicamente costosa, cuando los métodos rutinarios fallan o en niños pequeños con lesiones faciales, es el estudio “in vitro” de la **proliferación de linfocitos T en presencia de antígenos de Leishmania**, que consiste en poner en contacto una muestra de sangre periférica (una punción en un dedo es suficiente) y se cultiva en presencia de un extracto de amastigotes . Tras 6 días de incubación se evalúa la proliferación linfocitaria T y el perfil de citoquinas.<sup>82, 120, 140</sup>

**2.5.-**El **cultivo** en medio Novy-McNeal-Nicolle (NNN) o en el medio de Schneider para insectos, en presencia de suero de ternera, puede tener interés en situaciones clínicas determinadas o para investigación, pero no es de utilidad para el diagnóstico habitual por la demora que conlleva. Últimamente, Allahverdiyev y cols. Han desarrollado un nuevo método de microcultivo en capilar, sencillo y más rápido y sensible que el método clásico, que promete una utilidad muy superior para el diagnóstico.<sup>141</sup>

**2.6.-**La **serología** (inmunofluorescencia, aglutinación directa y ELISA) no tiene interés en las formas cutáneas por falta de sensibilidad y especificidad.

**2.7.-**La **identificación de especies** de *Leishmania* puede tener utilidad clínica en casos especiales, por ejemplo, en viajeros infectados en zonas

endémicas. De las técnicas de identificación el **análisis isoenzimático** es poco útil clínicamente por su complejidad. El uso de **anticuerpos monoclonales** dirigidos contra antígenos de género o especie específicos de *Leishmania*, es una técnica inmunohistoquímica que permite la identificación en frotis, cultivos, o biopsias, pero, por su coste queda reducido, en principio, a la investigación,<sup>82</sup> aunque se están investigando nuevos anticuerpos que permitan obviar dicho inconveniente.<sup>137</sup> Más útil para la clínica es la **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)**, de mayor sensibilidad (entre el 92-98%, con una especificidad del 100%) que la microscopía convencional en la detección de parásitos, particularmente cuando éstos son escasos, como ocurre en las lesiones antiguas. Esta técnica permite además la identificación de especie utilizando cebadores o “primers” basados en el DNA del kinetoplasto. Pese a su indudable utilidad, todavía es una técnica costosa, por lo que su aplicación sigue siendo restringida.<sup>82,142-145</sup>

## PREVENCIÓN

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

están provocando un incremento de la transmisión y diseminación de la enfermedad.<sup>114, 146-152</sup>

Las medidas preventivas para el control de esta situación son complejas y han de depender, en gran medida de programas a escala mundial con participación coordinada de estados y organizaciones de salud locales e internacionales, ya que los programas a escala nacional están condenados al fracaso o a éxitos muy limitados. La enfermedad desconoce las fronteras.

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

- ❖ **Información:** conocimiento adecuado de la distribución geográfica y características de la infección en cada zona, recogida de datos, refuerzo de las medidas destinadas a consolidar la declaración de los casos y educación sanitaria de la población general y formación específica del personal sanitario y auxiliar implicados en los programas de control.
- ❖ **Control de los vectores:** el uso de insecticidas con acción residual en las casas, árboles y refugios de los mosquitos, mosquiteras, visillos y cortinas impregnadas con piretroides y collares insecticidas para perros, han sido algunas de las medidas utilizadas con éxito variable según las zonas. Un mejor conocimiento de la biología del vector y la ubicación de sus puestas y sus larvas contribuirá a una mayor eficacia en este terreno.<sup>34, 147, 148, 150</sup>

Las actuales técnicas de transferencia genética prometen una línea de actuación extraordinariamente interesante y ecológicamente “limpia”: la creación de mosquitos transgénicos en los que se introdujeran genes capaces de hacer resistente a la infección al propio vector e indujeran la destrucción del parásito en su tubo digestivo. El desplazamiento de la naturaleza de artópodos transmisores por otros inocuos, probablemente

supondrá una revolución en el control, no sólo de la leishmaniasis, sino de la malaria, dengue , fiebre amarilla y oras numerosas enfermedades parasitarias y virales transmitidas por este mecanismo.

- ❖ **Control de los reservorios:** la destrucción de madrigueras de los roedores reservorio ha dado buenos resultados en diferentes áreas endémicas, la eliminación de determinadas plantas que les sirven de alimento en un área determinada , provoca una disminución en el número de animales e incluso puede ayudar a una emigración de los mismos, el empleo de raticidas cumarínicos puede ser también útil en otras zonas. En nuestro medio, debe llevarse a cabo el sacrificio de perros domésticos infectados, o su tratamiento cuando las fuertes implicaciones afectivas con los propietarios dificulten lo primero. En cualquier caso los perros vagabundos infectados deben ser capturados y sacrificados.<sup>40-42,148</sup>

Al igual que decíamos respecto al vector, un mejor conocimiento de todo lo referente a la especie reservorio ayudará a un mejor control. No obstante, el hecho de que en algunas zonas tanto vectores como reservorios están acantonados en selvas, o su control requiera infraestructuras inaccesibles económicamente, hace, hoy por hoy, imposible la lucha eficaz contra estos eslabones de la cadena epidemiológica en esas áreas.

- ❖ **Medidas preventivas en humanos:** vacunas y diagnóstico precoz.

En el primer intento de vacunación en leishmaniasis cutánea del Viejo Mundo , la “ *leishmanización*”, se practicó la inyección de leishmanias vivas en la zona deltoidea y producción de una lesión cutánea autocurable e inmunidad subsecuente. Este procedimiento utilizado de antiguo en Oriente Medio y en la ex Unión Soviética hasta hace menos de 20 años,

ha conllevado numerosas complicaciones y, actualmente se considera inadecuado y no recomendado por la O.M.S..

En los ensayos realizados hasta el momento en humanos se han utilizado, desde hace más de 60 años, vacunas hechas con **promastigotes muertos**, de una (monovalentes) o varias especies de *Leishmania* (polivalentes) , y más recientemente con extractos preparados a partir de fracciones de *Leishmania ssp.* <sup>73,74,148,153,154</sup>

Las vacunas de promastigotes muertos se han mostrado seguras, con escasos efectos secundarios y con niveles de eficacia inmunogénica variables según los diferentes estudios, pero generalmente altos. Se aplican con o sin BCG como coadyuvante y se valoran mediante la conversión de la prueba de Montenegro. Los estudios sobre inmunogenicidad han mostrado una eficacia similar en las vacunas monovalentes y en las polivalentes, dato importante para homogeneizar la producción de vacunas a nivel mundial. <sup>154-159</sup>

La aplicación de técnicas de genética molecular ha abierto nuevas perspectivas en el desarrollo de nuevas vacunas. Por una parte, las vacunas de **promastigotes vivos atenuados**, obtenidos mediante ingeniería genética, se han ensayado en ratones con resultados prometedores. <sup>160</sup>

Otra nueva vía de investigación está abierta en la búsqueda de **antígenos de *Leishmania*** capaces de inducir la respuesta Th1, y el diseño de proteínas en las que se expresen epítomos adecuados. <sup>161,162,163</sup>

Se ha visto también en ratones que la exposición a picaduras de *P.papatasi* no infectados confiere protección contra la infección por *L-major*. <sup>164</sup> Este hallazgo hace concebir la posibilidad de desarrollo de

**vacunas basadas en el vector**, lo que constituye otra línea de trabajo consistente en el empleo de proteínas de la saliva del flebotomo, como el maxadilán, cuyas variantes son reconocidas por el sistema inmune del huésped y son capaces de inducir una respuesta protectora en el mismo.  
165,166

Así mismo, en los últimos años, las técnicas de ingeniería genética están permitiendo la elaboración de **vacunas “desnudas”de DNA**, insertando, en plásmidos, genes que codifican proteínas inmunogénicas para *Leishmania* , y que, al ser inyectados dentro de las células musculares del ratón, permiten la expresión prolongada de estos antígenos.<sup>167</sup> Entre otras ventajas, la expresión de los antígenos parasitarios en su forma natural, permite un eficiente procesamiento y presentación de los mismos por el sistema inmune, por la vía de los complejos mayores de histocompatibilidad (MCH) I y II. No obstante, deben investigarse minuciosamente los posibles riesgos antes de su aplicación en humanos.<sup>73,153,167</sup>

Otro aspecto de interés en el terreno de la vacunación es el uso de coadyuvantes y transportadores, entre los cuales están la BCG, virus de la vacuna, cepas auxotrópicas de *Salmonella*, citoquinas recombinantes, liposomas, oligodeoxinucleótidos sintéticos, y proteosomas entre otros, cuya investigación busca la potenciación de las vacunas por las propiedades inmunomoduladoras o de transporte de estos elementos.<sup>73,153</sup>

En suma, no existe aún la vacuna ideal, en términos de eficacia y seguridad, pero los múltiples esfuerzos dedicados a su investigación y desarrollo, hacen previsible su logro en un futuro probablemente próximo. No obstante, las características de prevalencia y benignidad de la



leishmaniasis cutánea entre nosotros, no indican el empleo de vacunas en nuestro medio.

Para finalizar este apartado, hay que subrayar la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces como preventivo de la morbilidad y las importantes consecuencias socioeconómicas de la infección. A este respecto hay que incidir en la responsabilidad de los gobiernos y organizaciones sanitarias en la puesta en marcha de recursos sanitarios básicos en zonas donde no existe disponibilidad alguna de personal sanitario y/o medios diagnósticos y terapéuticos mínimos, coordinados con programas de sanidad ambiental.

## **TRATAMIENTO** (tabla VIII )

Las leishmaniasis en su conjunto siguen presentando importantes retos terapéuticos, aunque las formas cutáneas que vemos habitualmente raramente plantean complicaciones de tratamiento. Desde la cauterización por los herreros con un hierro candente a la actualidad, las modalidades terapéuticas no han cesado de evolucionar. El primer paso de la quimioterapia moderna en la leishmaniasis se da con los compuestos antimomniales, con el uso del tártaro emético (tartrato antimónico potásico) por vía intramuscular (Vianna 1913) y en la modalidad intralesional con el hexonato de antimonio (Vilanova 1942). Otros muchos métodos, desde la radioterapia a la radiación UV o la helioterapia, sólo pertenecen a la historia.<sup>168</sup> Seguidamente revisaremos la situación actual del tratamiento y las líneas de investigación para el futuro.

**TABLA VIII****TRATAMIENTO****1.- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO****1.1- TÓPICO:**

- Paromomicina.
- Imiquimod.

**1.2- INTRALESIONAL:**

- Antimoniales pentavalentes : antimonioato de meglumina,  
estibogluconato de sodio.

**1.3- SISTÉMICO:**

- 1ª línea: Antimoniales pentavalentes.
- 2ª línea: Pentamidina.  
Anfotericina B.
- 3ª línea: Imidazólicos: alopurinol, ketoconazol, itraconazol.

**2.- CIRUGÍA:** Biopsia-extirpación de lesiones pequeñas.**3.- TERAPEÚTICA FÍSICA.**

- Termoterapia.
- Crioterapia: Nieve carbónica, óxido nitroso, nitrógeno líquido.
- Electroterapia.
- Láser.
- Terapia fotodinámica

## 1.- Tratamiento farmacológico.

### 1.1.- Tratamiento tópico

Buscando una mayor comodidad en el tratamiento de las lesiones leves, se han utilizado una serie de compuestos, sin que, hasta el momento se haya conseguido un tratamiento tópico cuya eficacia y ausencia de efectos secundarios lo acerquen al ideal.<sup>171</sup> No obstante, algunos preparados tienen cierta utilidad y permiten una aproximación terapéutica en algunos casos, particularmente en niños.

**Paromomicina:** es un aminoglucósido obtenido de *Streptomyces rimosus*, y se ha utilizado diversas formulaciones tópicas, particularmente la propuesta por El-On<sup>169,170</sup>

*Sulfato de paromomicina* .....15%

*Metilcloruro de benzetonio*.....12%

*Vaselina filante* ..... c.s.

H.p.s.a.

La pauta general de aplicación es de 2 veces al día, 10-15 días. Aparte de la paromomicina, el metilcloruro de benzetonio tiene actividad contra la leishmania, por sí mismo. Existe un preparado comercial con esta formulación en Israel y otro en Irán, con excipiente diferente . Ocasionalmente la intolerancia por irritación obliga a suspender el tratamiento.

**Otros aminoglucósidos** con cierta actividad antileishmania son la gentamicina y kanamicina, pero de escasa utilidad clínica, al igual que la **rifampicina**. Una formulación tópica de aminoglucósidos, WR279396, en

investigación, se ha mostrado eficaz en la leishmaniasis cutánea por *L. panamensis*.<sup>172</sup>

**Imiquimod:** es una imidazoquinolina, comercialmente disponible en crema al 5% (Aldara, 3M Pharmaceuticals), cuya acción inmunomoduladora dio pie a su empleo en el tratamiento de los condilomas genitales causados por papilomavirus humano. Induce la expresión de interferón alfa, factor de necrosis tumoral alfa y diversas interleukinas. Su principal diana son los monocitos/macrófagos. El imiquimod activa los macrófagos induciendo la producción de NO, lo que colleva la destrucción intracelular de los amastigotes de *Leishmania* in vitro. Su aplicación tanto en ratones, como en humanos, está ofreciendo resultados prometedores, aunque existen datos contradictorios, por lo que se precisan estudios más amplios para desestimar o confirmar su utilidad y las pautas de aplicación.<sup>173-176</sup> Al igual que en el caso anterior existe intolerancia por la reacción inflamatoria que produce.

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

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

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

## 1.2.- Tratamiento intralesional.

El empleo de antimoniales intralesionales con buenos resultados se remonta a la década de 1940.<sup>14,15, 177-184</sup> En nuestra experiencia es el

tratamiento de elección para las formas típicas de Botón de Oriente uni o paucilesional salvo que su localización<sup>187</sup> o extensión<sup>188,189</sup> no posibiliten la terapia intralesional. Hemos utilizado el antimonio de meglumina (Glucantime®) y nos ha dado excelentes resultados con pautas variables de infiltración, de dos veces en semana a quincenal, e incluso mensual y en dosis variables dependientes del tamaño de la lesión, entre 0,2 y 1 c.c. por lesión, reparándose sin cicatriz visible, o con cicatrices poco aparentes en general<sup>9, 183</sup>. También se ha utilizado el estibogluconato de sodio (Pentostán®) con resultados similares<sup>184</sup>. Ambos son antimoniales pentavalentes que se transforman en trivalentes en el interior del macrófago para poder ejercer su acción, mediante el bloqueo del metabolismo energético del parásito. Además de la inyección intralesional convencional, puede ser útil el uso de Dermojet<sup>185</sup>. Se ha propuesto, así mismo, la asociación de antimoniales intralesionales con la crioterapia para mejorar la respuesta<sup>186</sup>. Lo reducido de la dosis, con minimización de la toxicidad sistémica y disminución del costo, comodidad de aplicación, rapidez de respuesta y buen resultado estético avalan esta forma de tratamiento para las formas cutáneas del Viejo Mundo, aunque son necesarios más estudios controlados con placebo para validar en grandes series su eficacia. No existen datos disponibles sobre su eficacia en el Nuevo Mundo.<sup>187</sup>

### 1.3.- Tratamiento sistémico.

**Antimoniales pentavalentes:** es la medicación de primera elección cuando está indicado el tratamiento sistémico.<sup>187, 197, 213</sup> Se utilizan el antimonio de meglumina y estibogluconato de sodio, ya citados a propósito de la terapia intralesional. Las pautas de empleo están entre los 10-20 mg/kg/día, vía intramuscular o intravenosa (en este caso diluido en 50cc. de suero glucosado, a pasar durante 10 minutos), durante 10-20 días, dependiendo de la gravedad y extensión de las lesiones. Entre los efectos

secundarios, son frecuentes las reacciones de hipersensibilidad con erupciones cutáneas, náuseas y vómitos, cefaleas, dolor abdominal, fiebre, mialgias y artralgias. Otros más graves son las alteraciones electrocardiográficas, elevación de las transaminasas, pancreatitis y neuropatía periférica.

En las formas cutáneas habituales en España, no suele ser preciso el empleo de terapia sistémica, aunque algunas formas clínicas pueden requerirlo.<sup>187-189</sup>

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

**Anfotericina B:** es un antibiótico poliénico macrocíclico derivado de *Streptomyces nodosus*, y se encuentra así mismo en segunda línea de la terapéutica sistémica antileishmania. Su alta toxicidad se ha venido a paliar por el desarrollo de formas liposomiales. La indicación más importante es el tratamiento de las formas viscerales en la coinfección con el VIH. En las formas cutáneas, no complicadas, de Botón de Oriente, creemos que no tiene lugar por la sencillez y costo de las otras alternativas, en especial el antimonio de meglumina intralesional.

**Aminosidina y Paromomicina:** a parte de lo comentado referente al tratamiento tópico, su empleo como agente terapéutico único, no es útil en la L.C.

**Otros medicamentos:** entre las diversas opciones alternativas a los antimoniales y la pentamidina, se han ensayado medicamentos de uso oral como el **alopurinol**<sup>195, 213</sup>, pirazolopirimidina que inhibe la xantinoxidasa, interfiriendo así con el metabolismo de los ácidos nucleicos del huésped, e impidiendo la liberación de purinas. Las leishmanias son incapaces de sintetizar las purinas por sí mismas y necesitan las del huésped, por lo que la acción del alopurinol impide la síntesis de ácidos nucleicos del parásito. Sin embargo, en los ensayos clínicos, hasta el momento, se ha revelado de escasa utilidad como medicamento único en la L.C., aunque se ha mostrado útil, para reducir la dosis de antimoniales, combinado con éstos<sup>187,188,197</sup>. Los azoles, **ketoconazol** e **itraconazol** y **fluconazol** actuarían inhibiendo la síntesis de ergosterol en la membrana del parásito, pero tampoco han mostrado eficacia relevante contra *Leishmania*, aunque existe algún estudio controlado con **fluconazol**, en el que se muestra como útil.<sup>189</sup>

La **miltefosina**: ya comentada en el tratamiento tópico, ha demostrado su utilidad por vía oral en la leishmaniasis visceral en la India y en las formas cutáneas producidas por algunas especies sudamericanas, pero no por otras.<sup>190</sup>

Así mismo se han utilizado la **rifampicina** y el **metronidazol**<sup>191</sup> sin resultados de interés. Se ha ensayado también la **dapsona** con resultados contradictorios en dos estudios, realizados en India y Colombia.<sup>192,193</sup> La **azitromicina** ha mostrado actividad contra *L.braziliensis* en un estudio abierto.<sup>194</sup>

La **inmunoterapia** con **IFN $\gamma$**  combinado con antimoniales por vía parenteral o sólo, en infiltración intralesional, también se ha utilizado, pero su elevado costo y efectos secundarios en el primer caso y su eficacia muy inferior a los antimoniales intralesionales, en el segundo, no parecen confirmar su utilidad,

aunque son precisas futuras investigaciones en el terreno de las citoquinas para valorar con mayor precisión su posible papel terapéutico.

El Comité de Quimioterapia Integrada del Programa para la investigación de enfermedades tropicales (T.D.R.), de la O.M.S. ha establecido entre sus prioridades la investigación y desarrollo de tratamientos orales para la L.C. Entre los medicamentos, actualmente en fase de estudio, que se han mostrado eficaces, están las quinoleinas, **chimanina B** y **2-n-propilquinoleina**, derivadas de una planta medicinal boliviana, la *Galipea longiflora* de la familia de las Rutáceas, y la **8-aminoquinoleina, lepidina (WR6026)**.<sup>195, 199</sup> Así mismo las **chalconas**, flavonoides oxigenados de la raíz del regaliz chino se han mostrado leishmanicidas “in vitro” e “in vivo”.<sup>200</sup>

Otros numerosos compuestos, como la argenilactona<sup>201</sup> o inhibidores de la tripanotion reductasa<sup>202</sup>, extractos herbáceos como el “**Z-HE**”,<sup>203,204</sup>, extracto foliar de *Kalanchoe pinnata*<sup>205</sup>, ajo<sup>206</sup>, se están estudiando como potenciales antiprotozoarios. Todo ello es consecuencia de la intensificación, desde hace algunos años, de la investigación etnomédica en busca de remedios de la medicina tradicional. Esta vía pondrá, sin duda, a nuestra disposición, nuevas alternativas con derivados químicos hasta el presente insospechados, pero que han estado presentes durante siglos, de forma empírica, en el quehacer terapéutico del ser humano.

## **2.-Cirugía.**

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



### **3.-Terapéutica física.**

**3.1.-**La **termoterapia** mediante agua a 39°-41°C en bañera circulante, la radiación infrarroja y el uso de ultrasonidos para producir hipertermia local, se han utilizado con éxito aparente, pero hasta el momento no existen datos de estudios controlados y de evolución a largo plazo.<sup>207-209</sup>

**3.2.-** La **crioterapia** con nieve carbónica<sup>168</sup> ha dejado paso a la aplicación de óxido nitroso (NO<sub>2</sub>) y posteriormente de nitrógeno líquido con buenos resultados, en algunos estudios no controlados. En una serie de 600 pacientes de Arabia Saudí, tratados con NO<sub>2</sub>, la tasa de curación fue sólo del 30%. Por otra parte, la crioterapia produce frecuentemente hipopigmentación persistente e estos casos.

**3.3.-** La **electroterapia** mediante electroestimulación directa de las lesiones se ha utilizado recientemente por Sharquie y cols. con buenos resultados.<sup>210</sup>

**3.5.-** La **terapia fotodinámica** se ha utilizado con aparentes buenos resultados y puede ser una nueva alternativa, aunque su costo actual es excesivo e inadecuado para el tipo de lesiones que vemos en nuestro medio y que tienen buena resolución con otros procedimientos seguros, económicos y eficaces, como los antimoniales intralesionales. Lo mismo puede aplicarse al **láser**.

En resumen, son múltiples las opciones terapéuticas para la leishmaniasis cutánea, aunque, en las formas que habitualmente encontramos en nuestra práctica, con excepción de la coinfección leishmania-HIV<sup>214</sup>, no suele ser preciso el empleo de tratamientos sistémicos y, por el momento, el tratamiento intralesional con antimoniales nos resuelve la inmensa mayoría de las lesiones.

**PARTE II**

**LEISHMANIASIS CUTÁNEA EN**

**EL ÁREA SANITARIA DE**

**TOLEDO**

## LA PROVINCIA DE TOLEDO

Situada aproximadamente en el centro peninsular, en la comunidad de Castilla La Mancha de la que Toledo es capital, en la meseta sur. La forma es alargada de este a oeste, con una distancia media de 170 km., mientras que en sentido norte sur la media es de 73 km. y su perímetro de 848 km. Tiene una superficie de 15.370 Km.<sup>2</sup> que se levantan sobre una llanura de unos 590 metros de altitud media. El 66,80% de su territorio son tierras de cultivo.

Atravesada de E a O por el Tajo (fig.89), que la divide en dos regiones diferentes: la mitad norte, llana y típicamente meseteña, con la Sierra de San Vicente, del Sistema Central, o Macizos Oriental y Central de Gredos en este borde; y la mitad sur ocupada por los Montes de Toledo, que marcan el límite con la provincia de Ciudad Real, y de la Sierra de Altamira, límite con la de Cáceres, con tan solo el extremo oriental llano.

Entre ambas zonas se abre el valle del Tajo, con el río generalmente encajado, siendo sus afluentes más importantes, el Guadarrama y el Alberche, por la derecha, procedentes de Madrid, y el Tiétar de Ávila, y por la parte izquierda Riánsares, Algodor y un gran número de arroyos que bajan de los montes como el Torcón y el Guajaraz.

En el trayecto de estos ríos y arroyos se han construido embalses, para aprovechamiento de sus aguas para regadío y abastecimiento a poblaciones: Castrejón, Guajaraz, Torcón, Cazalegas, Portiñas, Rosarito, Navalcán, Finisterre, Cíjara, entre otros. Todo ello conforma áreas de vegetación, con mantenimiento de la humedad, que contribuyen a crear habitats favorables al mantenimiento de poblaciones de mosquitos, entre otros, los flebotomos.

Otro factor ecológicamente favorable al mantenimiento de dichas poblaciones es la proliferación de urbanizaciones ajardinadas, con un alto número de perros como animales de guarda, o compañía, que constituyen enclaves de alto riesgo en zonas como las comarcas de Toledo y La Sagra, en las que existe una elevada incidencia de la leishmaniasis canina.

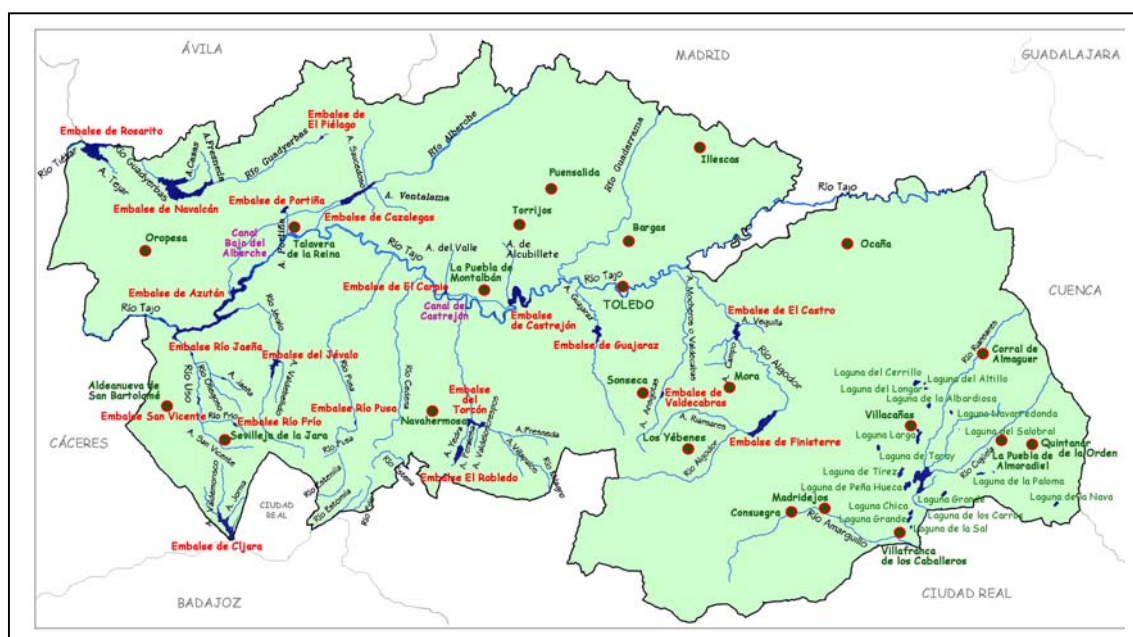


Fig. 89

A la derecha del Tajo la pendiente viene a ser del 2/1.000, con amplios campos, suaves ondulaciones, por donde descienden ríos y arroyos de anchas vegas, en contraposición con la margen izquierda, en la que el terreno se eleva de manera rápida, abrupta cuando alcanza 200 metros sobre el río y a unos 3.000 metros de distancia, cesan las pendientes rápidas y aparece una planicie de suaves ondulaciones, interrumpida en la dirección del río por una serie de cerros aislados.

En los Montes de Toledo, localizados en el Sur, a lo largo de la provincia, aparecen la sierra de Los Yébenes, que continúa al Oeste, la sierra de Guadalerzas, hacia el Sur, que se une a y la sierra de la Calderina, la cual, a su vez, se continúa hacia occidente con la sierra del Pocito y hacia el Noroeste con la sierra de Altamira, donde termina la provincia.

El relieve montañoso de la provincia se completa con la sierra de San Vicente en el Noroeste, que sale de la cordillera Central, de Gredos hacia Talavera.

En cuanto al **clima**, en general predominan inviernos y veranos largos y rigurosos, propios de los climas continentales; y en las zonas montañosas del norte y sur, las temperaturas propias de la altura y de la orientación de sus montañas. Las temperaturas mínimas se suelen dar en enero, hasta 5°-6° C bajo cero, siguiendo las de diciembre, febrero y noviembre; las máximas absolutas en la segunda quincena de Julio y durante el mes de agosto, que incluso sobrepasan los 40°C.

Esta provincia se caracteriza por la sequedad de la atmósfera durante dos tercios del año, registrándose la mayor humedad relativa entre los meses de noviembre a febrero, siendo máxima en las regiones montañosas y mínima en La Mancha. El mes de más lluvias suele ser abril.



Fig. 90

La **población** de la provincia según censo de noviembre de 2001 era de 541.379 habitantes, 50,02 % varones y el 49,98% restante mujeres ( tabla IX, gráficos 1 y2). El padrón de 1 de enero de 2003 ha reflejado un aumento de población hasta los 563.099 habitantes con una proporción similar entre ambos sexos. La densidad de población de 36,6 Hab. por Km.<sup>2</sup> Está dividida en 9 comarcas con 347 núcleos de población y entidades menores (figs.90 y 91) de los cuales solamente 229 tienen transporte público por carretera.

El grupo de edad de mayores de 65 años representa el 19,19%, y el de mayores de 85 años el 8,73%.

## MAPA DE TOLEDO

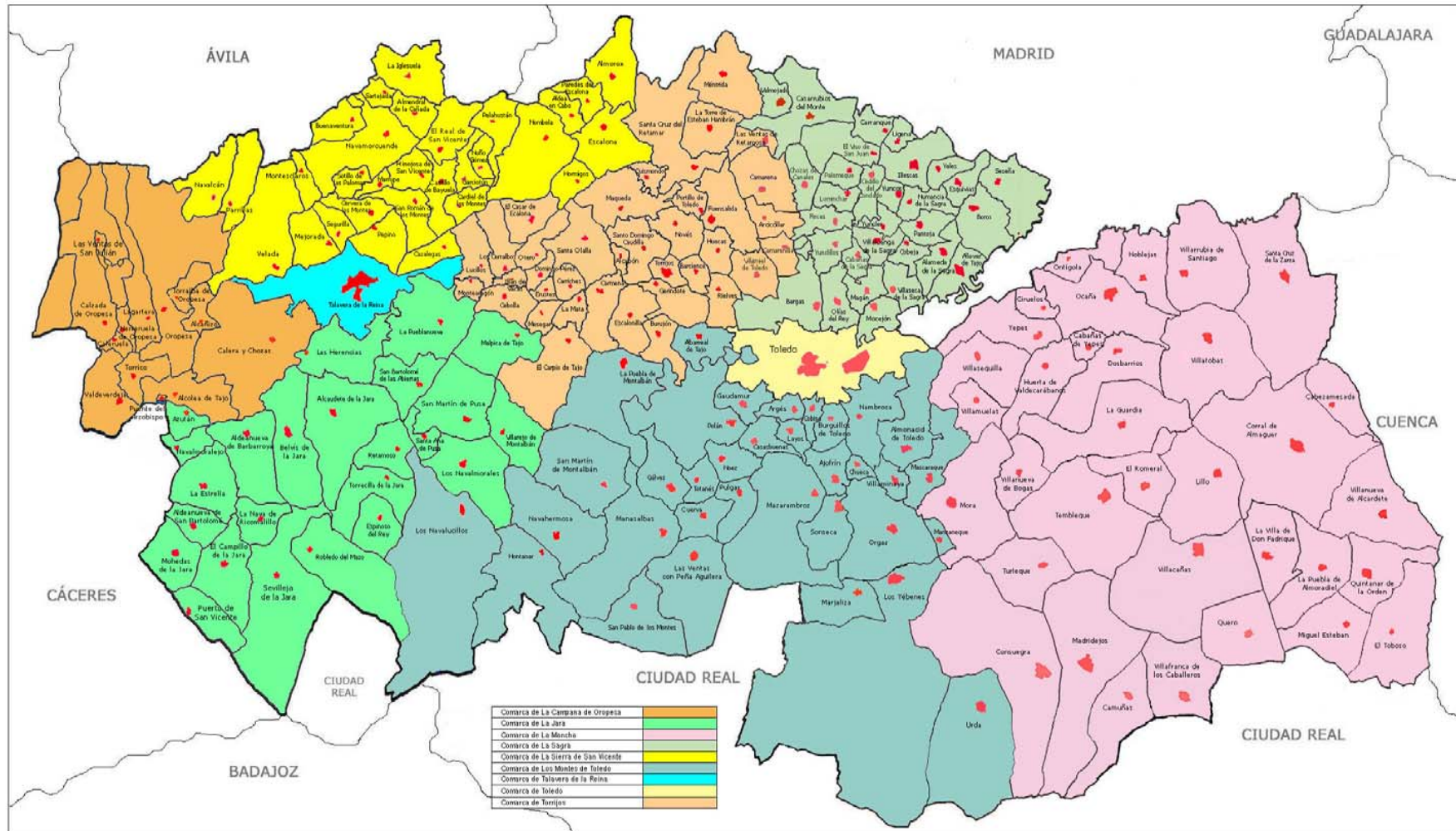


Figura 91

**TABLA IX****CENSO DE POBLACION POR GRANDES GRUPOS DE EDAD Y SEXO A****1 NOVIEMBRE de 2001**

<b>GRUPO DE EDAD</b>	<b>Provincia de Toledo</b>					
	<b>VARONES</b>	<b>MUJERES</b>	<b>TOTAL</b>	<b>% VARONES</b>	<b>% MUJERES</b>	<b>% TOTAL</b>
<b>0-14</b>	<b>45.288</b>	<b>42.371</b>	<b>87.659</b>	<b>8,37%</b>	<b>7,83%</b>	<b>16,19%</b>
<b>15-64</b>	<b>179.169</b>	<b>170.640</b>	<b>349.809</b>	<b>33,09%</b>	<b>31,52%</b>	<b>64,61%</b>
<b>65+</b>	<b>46.350</b>	<b>57.561</b>	<b>103.911</b>	<b>8,56%</b>	<b>10,63%</b>	<b>19,19%</b>
<b>TOTAL</b>	<b>270.807</b>	<b>270.572</b>	<b>541.379</b>	<b>50,02%</b>	<b>49,98%</b>	<b>100,00%</b>



PIRAMIDE DE POBLACIÓN DE LA PROVINCIA DE TOLEDO  
CENSO A 1 NOVIEMBRE DE 2001

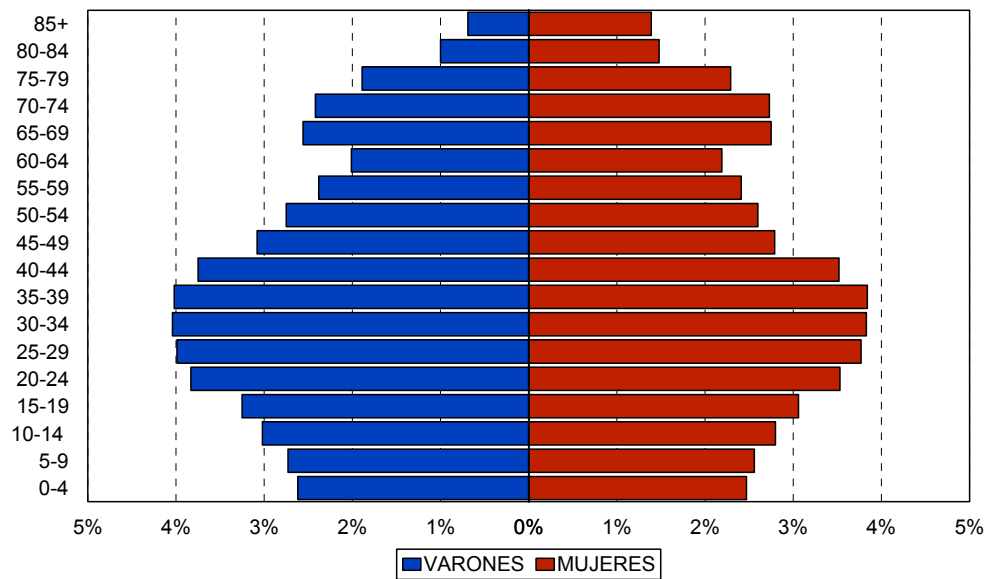


Gráfico 1

PIRAMIDE DE POBLACIÓN PROVINCIA DE TOLEDO  
PADRON A 1 DE ENERO DE 2003

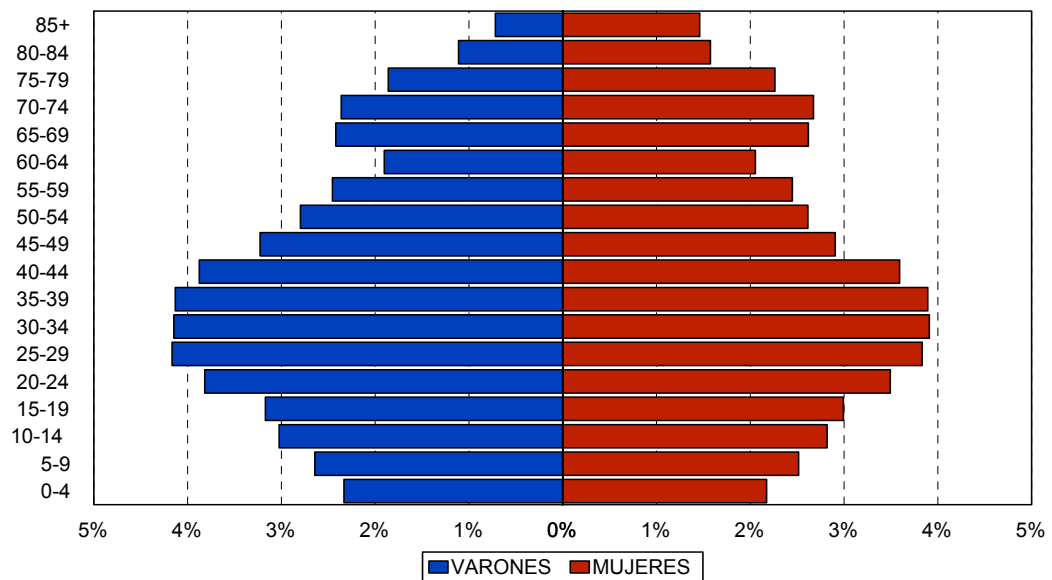


Gráfico 2

## ÁREA SANITARIA DE TOLEDO:

Geográficamente está conformada por las comarcas de La Sagra, Toledo, la mayor parte de La Mancha, Los Montes de Toledo y Torrijos y seis municipios de Sierra de San Vicente. Atiende a 116 municipios, con una población de 344.661 habitantes (censo de población de 2001, tabla X), de ellos un 50,19% varones y 49,81% mujeres, con una estructura poblacional similar a la de la provincia con mínimas variaciones. Aquí el grupo de mayores de 65 años es de un 17,89%, el de mayores de 85 años supone un 8,24% del total y el de menores de 14 años un 16,54%. El padrón de enero de 2003, observa un incremento de población hasta los 358.823 habitantes (gráficos 3 y 4).

### TABLA X

#### CENSO DE POBLACION POR GRANDES GRUPOS DE EDAD Y SEXO A

1 NOVIEMBRE DE 2001

GRUPO DE EDAD	Área Sanitaria de Toledo					
	VARONES	MUJERES	TOTAL	% VARONES	% MUJERES	% TOTAL
0-14	29.659	27.460	57.119	8,61%	7,97%	16,57%
15-64	115.855	110.040	225.895	33,61%	31,93%	65,54%
65+	27.477	34.170	61.647	7,97%	9,91%	17,89%
<b>TOTAL</b>	<b>172.991</b>	<b>171.670</b>	<b>344.661</b>	<b>50,19%</b>	<b>49,81%</b>	<b>100,00%</b>

PIRAMIDE DE POBLACIÓN AREA SANITARIA DE TOLEDO  
CENSO A 1 NOVIEMBRE DE 2001

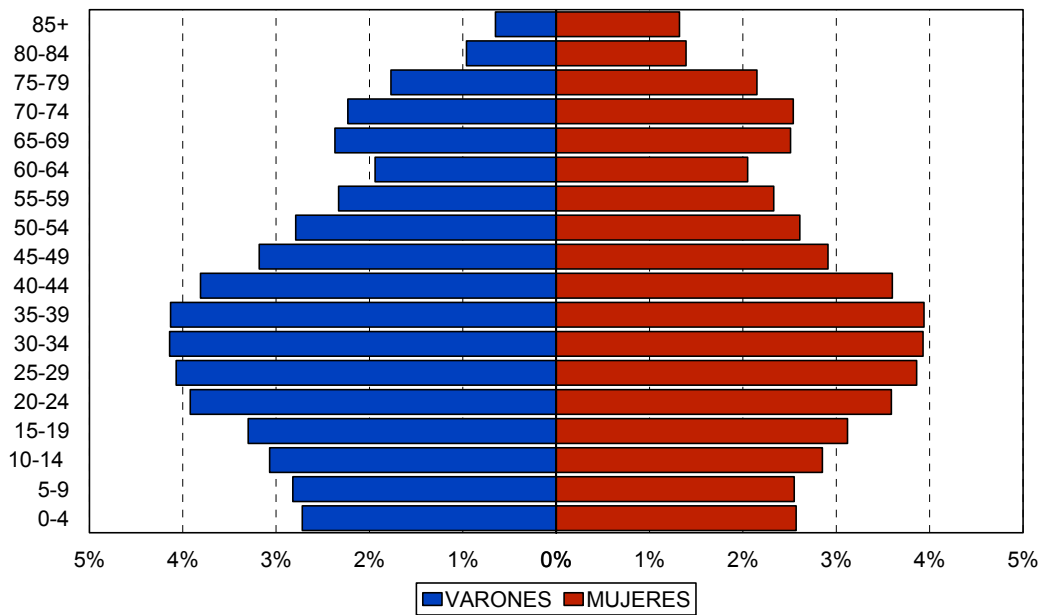


Gráfico 3

PIRAMIDE DE POBLACIÓN AREA SANITARIA DE TOLEDO  
PADRON A 1 DE ENERO DE 2003

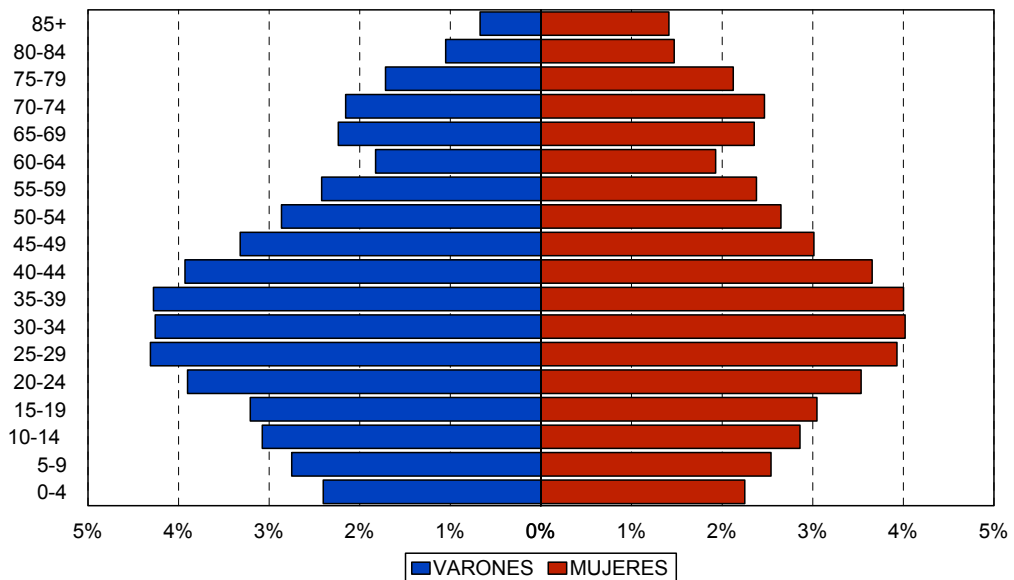


Gráfico 4

Dentro de la provincia de Toledo las localidades de Camuñas, Madridejos, Miguel Esteban, La Puebla de Almoradiel, Quero, Quintanar de la Orden, El Toboso, Villa de Don Fadrique, Villacañas, Villafranca de los Caballeros y Villanueva de Alcardete, integradas en el Área de Salud Mancha Centro, acuden indistintamente al Hospital Mancha Centro o al Complejo Hospitalario de Toledo. Esto supone un incremento de población de 58.594 habitantes, de los cuales un 20,01% son mayores de 65 años, y un 16,96% menores de 14 años. En suma, la población beneficiaria de la atención médica del área, excede los 400.000 habitantes.

## **OBJETIVOS**

El presente trabajo parte de la hipótesis de que la leishmaniasis cutánea constituye, en el Área Sanitaria de Toledo, una enfermedad hipoendémica, que se mantiene a lo largo del tiempo, que no está bien estudiada, ni en su dimensión, ni en sus características epidemiológicas y clínicas, las cuales van variando en función de cambios en los hábitos de la población y en la cultura sanitaria de la misma. Su evolución comúnmente benigna y su morbilidad, generalmente leve, junto con su polimorfismo clínico, contribuyen a dificultar su conocimiento. Desde esta perspectiva, se plantean los siguientes objetivos:

**1.-** Verificación de la existencia de hipoendemia de leishmaniasis cutánea en el área, su delimitación geográfica y tipo de habitat en que se desarrolla, a partir del estudio retrospectivo de 131 casos.

**2.-** Estudio de las características clínicas de la serie: edad, sexo, número, localización y morfología de las lesiones. Concordancia con la literatura o peculiaridades en el Área Sanitaria.

**3.-** Investigación, a través del momento de consulta y del estimado de picadura, de la evolución de la endemia a lo largo del periodo estudiado, así como el posible carácter estacional de la actividad de los flebotomos.

**4.-** Estudio histológico de las biopsias realizadas en 124 pacientes, con énfasis en la formación de granulomas.

**5.-** Valoración de las particularidades de los pacientes con coinfección *Leishmania*-VIH.

**6.-** Tipo y resultados del tratamiento en los pacientes de la serie.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se han estudiado retrospectivamente todos los pacientes con leishmaniasis cutánea documentada vistos en nuestra consulta entre enero de 1991 y marzo de 2004 y tres casos de leishmaniasis laríngea, no visceral, vistos en los Servicios de Medicina Interna y Otorrinolaringología de nuestro Hospital, reflejados en la base de datos del Anexo I.

Se han considerado casos, aquellos con frotis y/o biopsia positivos para *Leishmania*.. Al no disponer de PCR, se excluyeron los que eran clínica e histológicamente compatibles que respondieron al tratamiento con antimonio de meglumina, pese a ser diagnosticados de leishmaniasis cutánea..

Los datos incluidos en el estudio han sido: edad, sexo, número de lesiones, localización de las lesiones, año y mes de consulta, tiempo de evolución, año y mes probable de la picadura, características clínicas de las lesiones, formación de granulomas epitelioides, coinfección con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH ), tratamiento y localidad de residencia del paciente, realizando su evaluación estadística oportuna.

El mes probable de picadura se ha calculado restando al mes de consulta el tiempo de evolución referido por el paciente, más un mes, considerado como promedio de incubación.

Se han calculado las tasas por 100.000 habitantes, por años, por sexos y globales para el área. Así mismo, se han estudiado los datos numéricos globales de leishmaniasis (no diferencian cutánea de visceral) disponibles a nivel nacional, de 1982 a 1996, según el Centro Nacional de Epidemiología, Enfermedades de Declaración Obligatoria (E.D.O.). Dichos datos, recogidos por las diferentes direcciones provinciales de Sanidad, o, Salud Pública, reflejan los casos y tasas correspondientes tanto a comunidades autónomas como a provincias. Todo ello se recoge en el Anexo II.

Los protocolos y encuestas E.D.O. referidos a leishmaniasis, en general, se reflejan en el Anexo III.



## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

## Confirmación del diagnóstico

Dado lo específico del tratamiento, se ha intentado la demostración del parásito en todos los casos sospechosos. El rendimiento de los frotis ha sido muy bajo, probablemente por falta de entrenamiento del personal auxiliar encargado de las tomas. Como ya hemos comentado, el no disponer de PCR, ha limitado la inclusión de casos, histológicamente sugerentes de leishmaniasis cutánea. El diagnóstico histológico, con hallazgo de amastigotes, ha sido particularmente difícil en los casos de evolución prolongada, como cabía esperar, en correspondencia con los cambios histológicos propios de la evolución de la enfermedad, ya comentados. De rutina se ha utilizado la tinción con hematoxilina-eosina y en algunos casos el Giemsa. No se ha realizado inmunohistoquímica por no considerarlo de interés para el diagnóstico y no haber planteado, a priori, una valoración de la respuesta inmunitaria.

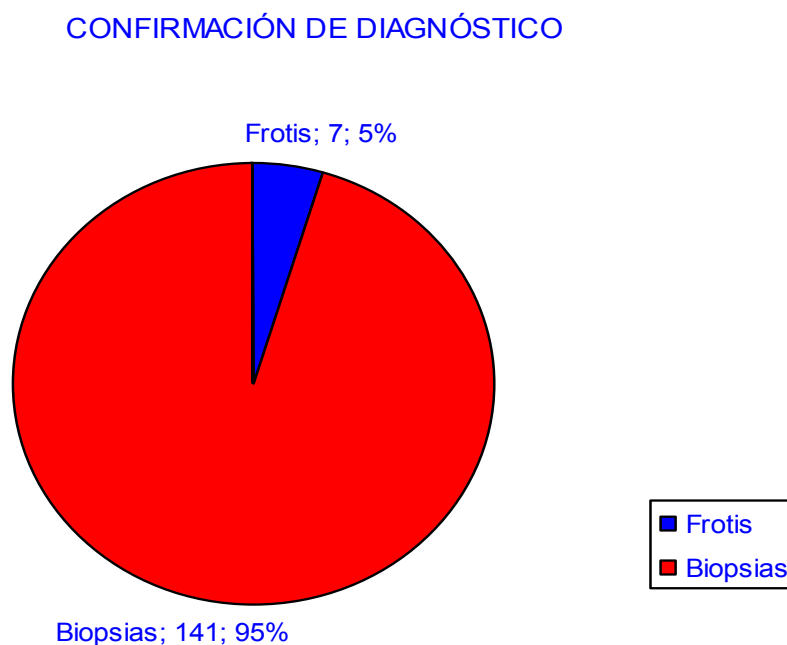


Gráfico 5

## Edad, sexo y número de lesiones

Se han estudiado 131 casos, de los cuales 78 eran mujeres y 53 varones. De los 131 pacientes, 122 tenían una sola lesión, 4 dos lesiones, 2 tres lesiones y 3 cuatro lesiones (gráfico 6). El número total de lesiones era de 148. El diagnóstico se hizo por frotis en 7 pacientes de lesión única; el diagnóstico de las 141 lesiones restantes se confirmó mediante biopsia.(gráfico 5 )

Las lesiones que se incluyen como diferenciadas, son aquellas en las que existe fundamento para considerarlas como correspondientes a inoculaciones diferentes, excluyendo las que pudieran corresponder a diseminación linfática precoz. En un caso las lesiones, de diferente localización, tenían cronopatía diferente, sin que, aparentemente existiera trastorno inmunitario, lo que podría sugerir la inoculación de un zimodemo diferente.

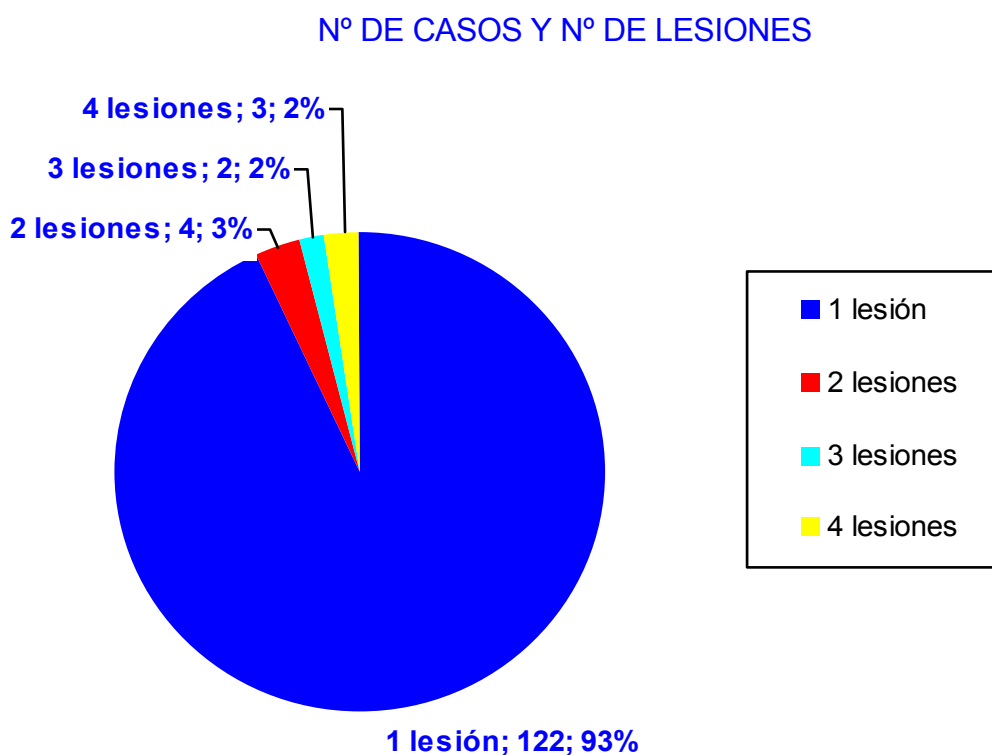


Gráfico 6

Los resultados de nuestra serie, con un 93% de pacientes con lesión única, coinciden con la mayoría de las publicaciones españolas, en las que predominan las lesiones únicas, por encima del 90%. Una excepción es la serie de Dauden y cols.<sup>7</sup>, en la Comunidad de Madrid, en la cual, sólo el 71% de los casos tenía una sola lesión, y uno de los casos tenía 25 lesiones.

#### DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN LA EDAD

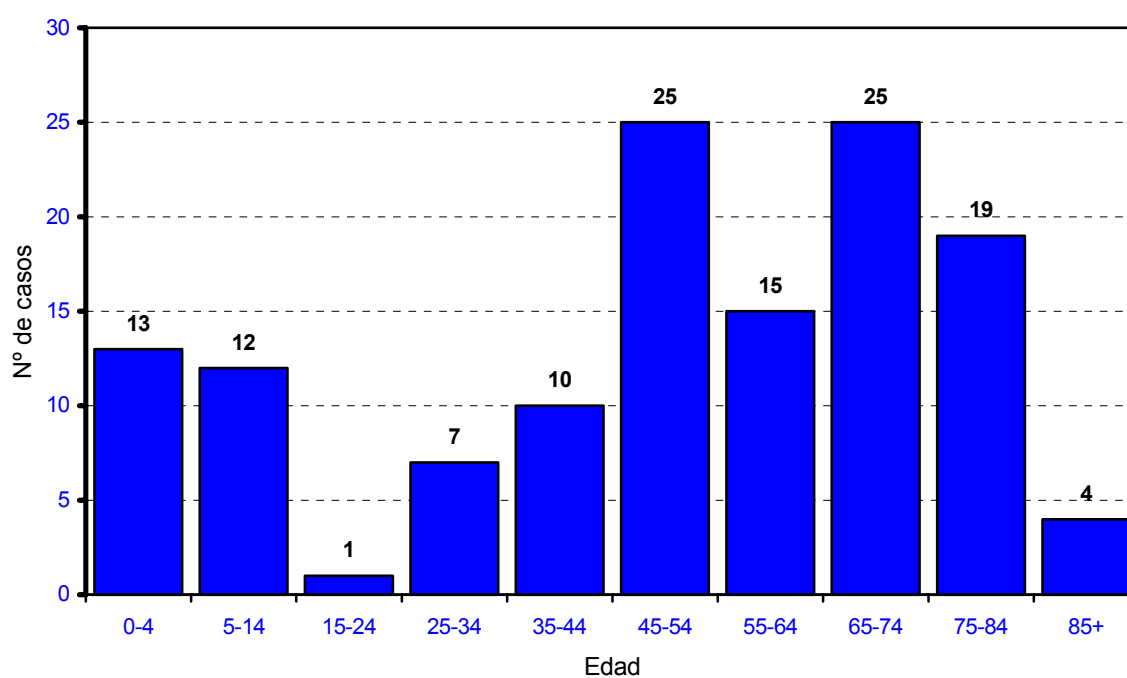


Gráfico 7

TABLA XI  
EDAD, AMBOS SEXOS

MEDIA		49,58
ERROR ESTANDAR		2,28
MEDIANA		54
DESVIACION ESTANDAR		26,12
RANGO		91
MINIMO		1
MAXIMO		92
PERCENTILES	25	34
	50	54
	75	71

Nuestros pacientes están comprendidos entre los 2 meses y 92 años, con una media de 49,58 años, tal como puede apreciarse en el gráfico 7 y en la tabla XI.

Si bien se describe la leishmaniasis cutánea como preferentemente infantil, en nuestra serie, ampliación de la anteriormente publicada, existe un claro predominio en la edad adulta, y particularmente los grupos geriátricos. Sólo un 25% está por debajo de 34 años. El grupo de 0-14 años, apenas alcanza el 20%, mientras que los grupos de 45-64 y 65-84, integran el 30% y 33% respectivamente de toda la serie. Ello contrasta notablemente con otras series españolas, como la de Alcalde y cols.<sup>89</sup> con un 56% en menores de 5 años, o la de Dauden y cols.<sup>7</sup> con un 38% en menores de 12 años. Comparado con nuestro estudio anterior, se aprecia un desplazamiento evidente hacia edades superiores.

Creemos que ello no apoya la teoría de la inmadurez del sistema inmune en niños como responsable del predominio infantil sino que, en nuestra opinión, se debe más a cambios en los hábitos que implican una mayor exposición de los grupos de mayor edad y menor en los niños. Éstos

últimos frecuentan menos horas lugares de mayor riesgo en zonas rurales (ríos, arroyos, zonas húmedas..) por permanecer mayor tiempo en casa o en actividades escolares y haber cambiado, en parte, sus hábitos de juego ,por otras actividades como ver televisión, juegos de ordenador etc. Al mismo tiempo, en edades más tempranas, cada vez es mayor el cuidado de los padres en el uso de repelentes de insectos. Por el contrario, los grupos de mayor edad realizan más actividades al aire libre (paseo, bicicleta, petanca, pesca...), lo que incrementa el riesgo de exposición. No obstante, serían necesarios estudios más detallados que correlacionaran zonas de riesgo, tipo y hora de las actividades de los pacientes, edad, indumentaria, y otros factores, así como estudios inmunohistoquímicos de las biopsias a diferentes edades, para poder llegar a conclusiones más precisas.

#### NÚMERO DE CASOS y LESIONES SEGÚN SEXO

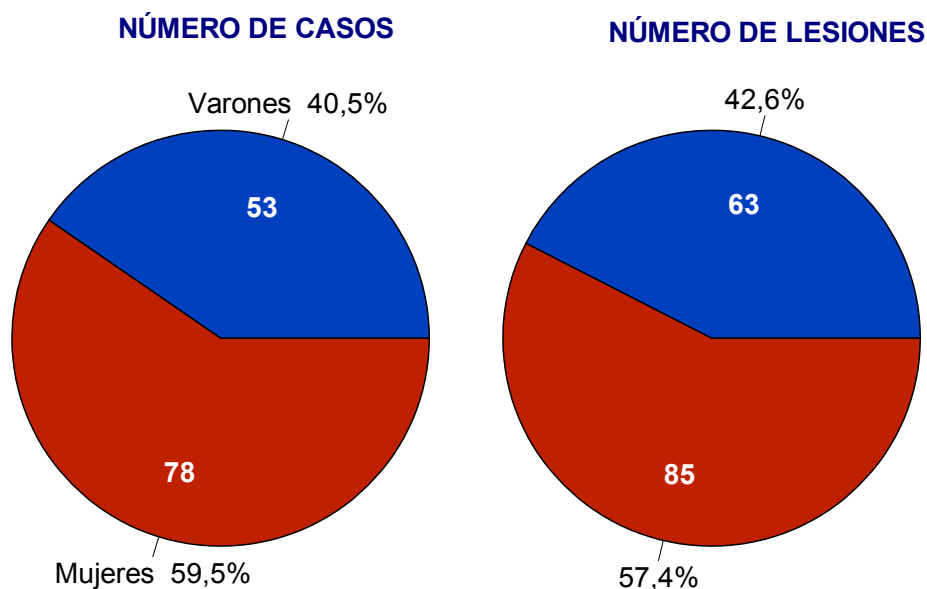


Gráfico 8

En cuanto al sexo, hay un predominio femenino, del 59,5% ( gráfico 8, tabla XII), inferior al de nuestra serie anterior <sup>9</sup> que alcanzaba el 70% de los casos . En la literatura, en general, la distribución por sexos está aproximadamente equilibrada.

Existe un leve predominio, poco significativo, en varones en cuanto a la presentación de lesiones múltiples.

Sin embargo, cuando analizamos correlativamente la edad y sexo de nuestra serie (tablas XIII, XIV, gráfico 9), existen diferencias llamativas: la edad media de las mujeres, 56,4 años, es muy superior a la de los varones, 39,55 años, predominan los varones afectados entre los 25-44años y el grupo de edad más numeroso de mujeres afectadas, corresponde a los 65-74 años , estando igualados entre los 45-54 años.

TABLA XII

DISTRIBUCION DE CASOS SEGUN SEXO. Y EDAD

Grupo de Edad	Sexo		Total	Sexo		PORCENTAJE	
	Varon	Mujer		Varon	Mujer	SIMPLE	ACUMULADO
-4	7	6	13	13,2%	7,7%	9,9%	9,9%
-9	5	7	12	9,4%	9,0%	9,2%	19,1%
-9	1	0	1	1,9%	0,0%	0,8%	19,8%
-9	6	1	7	11,3%	1,3%	5,3%	25,2%
-9	8	2	10	15,1%	2,6%	7,6%	32,8%
-9	13	12	25	24,5%	15,4%	19,1%	51,9%
-9	5	10	15	9,4%	12,8%	11,5%	63,4%
-9	4	21	25	7,5%	26,9%	19,1%	82,4%
-9	3	16	19	5,7%	20,5%	14,5%	96,9%
85+	1	3	4	1,9%	3,8%	3,1%	100,0%
Total	53	78	131	100,0%	100,0%	100,0%	

TABLA XIII  
EDAD VARONES

MEDIA		39,55
ERROR ESTANDAR		3,25
MEDIANA		44
DESVIACION ESTANDAR		23,65
RANGO		86
MINIMO		1
MAXIMO		87
PERCENTILES	25	23,5
	50	44
	75	54,5

TABLA XIV  
EDAD MUJERES

MEDIA		56,4
ERROR ESTANDAR		2,9
MEDIANA		65,5
DESVIACION ESTANDAR		25,64
RANGO		91
MINIMO		1
MAXIMO		92
PERCENTILES	25	47,75
	50	65,5
	75	74,25

Sexo	N	DESVIACION ERROR		
		EDAD MEDIA	ESTANDAR	ESTANDAR
Mujer	78	56,4	25,64	2,9
Varon	53	39,55	23,65	3,25

HOMOGENEIDAD DE VARIANZAS (TEST DE LEVENE)

F Sig.  
0,156 0,694 No Existe diferencia significativa (Las varianzas son iguales)

T de Student

t	G.L.	Sig. (bilateral)	Diferencia	Error Estandar	I. Confianza de la Diferencia	
			Media	de la Diferencia	L. Inferior	L. Superior
3,808	129	0,000	16,85	4,43	8,09	25,61



### DISTRIBUCION DE CASOS SEGUN SEXO y EDAD

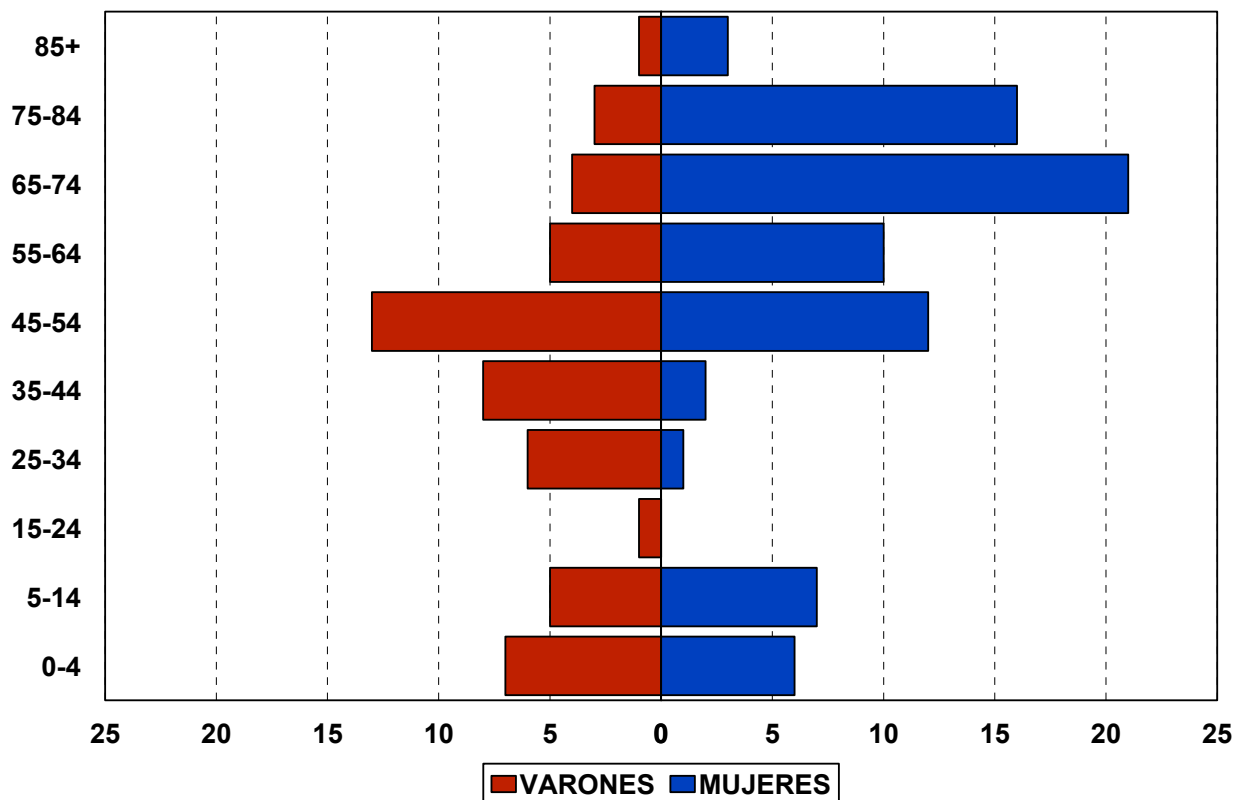


Gráfico 9

No está claro el por qué de esta distribución, aunque pensamos que se deba a los mismos factores a los que aludíamos al referirnos a la edad. Es probablemente significativo el hábito del paseo y la actividad vespertina al aire libre en mujeres por encima de los 50 años, mientras que en varones actividades equivalentes se da en grupos 15-20 años más jóvenes. Sería necesario un análisis sociológico y clínico mejor definido para aclararlo.

#### Localización de las lesiones

De las 148 lesiones estudiadas en esta serie, 144 son cutáneas y 4 mucosas (gráfico 10), de éstas, tres en laringe, en pacientes inmunocompetentes y una en lengua en un paciente con una coinfección *Leishmania*-VIH. En este último caso tenemos suficientes razones para

pensar que se trata de picadura en lengua. Estos cuatro casos mucosos corresponden a lo que hemos propuesto denominar *leishmaniasis cutánea de inoculación mucosa* o *botón de Oriente de inoculación mucosa*, ya comentado en la primera parte de este trabajo. Muy probablemente, en estos casos, la picadura tiene lugar por la noche, en sujetos dormidos que respiran con la boca abierta y, seguramente, roncan.

Como puede verse en el gráfico 11, hay un predominio de lesiones en cabeza y cuello, con un 63,9%, inferior al de nuestra serie anterior, con un 77%, así como a las series de Madrid <sup>7</sup>, con un 73% y Granada <sup>89</sup> en la que dichas localizaciones alcanzaban el 85,4%. Pormenorizando esta distribución (tabla XV y figs. 92 y 93), la localización con mayor número de lesiones corresponde a las mejillas, con 42 lesiones, un 28,3% del total, la mitad de la proporción de nuestro estudio anterior, próximo al estudio citado de Madrid y muy por debajo de la serie de Granada. Por el contrario, la localización en miembros superiores, 31 lesiones, 21,5%, duplica la proporción de nuestra serie anterior, triplica la de la serie de Madrid y cuadruplica a la de Granada. No encontramos ninguna explicación satisfactoria para estas diferencias.

## DISTRIBUCIÓN DE LESIONES SEGÚN LOCALIZACIÓN (Mucosas y Cutáneas)

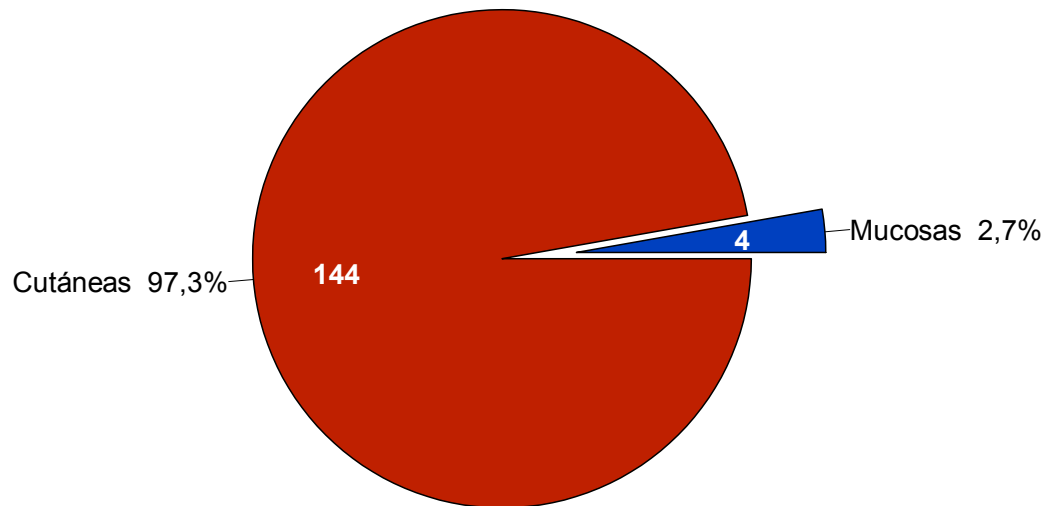


Gráfico 10

## DISTRIBUCIÓN DE LESIONES CUTÁNEAS SEGÚN LOCALIZACIÓN

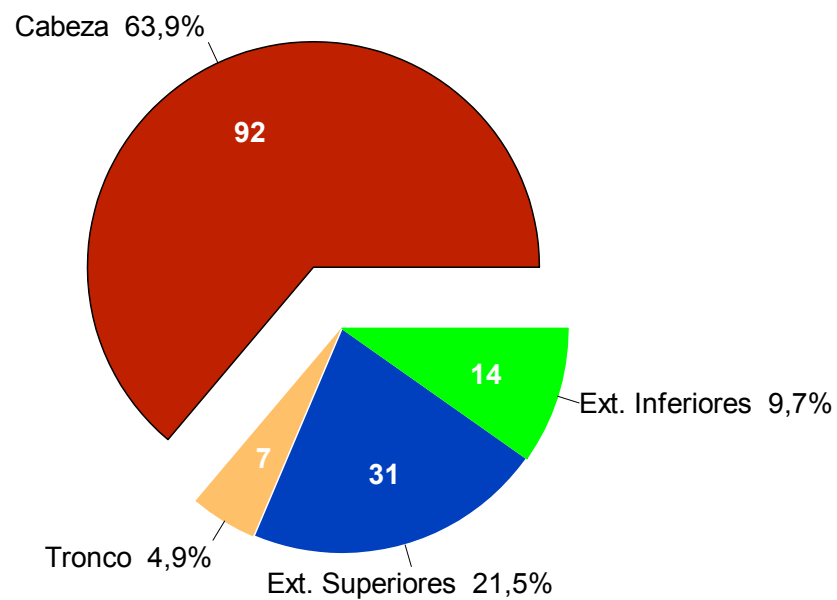


Gráfico 11

TABLA XV

<b>LOCALIZACIÓN</b>	
Laringe	<b>3</b>
Lengua	<b>1</b>
<b>MUCOSAS</b>	<b>4</b>
Frente y temporal	<b>17</b>
Cejas	<b>4</b>
Mejillas	<b>42</b>
Preauricular	<b>9</b>
Nariz	<b>5</b>
Párpados y cantos oculares	<b>6</b>
Mandíbula	<b>5</b>
Retroauricular	<b>2</b>
Cuello	<b>2</b>
<b>CABEZA Y CUELLO</b>	<b>92</b>
Espalda	<b>6</b>
Costado	<b>1</b>
<b>TRONCO</b>	<b>7</b>
Brazo	<b>18</b>
Antebrazo	<b>9</b>
Mano	<b>4</b>
<b>Extremidad superior</b>	<b>31</b>
Muslo, rodilla	<b>3</b>
Pierna	<b>11</b>
<b>Extremidad inferior</b>	<b>14</b>
<b>EXTREMIDADES</b>	<b>45</b>
<b>CUTÁNEAS</b>	<b>144</b>
<b>TOTAL LESIONES</b>	<b>148</b>

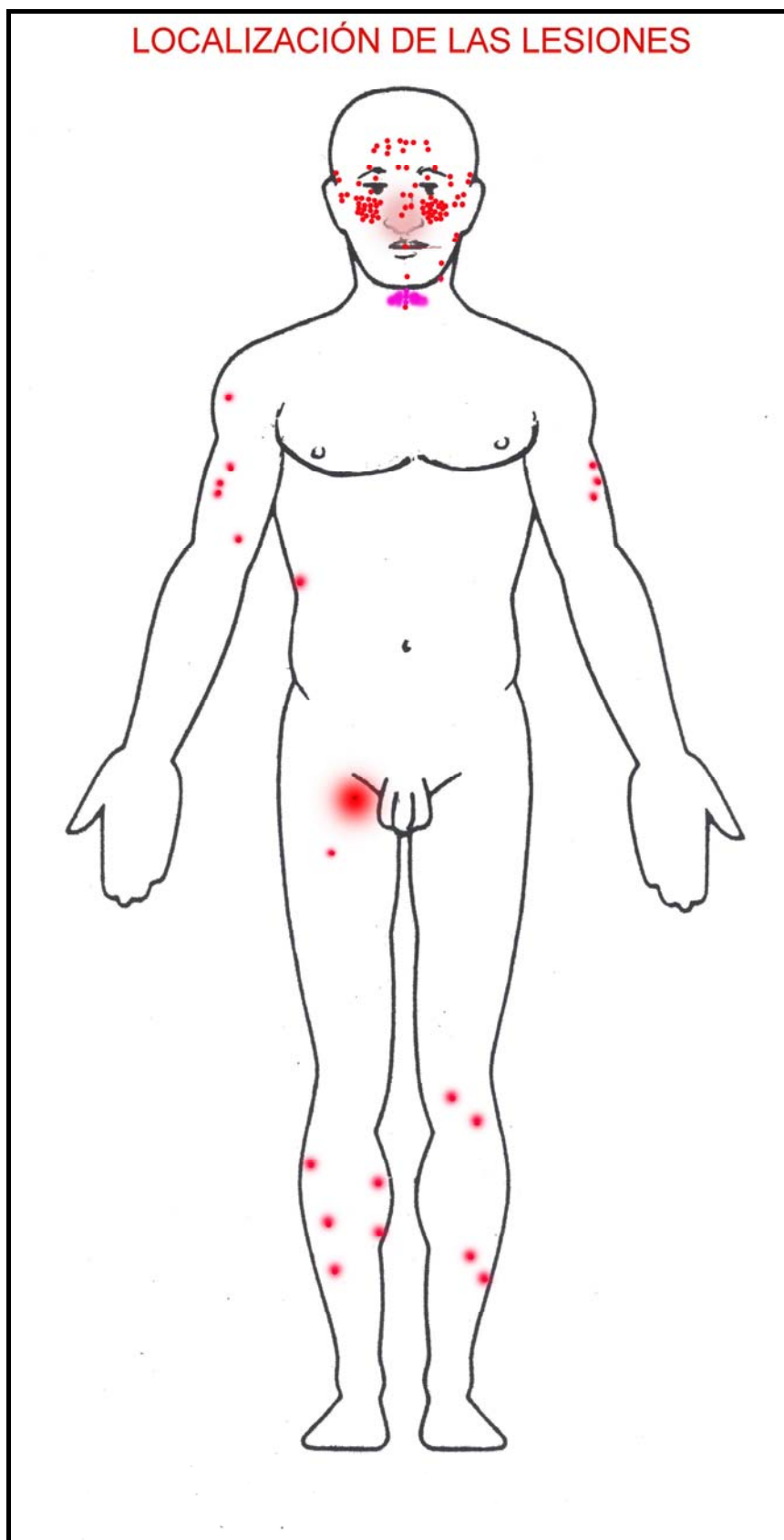


Fig. 92 Plano anterior. Señaladas especialmente las lesiones facial e inguinal de las figs. 43 y 61, así como las de lengua de las figs. 66 y 67, y laringe.

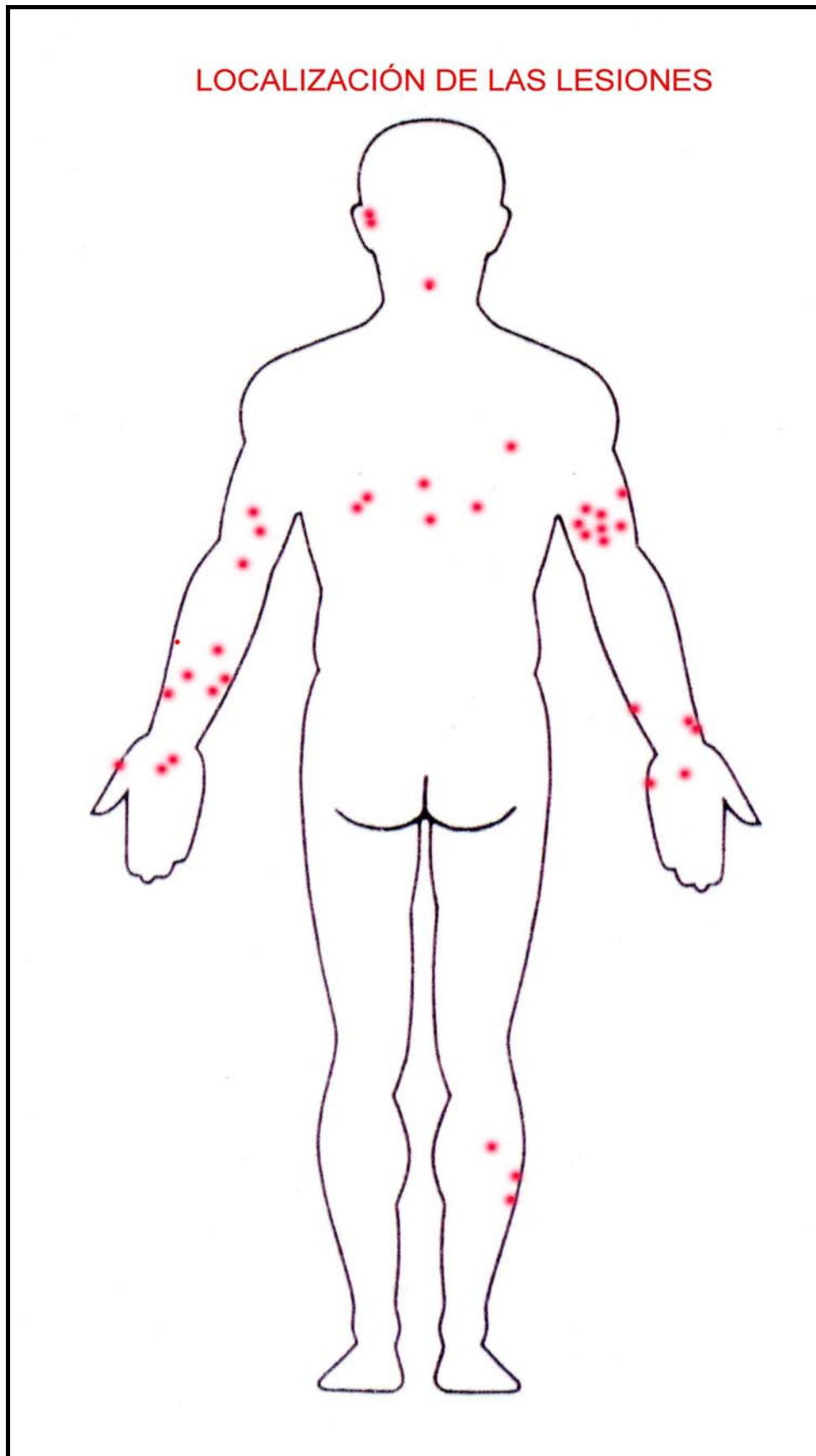


Fig. 93 .Plano posterior

## LOCALIZACIONES SEGÚN GRUPOS DE EDAD

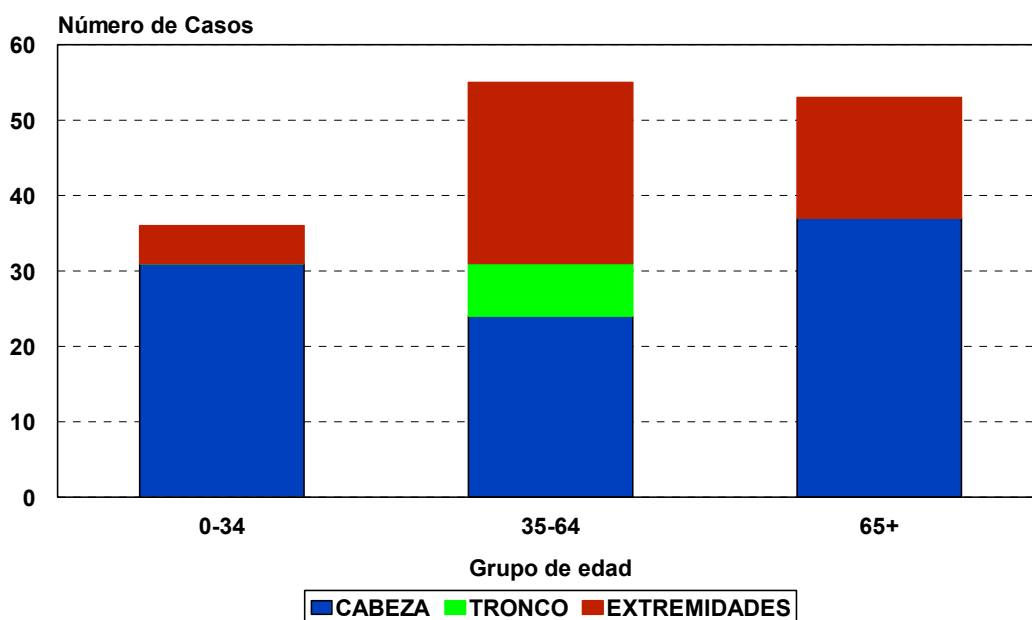


Gráfico 12

Si correlacionamos la edad con la localización, sólo se aprecia alguna diferencia agrupando edades como indica el gráfico 12. No pensamos que tenga una gran significación las diferencias encontradas. La aparición de lesiones en el tronco en grupo de 35-64 años solamente, así como la equivalencia del número de lesiones en cabeza y extremidades en el mismo grupo, parece ser más bien casual, o, al menos no encontramos ninguna correlación, ni explicación satisfactoria a estos hallazgos.

La correlación localización-sexo, presenta grandes diferencias globales ( tabla XVI y gráfico 13), especialmente en la afectación de cara en mujeres, muy superior a la de los varones, para lo que no encontramos explicación. Si prescindimos de las localizaciones faciales, existen algunas diferencias en las extremidades, que no pensamos tengan mayor significación.

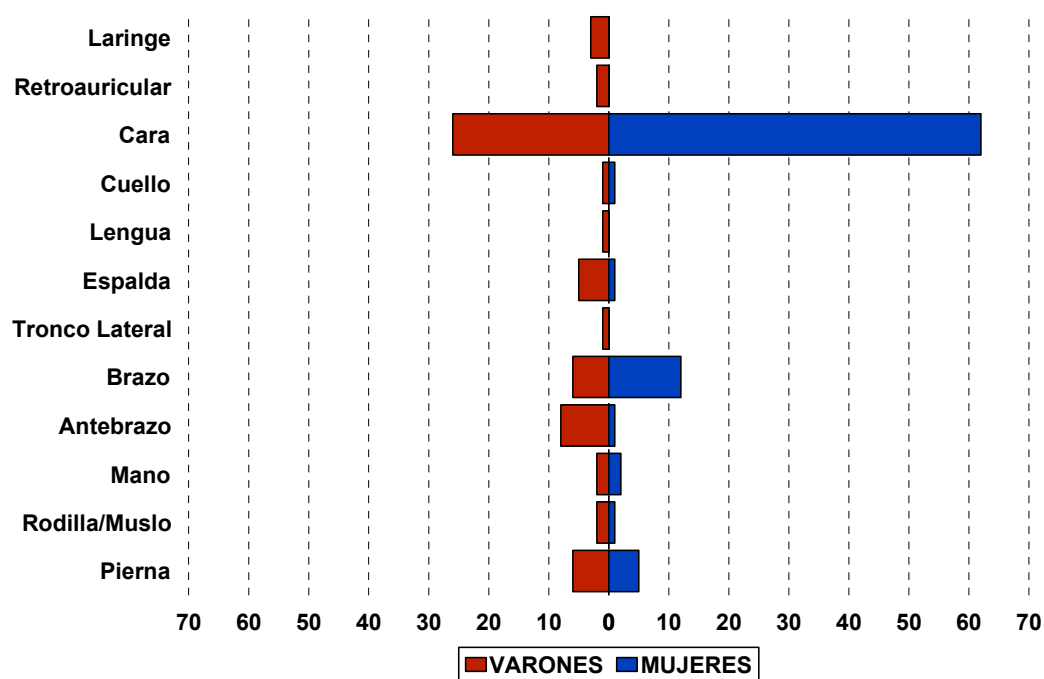
TABLA XVI

DISTRIBUCION DE LESIONES SEGÚN  
LOCALIZACION Y SEXO

Localización	Numero		Total	Porcentaje		Total
	Varón	Mujer		Varón	Mujer	
Laringe	3	0	3	4,8%	0,0%	2,0%
Retroauricular	2	0	2	3,2%	0,0%	1,4%
Cara	26	62	88	41,3%	72,9%	59,5%
Cuello	1	1	2	1,6%	1,2%	1,4%
Lengua	1	0	1	1,6%	0,0%	0,7%
Espalda	5	1	6	7,9%	1,2%	4,1%
Tronco Lateral	1	0	1	1,6%	0,0%	0,7%
Brazo	6	12	18	9,5%	14,1%	12,2%
Antebrazo	8	1	9	12,7%	1,2%	6,1%
Mano	2	2	4	3,2%	2,4%	2,7%
Rodilla/Muslo	2	1	3	3,2%	1,2%	2,0%
Pierna	6	5	11	9,5%	5,9%	7,4%
Lesiones	63	85	148	100,0%	100,0%	100,0%
Sujetos	53	78	131	40,5%	59,5%	100,0%

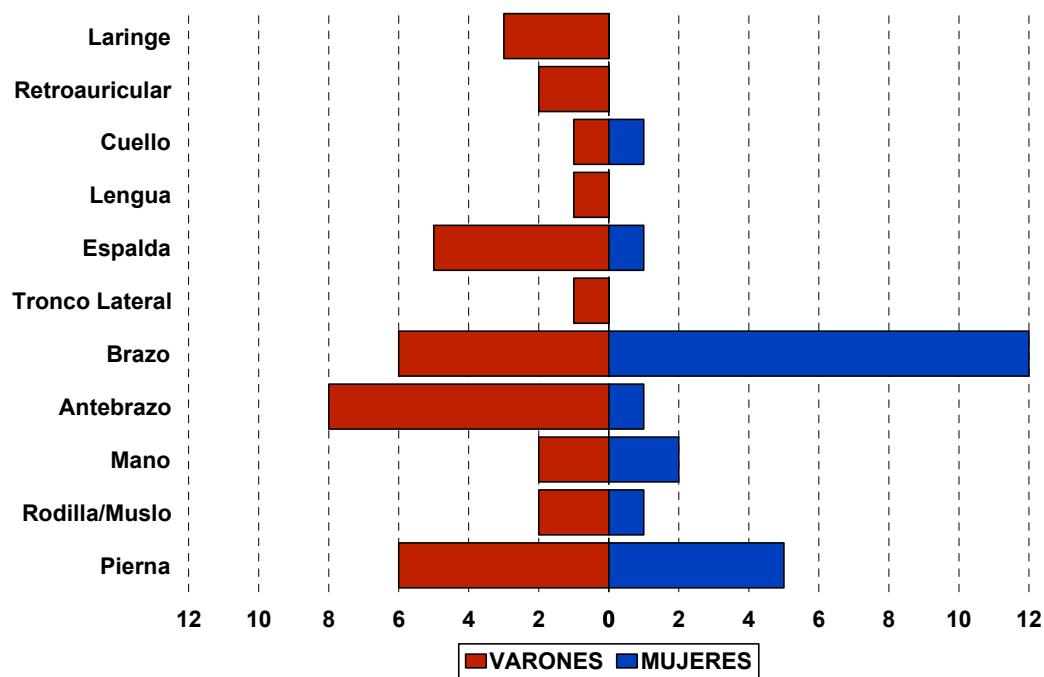


### DISTRIBUCION DE CASOS SEGUN LOCALIZACION y SEXO



### DISTRIBUCION DE CASOS SEGUN LOCALIZACION y SEXO

(Excluyendo Cara)



Gráficos 13 y 14

## Evolución de las lesiones: consulta y picadura

En las tablas XVII y XVIII, y el gráfico 15, podemos apreciar el retraso de los pacientes en acudir a la consulta. Sólo 47 pacientes, una tercera parte, acudió antes de los seis meses, 52 pacientes, casi un 40%, lo hicieron entre 6 meses y un año, y los 32 restantes pacientes, prácticamente la cuarta parte, tardaron más de un año en consultar.

TABLA XVII  
DISTRIBUCION DE CASOS SEGUN TIEMPO  
DE EVOLUCION EN MESES

MESES DE EVOLUCION	NUMERO	PORCENTAJE	
		SIMPLE	ACUMULADO
60	1	0,8	0,8
48	1	0,8	1,5
36	1	0,8	2,3
24	4	3,1	5,3
18	4	3,1	8,4
17	1	0,8	9,2
12	21	16,0	25,2
11	2	1,5	26,7
10	4	3,1	29,8
9	3	2,3	32,1
8	11	8,4	40,5
7	9	6,9	47,3
6	23	17,6	64,9
5	11	8,4	73,3
4	5	3,8	77,1
3	13	9,9	87,0
2	13	9,9	96,9
1	4	3,1	100,0
TOTAL	131	100,0	

La media fue de 8,42 meses, próxima a los 8,73 meses encontrada por Alcalde y cols., y más alta que la referida por Daudén y cols.

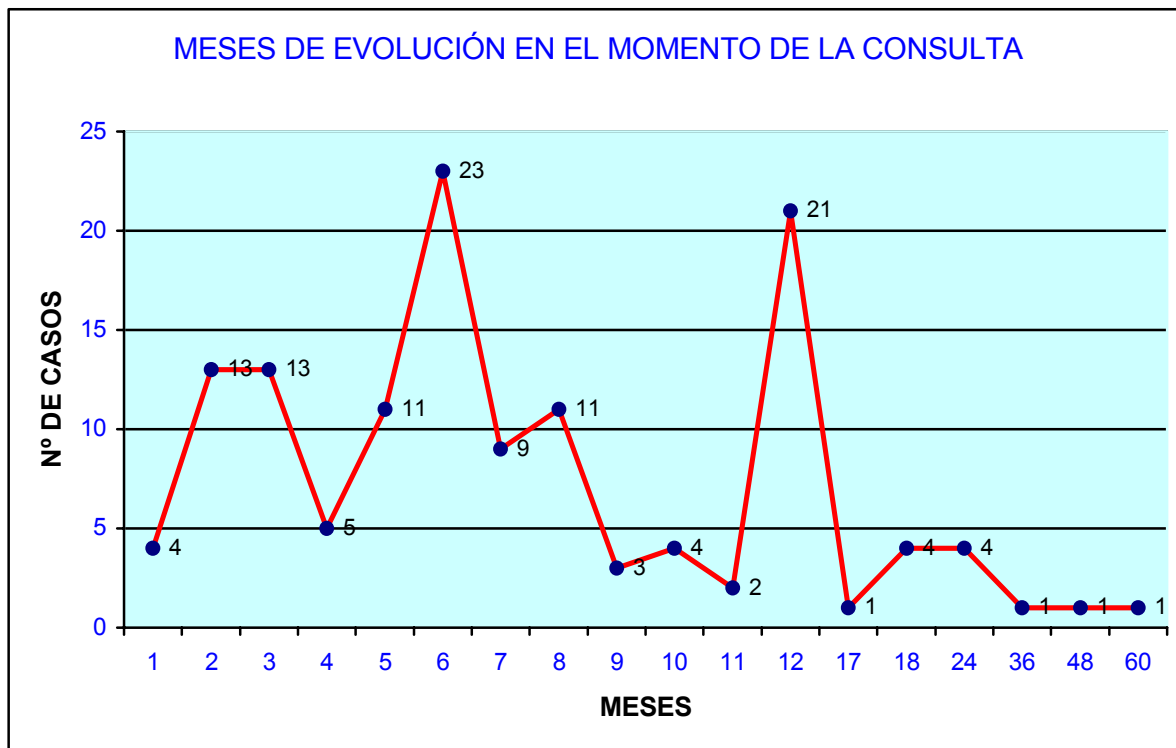


Gráfico 15

TABLA XVIII

**DISTRIBUCION DE CASOS SEGUN TIEMPO DE EVOLUCION EN MESES**

MEDIA		8,42
MEDIANA		6
RANGO		59
MINIMO		1
MAXIMO		60
PERCENTILES	25	4
	50	6
	75	12

Este retraso en la consulta indica que los pacientes no perciben como importante su patología, o, en algunos casos, que no ha existido una correcta valoración del problema en el nivel de Asistencia Primaria.

## DISTRIBUCION DE CASOS SEGUN AÑO DE CONSULTA Y AÑO DE PICADURA

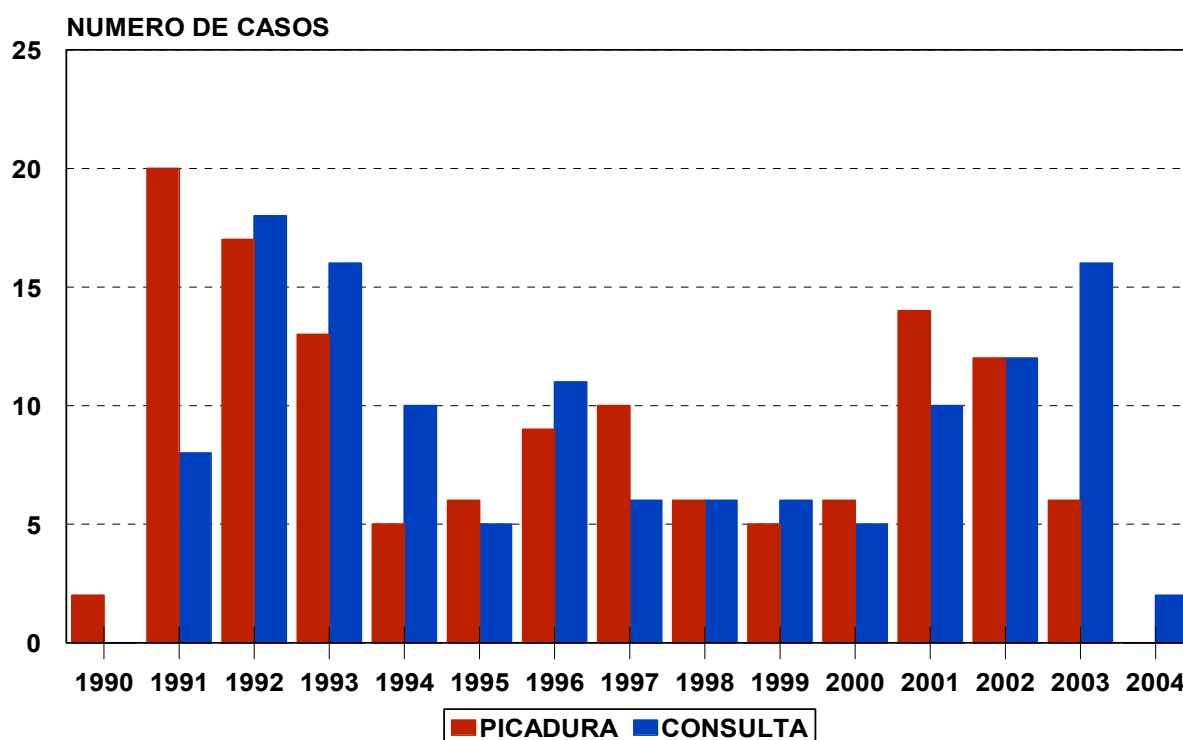


Gráfico 16

Puede verse en el gráfico 16 que la endemia se ha mantenido entre 1991 y 2003, con una tendencia inicial al descenso, una estabilización en cifras más bajas de incidencia entre 1994 y 2000 y un aparente repunte posterior, que deberemos valorar en los próximos años.

Como hemos comentado anteriormente, a la vista del retraso en la consulta, muy significativo en la mayoría de los casos, hemos intentado hacer un cálculo aproximado de año y mes de la picadura, sumando el tiempo de

evolución referido por el paciente a un mes teóricamente promedio de la incubación y restando este dato a la fecha de consulta, para evaluar la incidencia y evolución de la endemia, a lo largo de los años, así como la posible estacionalidad de la misma. Por ello, podemos ver en el gráfico 16 que existen dos casos de picadura en 1990, vistos en consulta en 1991.

Si bien este cálculo contiene sesgos evidentes, en particular cuando se trata de determinar el mes de picadura, al considerar toda la serie y representarla comparativamente (gráficos 17-19, tabla XIX), se aprecia que existe coherencia entre la consulta y el posible momento de la picadura, en el sentido de que en ninguno de los dos registros se aprecia una diferencia estacional clara, y sólo en octubre, diciembre y enero, hay un ligero descenso conjunto de ambas variables. Esta falta de estacionalidad sugiere actividad permanente de los flebotomos más parecida a la encontrada por Daudén y cols.<sup>7</sup>, que a la clara estacionalidad reflejada en Granada por Alcalde y cols.<sup>216</sup>. La explicación del mantenimiento de flebotomos adultos activos, que pican durante los meses fríos, se basa por una parte en el carácter preferentemente endófilo de *P. perniciosus*, que se refugiaría en las casas, permaneciendo en ellas con una temperatura adecuada y picarían a lo largo de su vida, de unas cuatro semanas. Por otra parte, el fenómeno de supervivencia al frío invernal (diapausa) en el cuarto estado larvario, puede modificarse al encontrar zonas con condiciones de humedad adecuadas y calefacción, suficientes para completar su metamorfosis y llegar a la fase adulta. Desde la revisión de Gil-Collado y cols. de 1989, no existen datos nuevos sobre las poblaciones de flebotomos en la provincia de Toledo, por lo que serían precisos estudios para valorar la situación actual de estos dípteros en nuestra área sanitaria y en la provincia en general, para acotar su distribución, valorar su grado de parasitación por *Leishmania* y determinar si existe alguna variación en las especies descritas en la provincia.

## DISTRIBUCION DE CASOS SEGUN MES DE CONSULTA

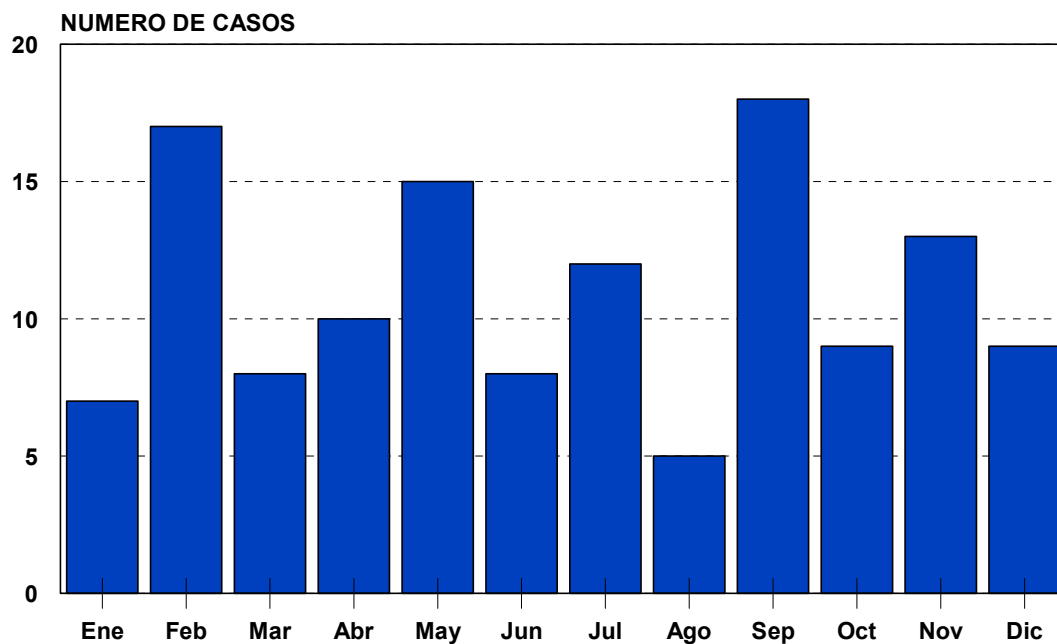


Gráfico 17

## DISTRIBUCION DE CASOS SEGUN MES PROBABLE DE PICADURA

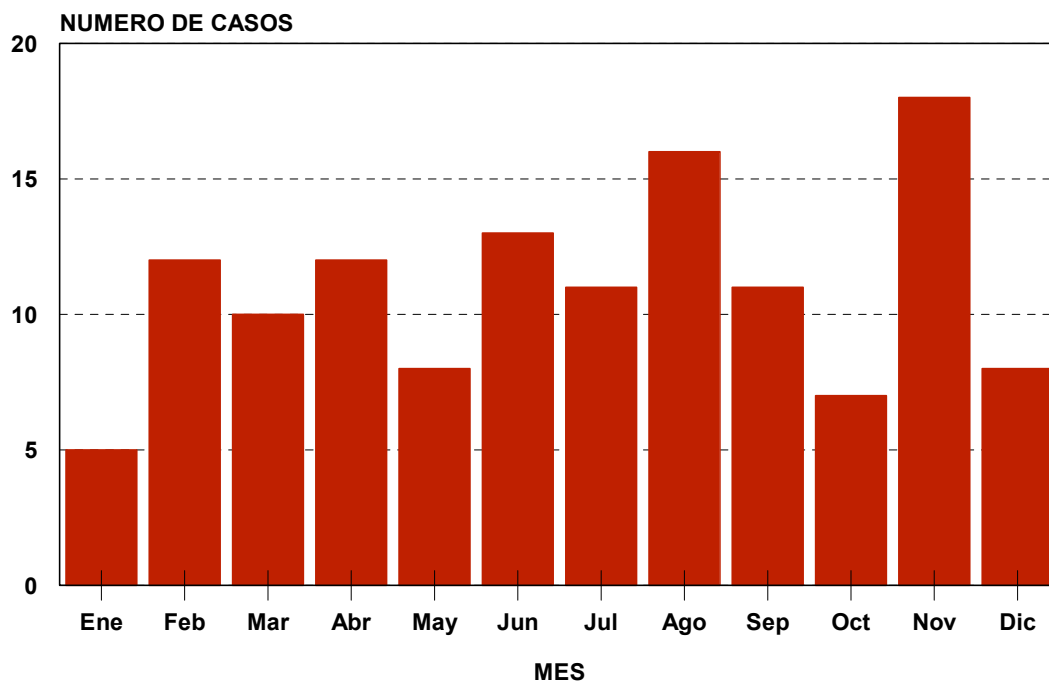


Gráfico 18

TABLA XIX

DISTRIBUCION DE CASOS SEGUN MES DE PICADURA Y  
DE CONSULTA

MES	CASOS	
	PICADURA	CONSULTA
Ene	5	7
Feb	12	17
Mar	10	8
Abr	12	10
May	8	15
Jun	13	8
Jul	11	12
Ago	16	5
Sep	11	18
Oct	7	9
Nov	18	13
Dic	8	9
Total	131	131

## DISTRIBUCION DE CASOS SEGUN MES DE PICADURA Y CONSULTA

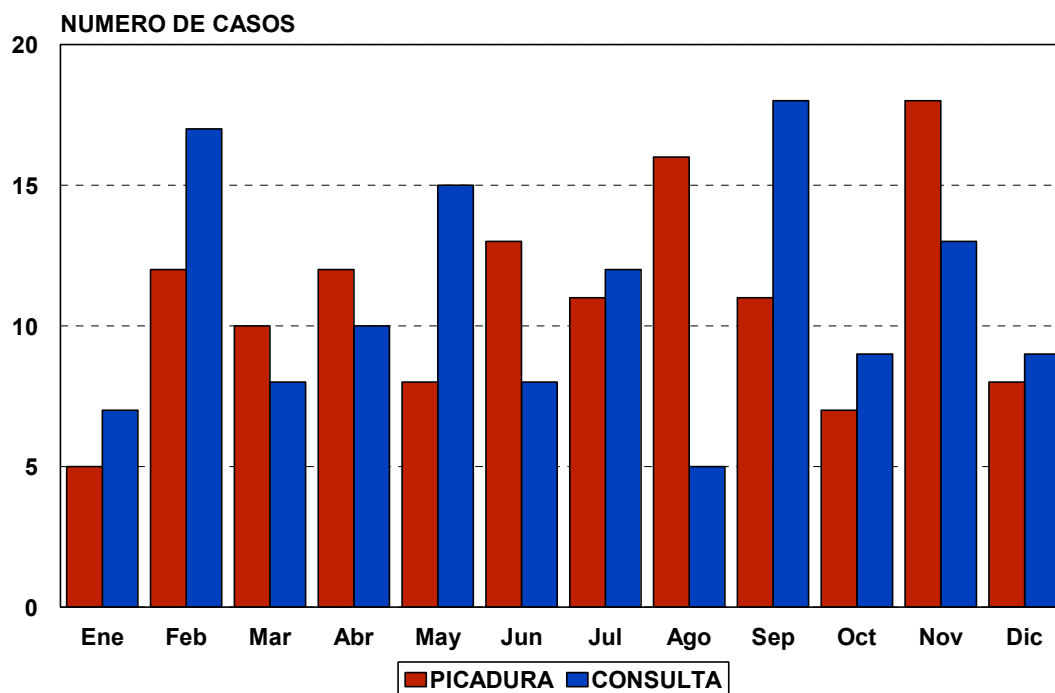


Gráfico 19

### Características clínicas de las lesiones

La variedad de presentaciones clínicas en nuestra serie es muy amplia y el polimorfismo de las lesiones está representado en las ilustraciones de la parte I. Excepto las figs. 17,18 y 62- 65 , que corresponden a pacientes nuestros previos a esta serie, todas las fotografías son de lesiones de la presente serie, por lo que no se estima reiterar su comentario.

Subjetivamente son lesiones habitualmente asintomáticas. En cuanto al tamaño, las lesiones oscilaban entre 0,3 y 10 cm, con una media de 1,5 cm., en 143 lesiones cutáneas (gráfico 20). En 1 lesión cutánea no estaba recogido el dato, así como en las mucosas. No hemos apreciado, en términos globales, ninguna correlación clara entre la forma clínica, ulceración o tamaño, con edad, sexo, tiempo de evolución, ni ninguna otra de las variables estudiadas. Encontramos en la serie lesiones de 3 o 4 mm., no ulceradas y evoluciones



de uno a dos años, y otras de 3-4 cm. con una evolución de 2-3 meses, de sexo y edades diferentes. Hay que exceptuar las alteraciones inducidas por la aplicación prolongada de corticoides tópicos en los casos representados en las figs. 43 y 61, que, evidentemente, contribuyeron a su aspecto y prolongada evolución, así como la leishmaniasis recidivante de la fig.68, la cual presenta una clínica que se corresponde con una evolución prolongada. Ello concuerda con lo encontrado por Alcalde y cols. en Granada <sup>89</sup>, y confirma la diferente respuesta individual a la infección, dependiente de la situación inmunitaria y posiblemente de los zimodemos implicados en la infección, extremo éste, que no hemos podido estudiar.

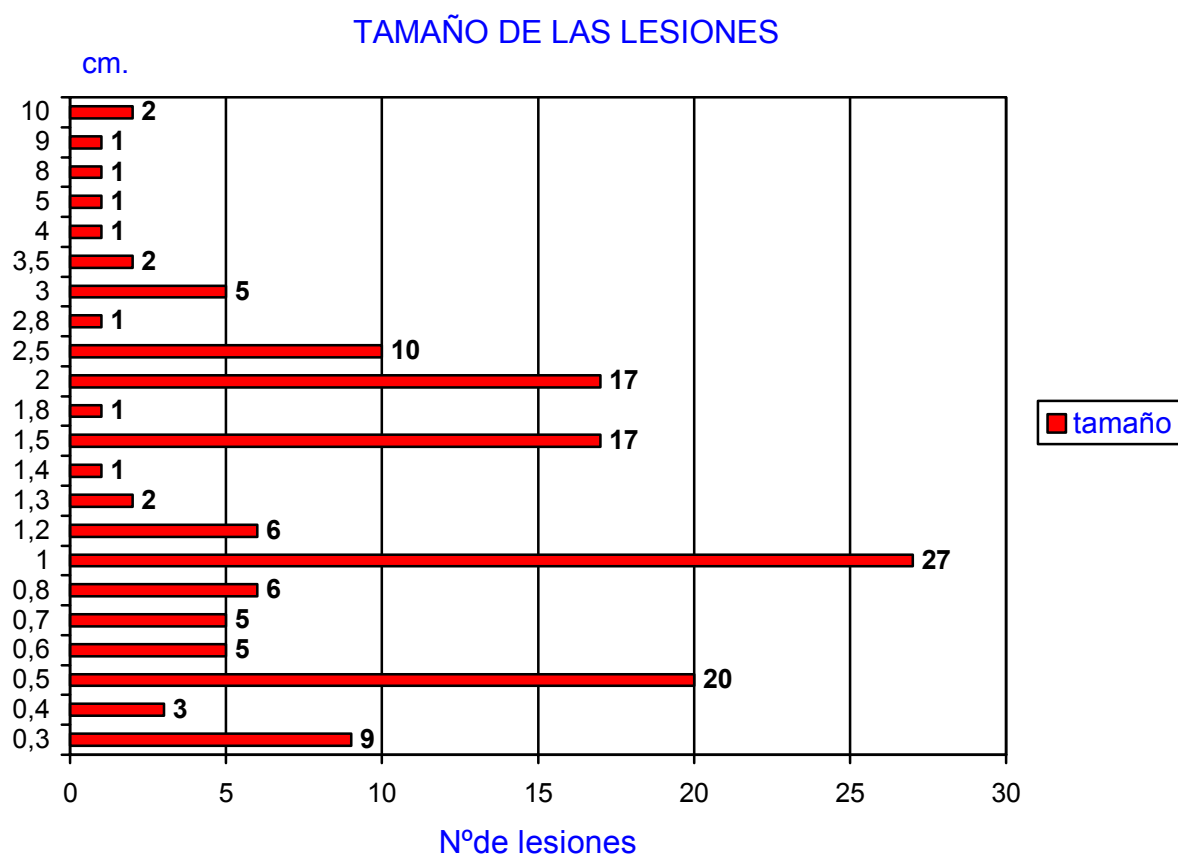


Gráfico 20

### Histopatología: formación de granulomas epitelioides.

Las alteraciones histopatológicas encontradas en las lesiones de nuestros pacientes abarcan el espectro de lo descrito y han sido representadas en la Parte I (figs. 69-88). El aspecto más interesante de la evolución histológica es la formación o no de granulomas epitelioides conforme progresa la infección como parte de la respuesta inmune.

De los 124 pacientes biopsiados, se encontró en 99 formación de granulomas epitelioides, lo que supone prácticamente un 80% (gráfico 21).

### FORMACIÓN DE GRANULOMAS EPITELIOIDES

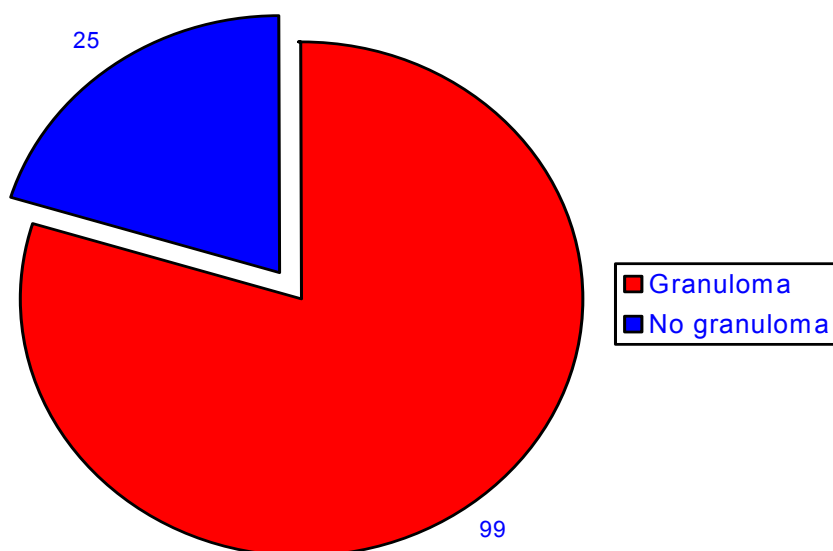


Gráfico 21

No existe una diferencia significativa en la formación de granulomas cuando se comparan ambos sexos (gráfico 22), aunque existe un ligero predominio en varones, en cuyo grupo se encuentran los cuatro casos VIH+, como veremos después, y uno de ellos, sí presentaba granulomas.

## DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN GRANULOMA y SEXO

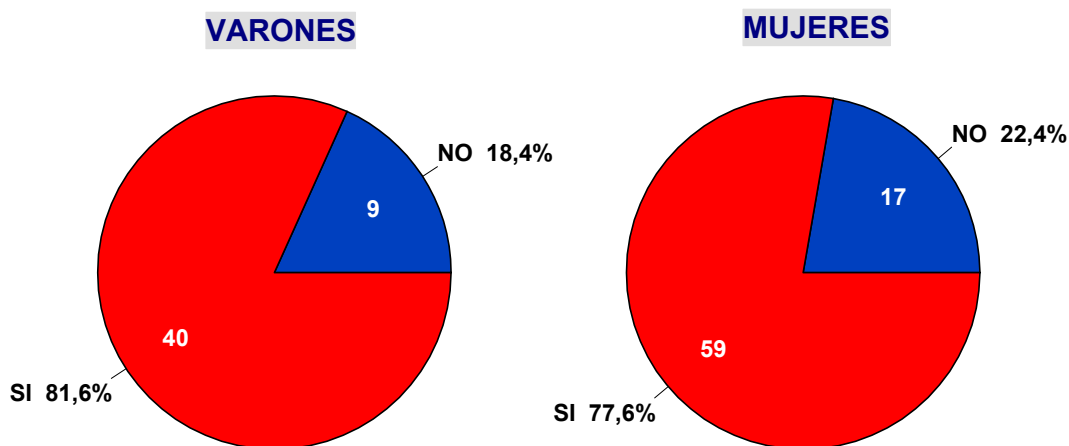


Gráfico 22

El tiempo de evolución, en pacientes inmunocompetentes es el factor que mejor se correlaciona con la formación de granulomas, tal como es previsible desde el punto de vista fisiopatológico<sup>88</sup>. A la vista de los resultados es muy probable que en los seis primeros meses de evolución la mayoría de los pacientes hayan formado granulomas. En nuestra serie, puede apreciarse la proporción de formación de granulomas en los pacientes vistos en los 6 primeros meses de evolución (gráfico 23), prácticamente la mitad de todos los que los han presentado, que se aproxima al 90% si consideramos todos los vistos en el primer año de evolución. Los pacientes tratados prolongadamente con corticoides tópicos (figs. 43 y 61) también formaron granulomas. El grupo sin granulomas, está así mismo concentrado mayoritariamente en los 6 primeros meses, lo que plantea una verosímil evolución granulomatosa posterior.

## FORMACIÓN DE GRANULOMAS Y TIEMPO DE EVOLUCIÓN

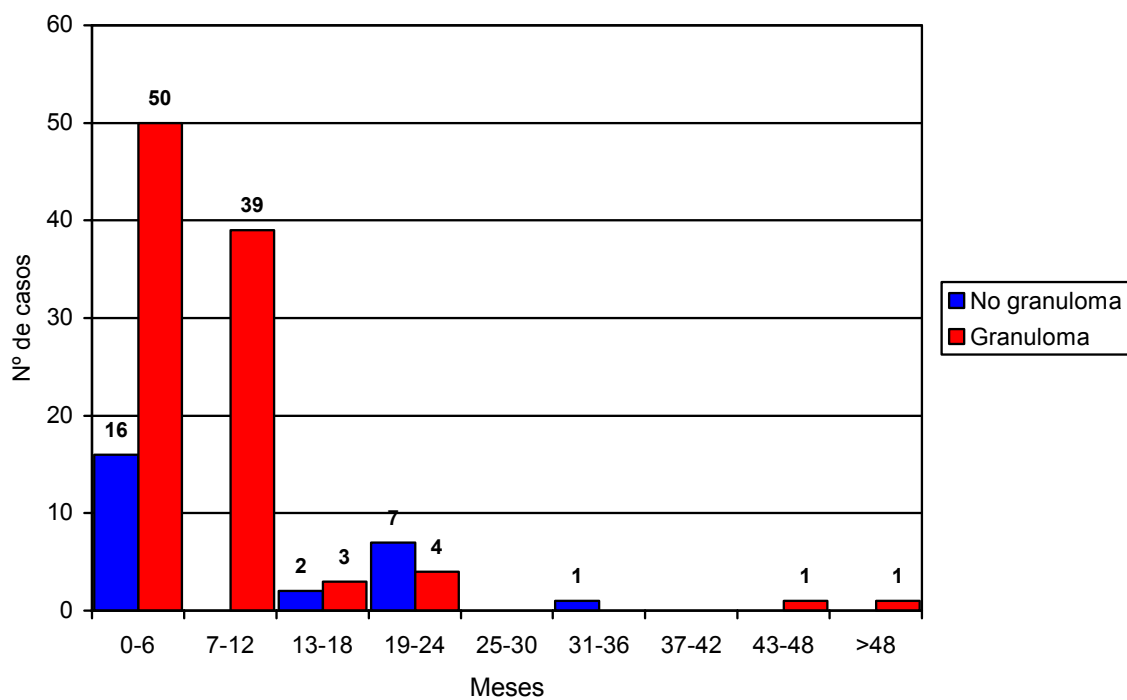


Gráfico 23

## FORMACIÓN DE GRANULOMAS Y EDAD

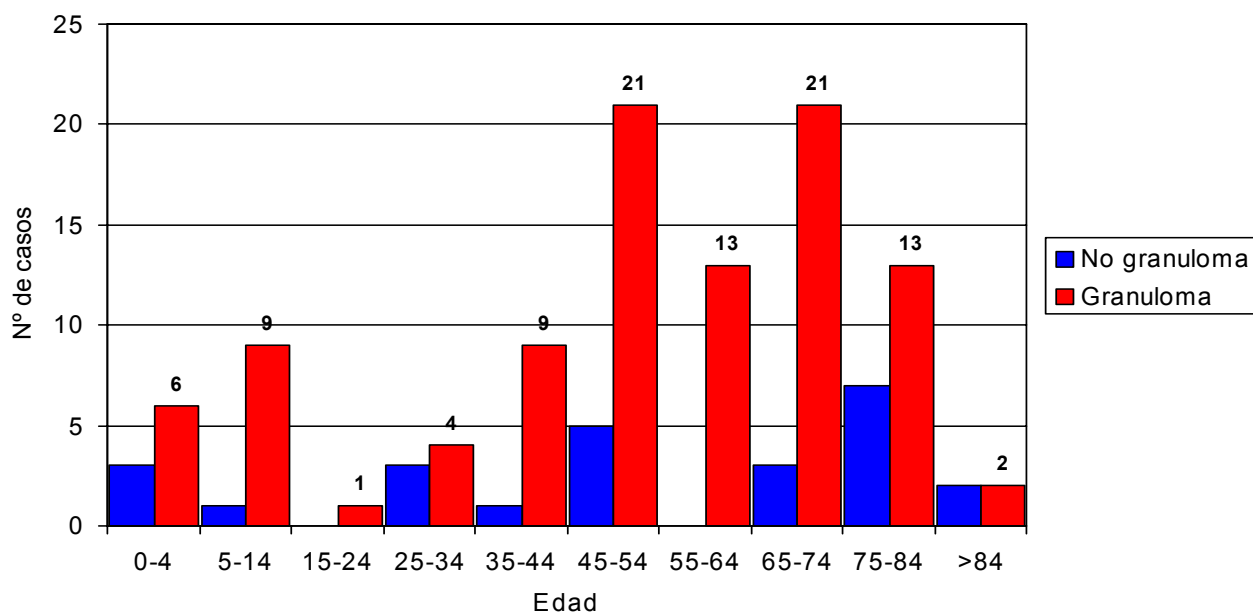


Gráfico 24

En cuanto a la edad (gráfico 24), existe una formación de granulomas, regular en todas las edades.

TABLA XX

RELACIÓN ENTRE EDAD Y MESES DE EVOLUCIÓN EN PACIENTES SIN GRANULOMAS EPITELIOIDES

MESES DE EVOLUCIÓN	AÑOS DE EDAD
1	36*, 81
2	11, 31*, 77
3	47, 51*, 54, 78, 82
5	69, 76, 90
6	7,29, 75
7	31
8	92
9	69
10	1, 71‡
11	50
12	77†
18	4, 4

\* Pacientes VIH+. ‡ Leucemia linfática crónica. † Leishmaniasis recidivante.

Los pacientes que no han formado granulomas , como puede verse en la tabla XX, tienen, en esta serie, una evolución máxima de 18 m. y , como ya hemos comentado, la mayoría se encuentran en los seis primeros meses de evolución. En este grupo se encuentran tres de los cuatro pacientes VIH+, la leishmaniasis recidivante y una paciente con leucemia linfática crónica asociada. Igualmente, puede apreciarse que no existe una edad preferente, y

no están claras las razones de la formación tardía, o no formación de granulomas en pacientes aparentemente inmunocompetentes. Para aclarar este extremo sería necesario plantear un estudio prospectivo, incluyendo inmunohistoquímica y un estudio inmunitario detallado en todos los pacientes de una serie con leishmaniasis cutánea..

### DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN VIH y SEXO

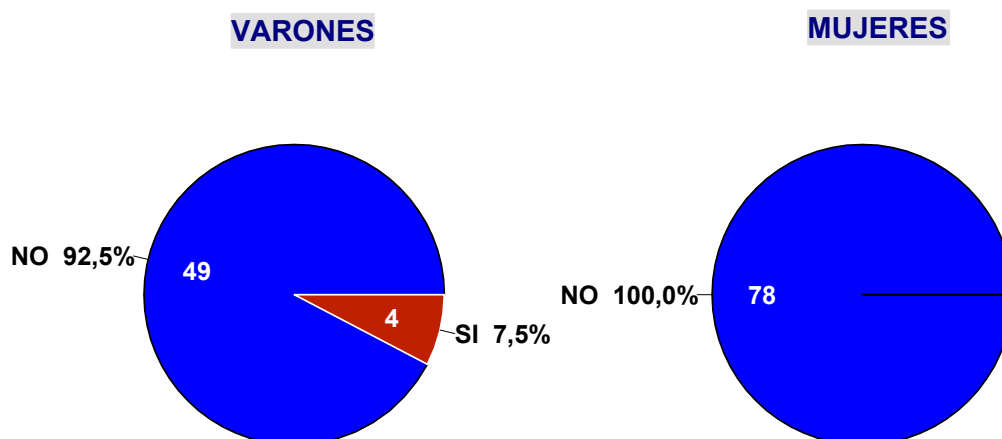


Gráfico 25

### Coinfección Leishmania- VIH y otras asociaciones

Hemos atendido a 4 pacientes varones con coinfección, dos de ellos con leishmaniasis visceral, uno con lesión de inoculación mucosa en lengua y una leucoplasia oral vellosa asociada y otro afectado de herpes simple recidivante y angiosarcoma de Kaposi.

La diferencia por sexos (gráfico 25), en los coinfectados, se entiende teniendo en cuenta que, en el mismo periodo de este estudio se vieron en el área 420 pacientes VIH+, de ellos 330 varones y 90 mujeres.

A parte de la leucemia linfática crónica referida al hablar de la formación de granulomas epitelioides, otro paciente inmunocompetente,

VIH -, presentaba antecedente de kala-azar. No hemos constatado ninguna otra asociación de interés.

## Tratamiento

Hemos tratado a la mayoría de nuestros pacientes (114, 81%) con antimonio de meglumina (Glucantime®), intralesional (gráfico 26), que, en nuestra opinión es el tratamiento electivo para las formas habituales de leishmaniasis cutánea, en nuestro medio<sup>9, 88</sup>. Las dosis parciales han sido variables en función del tamaño de la lesión, de 0,2 cc. a 1,5 cc., utilizando habitualmente jeringa de insulina y aguja de 25G5/8. La pauta de administración y la dosis total, también han dependido del tamaño de la lesión y la reapuesta individual, realizando infiltraciones generalmente semanales o quincenales, llegando a dosis totales máximas de 2-3cc.

### TRATAMIENTO

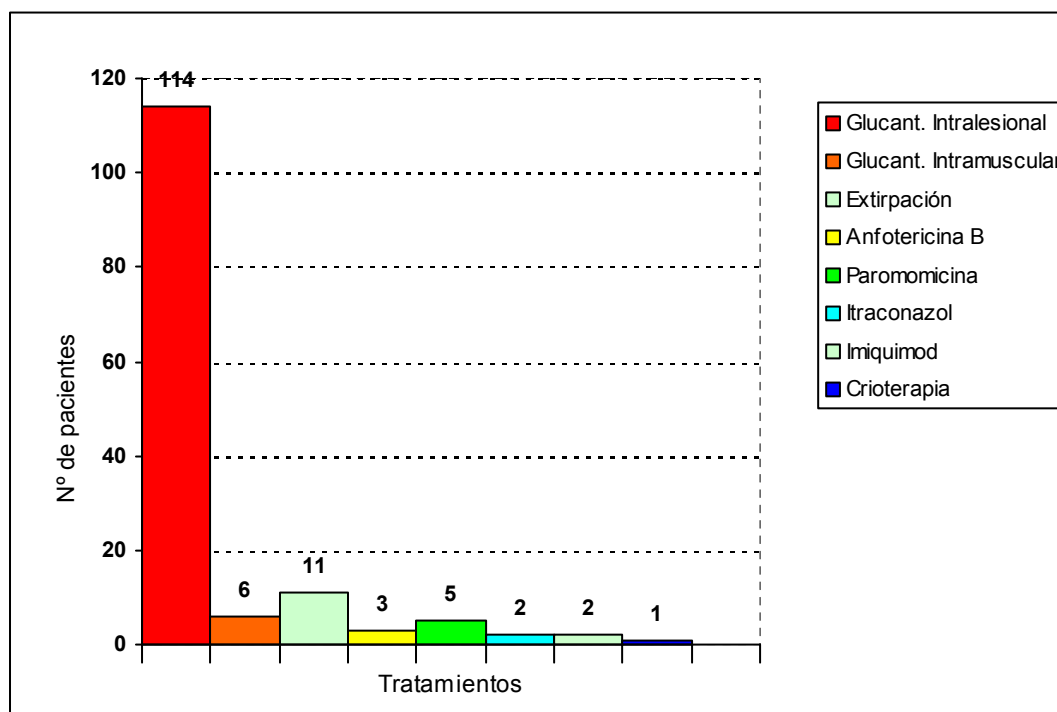


Gráfico 26

Los resultados con la infiltración son habitualmente excelentes curando sin cicatriz o con pequeñas cicatrices, raramente inestéticas.

Se ha utilizado el Glucantime ® por vía intramuscular en seis casos, en cuatro de ellos (tres inmunocompetentes y uno VIH+), como tratamiento único, con resolución de las lesiones . Uno de estos cuatro tenía afectación laríngea y los otros tres pacientes corresponden a las figuras 43, 61 y 66,67. En otro de los casos se utilizó la vía intramuscular, tras fracaso de la intralesional asociada a itraconazol y de la paromomicina , y en el último, tras utilizar el antimonial intralesional e intramuscular, fue preciso tratamiento con anfotericina B.

En 11 casos, se extirpó quirúrgicamente la lesión, bien como biopsia-extirpación por su pequeño tamaño, o por haberse planteado otro diagnóstico, como epiteloma.

Tres casos fueron tratados con anfotericina B, el comentado anteriormente, otro de los casos laríngeos y un paciente VIH+.

El imiquimod se ha utilizado en dos casos infantiles, aparentemente con respuesta, pero sin concluir por intolerancia a la irritación, y terminando el tratamiento con el antimonial intralesional.

Por último se ha asociado en un caso la crioterapia al glucantime intralesional, y en otro caso, además del comentado, se ha utilizado el itraconazol con paromomicina. En otros 3 casos de utilización de paromomicina, se ha completado el tratamiento con el antimonial intralesional.

### **Distribución geográfica**

Dado que la picadura suele ser asintomática, el único dato valorable para aproximarnos a la distribución geográfica de la endemia es el domicilio del paciente, que no siempre ha de coincidir con la zona geográfica de la



picadura, pero que globalmente sí nos da una visión de la ubicación de los focos de contagio de la enfermedad.

De los 131 pacientes, uno está domiciliado en Camuñas, municipio del Área Mancha-Centro, que indistintamente utiliza los servicios de nuestro hospital o del hospital de Alcázar de San Juan, y otros dos en la comarca de La Jara (La Nava de Ricomalillo y Alcaudete de la Jara), del Área de Talavera de la Reina, sin que pueda precisarse el lugar de la picadura. El resto pertenecen al Área Sanitaria de Toledo.

Las tablas XX y XXI pormenorizan el número de casos y porcentajes correspondientes a cada localidad, así como la distribución por sexos, y en el gráfico 26, puede apreciarse la distribución según el número de casos de cada municipio.

La distribución que habíamos encontrado en los dos estudios anteriores<sup>9, 36</sup>, se confirma con mayor número de casos y, en el mapa de la figura 94, se aprecia claramente que la inmensa mayoría de nuestros casos se concentran en el área nordeste de la provincia, en un triángulo cuya base es el río Tajo hacia el sur y sus otros dos lados están constituidos por el límite con la provincia de Madrid, al norte, y el río Alberche, que va a desembocar al Tajo, hacia el oeste. En el interior del triángulo, el Guadarrama, penetra desde Madrid, para ir así mismo a desembocar al Tajo. Desde el sur, y de este a oeste, el río Algodor y los arroyos Guajaraz y Torcón, llegan al Tajo, y configuran áreas en cuya vecindad también aparecen algunos casos.

Esta distribución, sugiere la continuidad con el foco endémico del sur de Madrid descrito por Daudén y cols.<sup>7</sup> y hace pensar en la importancia de los ecosistemas determinados por los cursos fluviales para el mantenimiento y expansión de los flebotomos, aunque probablemente existen factores sobreañadidos, como la urbanización ajardinada, que también ha proliferado por todo el área.

TABLA XX

## DISTRIBUCION DE CASOS SEGUN MUNICIPIO

MUNICIPIO	NUMERO	PORCENTAJE	
		SIMPLE	ACUMULADO
PUEBLA MONTALBAN	12	9,2	9,2
FUENSALIDA	11	8,4	17,6
ILLESCAS	11	8,4	26,0
TORRIJOS	10	7,6	33,6
TOLEDO	7	5,3	38,9
YUNCOS	6	4,6	43,5
CAMARENA	5	3,8	47,3
OLIAS DEL REY	4	3,1	50,4
CAMARENILLA	3	2,3	52,7
MOCEJON	3	2,3	55,0
NOVES	3	2,3	57,3
VALMOJADO	3	2,3	59,5
ESCALONILLA	3	2,3	61,8
CARRANQUE	2	1,5	63,4
VAL DE STO. DOMINGO	2	1,5	64,9
AJOFRIN	2	1,5	66,4
EL CARPIO DE TAJO	2	1,5	67,9
RECAS	2	1,5	69,5
VILLALUENGA SAGRA	2	1,5	71,0
UGENA	2	1,5	72,5
YUNCLILLOS	2	1,5	74,0
BURUJON	2	1,5	75,6
LA MATA	2	1,5	77,1
ALCABON	2	1,5	78,6
PANTOJA	2	1,5	80,2
VENTAS CON PEÑAGUILERA	1	0,8	80,9
SONSECA	1	0,8	81,7
EL ROMERAL	1	0,8	82,4
CASARRUBIOS MONTE	1	0,8	83,2
GERINDOTE	1	0,8	84,0
CASABUENAS	1	0,8	84,7

MUNICIPIO	NUMERO	PORCENTAJE	
		SIMPLE	ACUMULADO
YELES	1	0,8	85,5
YUNCLER	1	0,8	86,3
CONSUEGRA	1	0,8	87,0
CAMUÑAS	1	0,8	87,8
ALCAUDETE DE LA JARA	1	0,8	88,5
NUMANCIA SAGRA	1	0,8	89,3
VILLAMIEL	1	0,8	90,1
CARMENA	1	0,8	90,8
SESEÑA	1	0,8	91,6
TORRE ESTEBAN HAMBRAM	1	0,8	92,4
VILLASEQUILLA DE YEPES	1	0,8	93,1
ALMOROX	1	0,8	93,9
ALAMEDA SAGRA	1	0,8	94,7
DOSBARRIOS	1	0,8	95,4
AÑOVER DE TAJO	1	0,8	96,2
ALBARREAL DE TAJO	1	0,8	96,9
LA NAVA DE RICOMALILLO	1	0,8	97,7
PORTILLO DE TOLEDO	1	0,8	98,5
VENTAS RETAMOSA	1	0,8	99,2
VISO SAN JUAN	1	0,8	100,0
TOTAL	131	100,0	-

TABLA XXI

## DISTRIBUCION DE CASOS SEGUN MUNICIPIO y SEXO

MUNICIPIO	SEXO		TOTAL
	VARON	MUJER	
PUEBLA MONTALBAN	6	6	12
FUENSALIDA	4	7	11

MUNICIPIO	SEXO		TOTAL
	VARON	MUJER	
ILLESCAS	4	7	11
TORRIJOS	2	8	10
TOLEDO	5	2	7
YUNCOS	2	4	6
CAMARENA	1	4	5
OLIAS DEL REY	2	2	4
CAMARENILLA	1	2	3
ESCALONILLA	2	1	3
MOCEJON	1	2	3
NOVES	1	2	3
VALMOJADO	1	2	3
AJOFRIN	1	1	2
ALCABON	0	2	2
BURUJON	1	1	2
CARRANQUE	2	0	2
EL CARPIO DE TAJO	1	1	2
LA MATA	0	2	2
PANTOJA	0	2	2
RECAS	1	1	2
UGENA	0	2	2
VAL DE STO. DOMINGO	0	2	2
VILLALUENGA SAGRA	0	2	2
YUNCLILLOS	1	1	2
ALAMEDA SAGRA	1	0	1
ALBARREAL DE TAJO	1	0	1
ALCAUDETE DE LA JARA	1	0	1
ALMOROX	0	1	1
AÑOVER DE TAJO	1	0	1
CAMUÑAS	1	0	1
CARMENA	0	1	1
CASABUENAS	0	1	1
CASARRUBIOS MONTE	1	0	1
CONSUEGRA	0	1	1
DOSBARRIOS	1	0	1
EL ROMERAL	0	1	1
GERINDOTE	0	1	1

MUNICIPIO	SEXO		TOTAL
	VARON	MUJER	
LA NAVA DE RICOMALILLO	1	0	1
NUMANCIA SAGRA	0	1	1
PORTILLO DE TOLEDO	1	0	1
SESEÑA	1	0	1
SONSECA	1	0	1
TORRE ESTEBAN HAMBRAN	0	1	1
VENTAS CON PEÑAGUILERA	0	1	1
VENTAS RETAMOSA	0	1	1
VILLAMIEL	0	1	1
VILLASEQUILLA DE YEPES	1	0	1
VISO SAN JUAN	0	1	1
YELES	1	0	1
YUNCLER	1	0	1
TOTAL	53	78	131

## DISTRIBUCION DE CASOS SEGUN MUNICIPIO

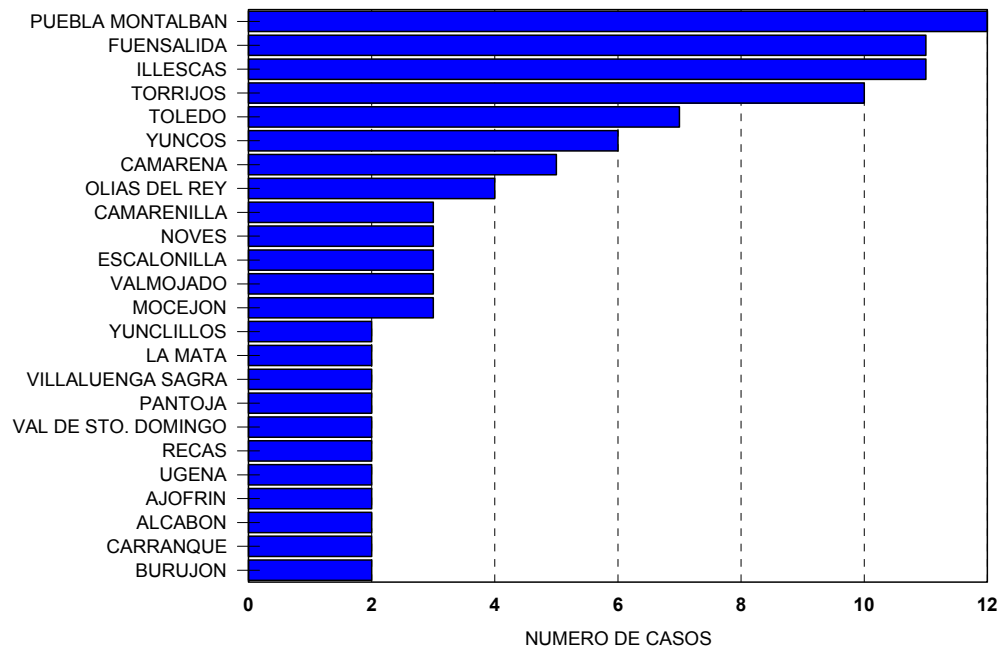


Gráfico 27

## DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE CASOS DE LEISHMANIASIS CUTÁNEA (Enero-1991 a Marzo-2004)

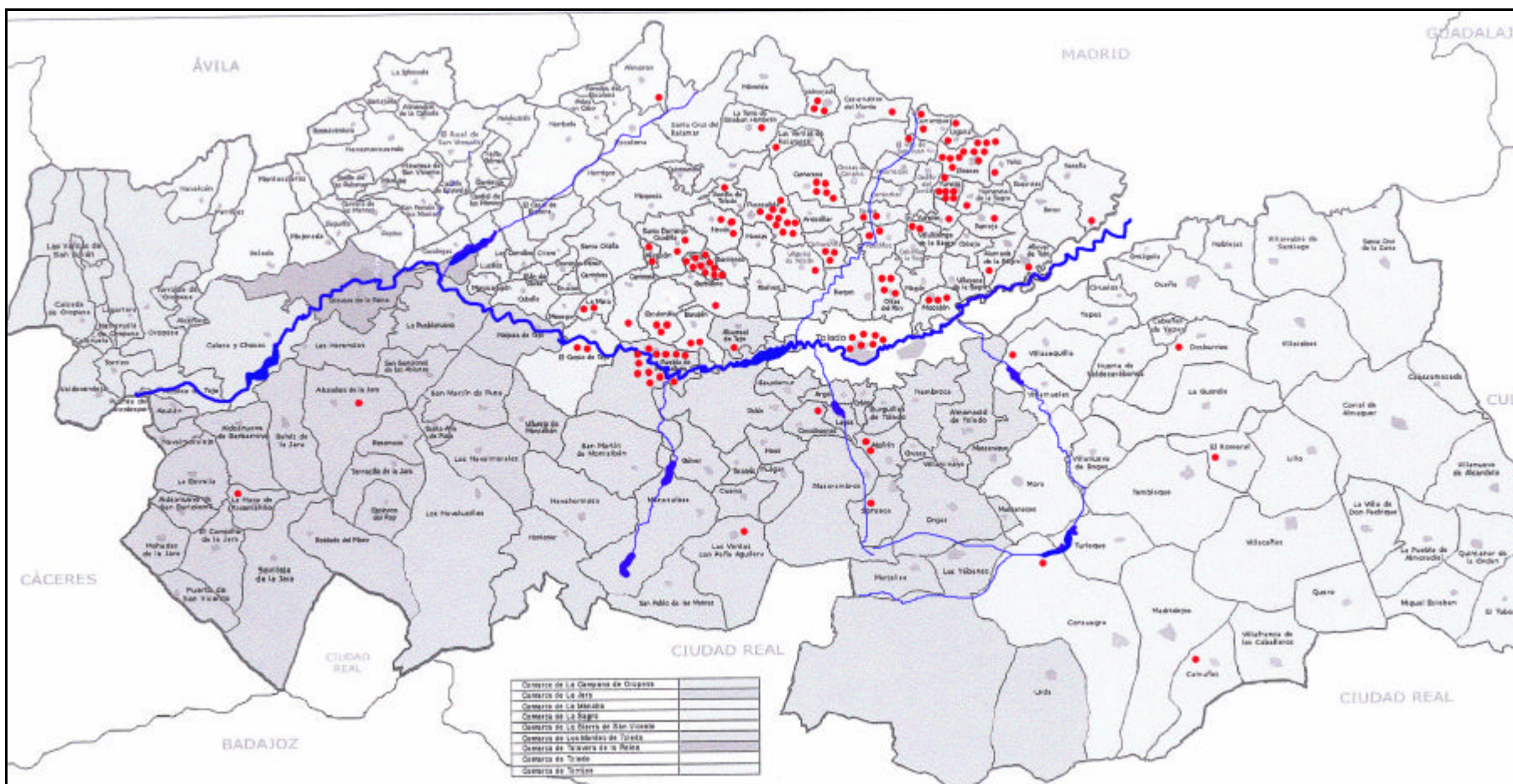


Figura 94

# **CONCLUSIONES**



1.- La leishmaniasis cutánea constituye una hipoendemia en el Área Sanitaria de Toledo, con ciertas peculiaridades.

2.- La zona de mayor riesgo, donde se concentran la mayoría de los casos se encuentra en un triángulo localizado en el nordeste de la provincia, cuya base la constituye el río Tajo, que penetrando desde Aranjuez, se dirige hacia el oeste, y sus otros dos lados están formados por el límite con la provincia de Madrid, al norte, y el Alberche, al oeste, que desciende desde Madrid, para desembocar en el Tajo. En el interior del triángulo discurre, de norte a sur, el río Guadarrama, también desde Madrid, hasta el Tajo. La continuidad fluvial hacia la provincia de Madrid, la similitud de ecosistemas y la epidemiología de la leishmaniasis en la zona sur de Madrid, nos lleva a pensar que se trata de un foco endémico continuo, concentrado en el sur de Madrid y nordeste de Toledo.

Dentro del Área Sanitaria de Toledo, hacia el sur, con menor riesgo, se prolonga el área endémica en el entorno de los cursos del río Algodor, arroyo Guajaraz y río Torcón.

3.- Hemos atendido dos casos transeúntes pertenecientes a la comarca de La Jara, en el Área Sanitaria de Talavera de la Reina. Ante la imposibilidad de determinar el momento y lugar precisos de la picadura, no puede establecerse si el origen corresponde al foco de nuestro área, por lo que se considera preciso estudiar si existe un foco diferente, o una continuidad del estudiado en el Área de Talavera de la Reina.

4.- En su conjunto, se trata de una hipoendemia periurbana, zoonótica, cuyo reservorio es el perro. La transformación del medio rural clásico en los pueblos de nuestro área y la proliferación de nuevas urbanizaciones ajardinadas, crean un tipo de condiciones algo diferentes de la concepción rural clásica y de la urbana, con características mixtas de ambas, pero en la serie no existe transmisión antroponótica, propia de las endemias urbanas.

5.- En lo que respecta a la edad, nuestra serie contradice a lo publicado en general. Si se ha considerado la leishmaniasis cutánea como una enfermedad preferentemente infantil, en nuestro área, con una media de 49,58 años, se trata de una enfermedad que afecta más a los adultos, con un fuerte impacto en los grupos de mayor edad. Pensamos que ello es debido a cambios en los hábitos, fundamentalmente de ocio, en los diferentes grupos etarios, que comportan grados diferentes de exposición a las picaduras.

6.- También es peculiar en nuestros pacientes el predominio femenino de 3/2, que se nutre de los grupos de más edad. Mientras la edad media de los varones es de 39,55 años, la de las mujeres es de 56,4. Posiblemente esto se deba a los mismos factores de diferencia en hábitos de ocio, señalados en el punto anterior.

7.- De las 148 lesiones estudiadas, 4 son mucosas, una de ellas en un paciente VIH+ y tres en laringe de inmunocompetentes. Se insiste en la individualización de lo que hemos propuesto llamar **“Botón de Oriente de inoculación mucosa”** o **“Leishmaniasis cutánea de inoculación mucosa”**.

8.- La localización de las lesiones cutáneas también presenta aspectos particulares respecto a otras series, como el menor predominio de lesiones cefálicas en conjunto. Sin embargo, esta diferencia está marcada por la muy inferior presencia de lesiones faciales en varones (26), que en mujeres (62). La afectación de las extremidades es mucho más frecuente en nuestra serie.

9.- La endemia viene manteniéndose con un descenso, entre 1994 y 2000, y un repunte posterior aún no suficientemente valorable.

10.- No existe estacionalidad y la actividad de los flebotomos, en el área, parece ser constante a lo largo del año.

11.- El patrón clínico tiene un gran polimorfismo y no presenta datos específicos. La aplicación tópica de corticoides ha cronificado y particularizado la expresión clínica en dos casos.

**12.-** Histológicamente, nuestros pacientes también se ajustan al polimorfismo descrito en general. Aparentemente la formación de granulomas tiene lugar en los 6 primeros meses de evolución, en la mayor parte de los casos.

**13.-** Los pacientes con coinfección *Leishmania* – VIH (dos de ellos con leishmaniasis visceral previa), son varones y no hemos atendido a ninguna mujer con la coinfección, lo que se explica por la proporción varones VIH+/mujeres VIH+ de 11/3, durante el mismo periodo en el área.

**14.-** En las formas cutáneas no complicadas el antimonio de meglumina (Glucantime®) intralesional es normalmente el tratamiento de elección.

**15.-** La discrepancia radical entre los datos EDO y los obtenidos en este estudio, se deben fundamentalmente a una subdeclaración habitual, que ocurre igualmente en otras áreas de España, al menos en lo que respecta a leishmaniasis cutánea. Deben revisarse los mecanismos de información y coordinación entre el escalón asistencial y los equipos epidemiológicos para obtener datos homogéneos que permitan evaluaciones correctas del impacto epidemiológico de las enfermedades, con el fin de establecer medidas preventivas adecuadas.

# **BIBLIOGRAFÍA**

1. WHO Report on Global Surveillance of Epidemic-prone Infectious Diseases. *WHO/CDS/CSR/ISR/2000.1*.
2. Alvar J. Las leishmaniasis en España. En: Alvar J. *Las leishmaniasis: de la biología al control* .2ª Ed. Laboratorios Intervet S.A.Salamanca 2001:95.
3. Bigné J., Guillén J. Leishmaniosis cutánea.-Mapa epidemiológico de la región valenciana. Consideraciones terapéuticas. *Med. Esp.*1946; **89**:1-11
4. Albero Blanes F. Martínez Sánchez C. Román Maciá P. Leishmaniasis cutánea. Alcoy:zona endémica. *Actas Dermo-Sif*1979;**70**:475-84.
5. Coscojuela C. Martín J. Grasa P. *et al.* Leishmaniasis cutánea en Aragón (España). *Actas Dermo-Sif*1987;**78**, Supl.I: 93-122.
6. Alcalde Alonso M. Morillas Márquez F. Delgado Florencio V. *et al.*, Epidemiología de las leishmaniosis cutáneas en la provincia de Granada. *Actas Dermo-Sif*1989;**80**: 251-54.
7. Daudén E. García C. Zarco C. *et al* Leishmaniasis cutánea en el foco endémico de Madrid. Estudio de 31 casos. *Actas Dermo-Sif*1990; **81**:395-404.
8. Sesma B. Barricarte A. Leishmaniasis en Navarra: Revisión de actuaciones. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 1997; [www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol20/n2/salud3a.html](http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol20/n2/salud3a.html)..
9. Urrutia S. García C. Schoendorff C. *et al.*, Leishmaniasis cutánea en la provincia de Toledo. Estudio de 43 pacientes. *Actas Dermosifiliogr* 2000; **91**:1-8 .
10. Sepúlveda MA, Julián A, García García JF. Leishmaniasis laríngea en un paciente inmunocompetente. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 1998; **16**: 344.

11. Oumeish YO. Cutaneous Leishmaniasis: A Historical perspective. *Clin Dermatol* 1999; **17**:257-60.
12. Allison M.J. Leishmaniasis. En Kiple K.F. ed. *The Cambridge History of Human Disease*, Cambridge University Press, 1993.
13. Botet J. Portus M. La leishmaniasis en la España peninsular. Revisión histórico bibliográfica (1912-1985). *Rev San Hig Públ* 1993; **67**:255-66.
14. Vilanova X. Utilidad de los tratamientos de orden general en determinadas formas de leishmaniosis cutánea mediterránea. *Actas Dermo-Sif* 1942; **33**:526-27.
15. Vilanova J. Fundamentos, técnica y resultados obtenidos en el tratamiento intralesional del botón de Oriente con un nuevo preparado de antimonio a alta concentración. *Rev Clin Esp* 1943; **8**: 21-28.
16. Gunders A.E. Lidror R. Montillo B. *et al.* Isolation of *Leishmania* sp. from *Psammomys obesus* in Judea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1968; **62**:465.
17. De la Loma A. Alvar J. Martínez E *et al.* Leishmaniasis or AIDS? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985; **79**:421-22.
18. Alvar J. Gutiérrez-Solar B. Pachón I. *et al.* AIDS and *Leishmania infantum*. new approaches for a new epidemiological problem. *Clin Dermatol* 1996; **14**: 541-46.
19. Chang P.C.H.. The ultrastructure of *Leishmania donovani*. *J.parasitol.*, 1956; **42**:126-136.
20. González González G., Rodríguez González C., Simón Merchán A. Morfología de la leishmania trópica en su estado intracelular en la dermis humana. *Actas Dermo-Sif.* 1976; **67**:527-34.

21. Dedet J.P. Pratlon F. Lanotte G. et al. The parasite. *Clin Dermatol* 1999;**17**:261-68.
22. Kaysel Cruz A. Orsini Tosi L.R. Molecular biology. *Clin Dermatol* 1996;**14**:533-40.
23. Sacks D.L. Perkins P.V. Development of infective stage *Leishmania* promastigotes within Phlebotomine sandflies. *Am J Trop Med Hyg* 1985;**34**:456-59.
24. Kamhawi S. Modi G.B. Pimenta P.F. et al. The vectorial competence of *Phlebotomus sergenti* is specific for *Leishmania tropica* and is controlled by species-specific, lipophosphoglycan-mediated midgut attachment. *Parasitology* 2000; **121**:23-53.
25. Weigle K. Saravia N.G. Natural history, clinical evolution, and the host-parasite interaction in New World cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol* 1996;**14**: 433-50.
26. Lainson R. Shaw JJ. The Role of animals in the epidemiology of South American leishmaniasis. En: Lumsden W.H.R Evans D.A. eds. *Biology of the Kinetoplastida*. London: Academic Press, 1979;**2**:1-116.
27. Gardener P.J. Chance M.L. Peters W. Biochemical taxonomy of *Leishmania*. II. Electrophoretic variation of malate dehydrogenase. *Ann Trop Med Parasit* 1974; **68**:317-25.
28. Godfrey DG. The zymodemes of trypanosomes. En: Problems in the identification of the parasites and their vectors. *Proceedings of the Symposium of the British Society of Parasitology*. 1979;**17**:31-53.

29. McMahon Pratt D. David J.R. Monoclonal antibodies that distinguish between New World species of *Leishmania*. *Nature* 1981;**291**:581-83.
30. McMahon Pratt D. Jaffé C.L. Bennett E. et al. Studies employing monoclonal antibodies for the analysis of the genus *Leishmania* Ross,1903. En: Rioux J.A. ed. *Leishmania. Taxonomie et phylogenése*. Montpellier: IMEEE/CNRS/INSERM, 1986: 173-78.
31. Marfurt J, Niederwieser I, Makia ND. et al. Diagnostic genotyping of Old and New World *Leishmania* species by PCR-RFLP. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003; **46**:115-24.
32. Gil Collado J., Morillas F., Sanchís M.C. Los flebotomos en España. *Rev San Hig Pub* 1989; **63**:15-34.
33. Berberian D.A. Successful transmission of cutaneous leishmaniasis by the bite of *Stomoxys calcitrans*. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med*.1938; **38**:254-56.
34. Killick-Kendrick R. The Biology and control of Phlebotomine Sand Flies. *Clin Dermatol* 1999;**17**:279-89.
35. Lane R.P. Sandflies (Plebotominae). En: Lane R.P. Crosskey R.W. eds. *Medical insects and arachnids*. London: Chapman and Hall, 1993:78-119.
36. Urrutia S. García Almagro D. González Herrada C. et al. Leishmaniasis cutánea en la provincia de Toledo. *XVIII Congr Nac Acad Esp Dermatol*. Sevilla 1989. P.95.
37. Killick-Kendrick R. Wilkes T.J. Bailly M. et al. Preliminary field observations on the flight speed of a phlebotomine sandfly. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1986;**80**:138-42.



38. Schlein Y. Warburg A. Phytophagy and the feeding cycle of *Phlebotomus papatasi* (Diptera: Psychodidae) under experimental conditions. *J Med Ent* 1986; **23**:11-15.
39. World Health Organization. Control of the Leishmaniasis, technical report series 397. Geneva: World Health Organization, 1990.
40. Saliba E.K. Reservoir hosts of cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol* 1999;**17**:275-77.
41. Ashford R.W. Leishmaniasis reservoirs and their significance in control. *Clin Dermatol* 1996;**14**:523-32.
42. Alvar J. Nieto J. Leishmaniasis canina, en Alvar J. *Las leishmaniasis: de la biología al control* .2ª Ed. Laboratorios Intervet S.A.2001:95.
43. Beach R. Kiilu G. Leeuwenburg J. Modification of sand fly biting behaviour by *Leishmania* leads to increase parasite transmission. *Am J Trop Med Hyg* 1985;**34**:278-82.
44. Schlein Y. Jacobsen R.L. Messer G. *Leishmania* infections damage the feeding mechanism of the sandfly vector and implement parasite transmission by bite. *Proc Natl Acad Sci* 1992;**89**:9944-48.
45. Kamhawi S. The biological and immunomodulatory properties of sand fly saliva and its role in the establishment of *Leishmania* infections. *Microbes Infect.*2000 ; **2**: 1765-73.
46. Ribeiro J.M.C. Vachereau A. Modi G.B. et al. A novel vasodilatory peptide from the salivary glands of the sand fly *Lutzomyia longipalpis*. *Science* 1989;**243**: 212-14.
47. Ribeiro J.M.C. Katz O. Pannell L.K. et al. Salivary glands of the sand fly *Phlebotomus papatasi* contain

- pharmacologically active amounts of adenosine and 5' AMP. *J Exp Biol* 1999; **202**:1551-59.
48. Chang K-P. Akman L. Nielsen J.S. *Leishmania* virulence and genetic heterogeneity. *Clin Dermatol* 1999; **17**:269-73.
  49. Turco S.J. Descoteaux A. The lipophosphoglycan of *Leishmania* parasites. *Ann Rev Microbiol* 1992; **46**:65-94.
  50. Liew F.Y. The role of nitric oxide in parasitic disease. *Am Trop Med Parasitol.* 1993; **87**:637-42.
  51. Marletta M.A. Nitric oxide synthetase: Aspects concerning structure and catalysis. *Cell* 1994; **78**:927-30.
  52. Kane M.M. Mosser D.M. The role of IL-10 in promoting disease progression in leishmaniasis. *J Immunol* 2001; **166**:1141-47.
  53. Burns J.M., Shreffler W.G., Benson D.R. et al. Molecular characterization of a kinesin-related antigen of *Leishmania chagasi* that detects specific antibody in African and American visceral leishmaniasis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993; **90**:775-79
  54. Liew F.Y. O'Donnell C.A. Immunology of Leishmaniasis. *Adv Parasitol* 1993; **32**:161-81.
  55. Lara M.L. Larysse A. Scorza J.V. et al. Immunogenetics of human American cutaneous leishmaniasis. Study of HLA haplotypes in 24 families from Venezuela. *Hum Immunol* 1991; **30**:129-35.
  56. Petzl-Erler M.L. Belich M.P. Queiroz-Tellez F. Association of mucosal leishmaniasis with HLA. *Hum Immunol* 1991; **32**:254-60.
  57. Mosmann T.R. Cherwinsky H. Bond M.W. et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to

- profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986;**136**:2348-57.
58. Scott P. The role of TH1 and TH2 cells in experimental cutaneous leishmaniasis. *Exp Parasitol* 1989; **68**:369-72.
59. McSorley S. Proudfoot L. O'Donnell C.A. et al. Immunology of murine leishmaniasis. *Clin Dermatol* 1996;**14**:451-64.
60. Ghersetich I. Menchini G. Teofoli P. et al. Immune response to *Leishmania* infection in human skin. *Clin Dermatol* 1999;**17**:333-38.
61. Babaloo Z. Kaye P.M. Eslami M.B. Interleukin-13 in Iranian patients with visceral leishmaniasis : relationship to other Th2 and Th1 cytoquines. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001;**95**:85-88.
62. Bourreau E. Prevot G. Pradinaud R. et al. Interleukin (IL)-13 is the predominant Th2 cytokine in localized cutaneous leishmaniasis lesions and renders specific CD4+ T cells unresponsive to IL-12. *J Infect Dis* 2001;**183**:953-59.
63. Scott C.L. Roe L. Curtis J. et al. Mice unresponsive to GM-CSF are unexpectedly resistant to cutaneous *Leishmania major* infection. *Microbes Infect* 2000;**2**:1131-38.
64. Bisti S. Konidou G. Papageorgiou F. et al. The outcome of *Leishmania major* experimental infection in BALB/c mice can be modulated by exogenously delivered iron. *Eur J Immunol* 2000;**30**:3732-40.
65. Satoskar A.R. Bozza M. Rodrtiguez Sosa M. et al. Migration-inhibitory factor gene-deficient mice are susceptible to cutaneous *Leishmania major* infection. *Infect Immun* 2001;**69**:906-11.

66. Schilling S. Glaichenhaus N T cells that react to the immunodominant *Leishmania major* LACK antigen prevent early dissemination of the parasite in susceptible BALB/c mice. *Infect Immun* 2001;**69**:1212-14.
67. Nashed B.F. Maekawa Y. Takashima M. et al. Different cytokines are required for induction and maintenance of the Th2 type response in DBA/2 mice resistant to infection with *Leishmania major*. *Microbes Infect* 2000;**2**:1435-43.
68. Vivira L.Q. Hondowicz B, Alfonso L.C. et al. Infection with *Leishmania major* induces interleukin 12 production in vivo. *Immunol Lett* 1994;**40**:157-61.
69. Smith L.E. Rodrigues M. Russell DG. The interaction between CD8+ cytotoxic T cells and *Leishmania*-infected macrophages. *J Exp Med* 1991;**174**:499-505.
70. Stefani M.M.A. Muller I, Louis J.A. *Leishmania major* specific CD8+ T cells are inducers and targets of nitric oxide produced by parasitized macrophages. *Eur J Immunol* 1994;**24**:746-52.
71. Ferrick D.A. Schrenzel M.D. Mulvania T. et al. Differential production of interferon-gamma and interleukin-4 in response to %Th-1 and Th-2 stimulating pathogens by gamma-delta T cells in vivo. *Nature* 1995;**373**:255-57.
72. Schonlau F. Schaffetter-Kochanek K. Grabbe S. et al. In experimental leishmaniasis deficiency of CD18 results in parasite dissemination associated with altered macrophage functions and incomplete Th1 cell response. *Eur J Immunol* 2000;**30**:2729-40.
73. Jaffé C.L. Recent trends in vaccine development and immunization. *Clin Dermatol* 1999;**17**:339-344.

74. Convit J. Leishmaniasis: Immunological and clinical aspects and vaccines in Venezuela. *Clin Dermatol* 1996;**14**:479-87.
75. Milon G. Belkaid Y. Moufquia J. et al. Mononuclear phagocytes and dendritic leukocytes in the skin. *Clin Dermatol* 1996;**14**:465-70.
76. Blank C. Fuchs H. Raspersberg K. et al. Parasitism of epidermal Langerhans cells in experimental cutaneous leishmaniasis with *Leishmania major*. *J Infect Dis* 1993;**167**:418-425.
77. Moll H. Fuchs H. Blank C. et al. Langerhans cells transport *Leishmania major* from the infected skin to the draining lymph node for presentation to antigen-specific T cells. *Eur J Immunol* 1993;**23**:1595-1601.
78. Berger T. Meltzer M. Oster C.N. Lymph node involvement in leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol* 1985;**12**:993-96.
79. Travi B.L. Rey-Ladino J. Saravia N.G. Behaviour of *Leishmania braziliensis* in golden hamsters: Evolution of the infection under different experimental conditions. *J Parasit* 1988;**74**:1059-62.
80. Barker J.W.N. Mitra R.S. Griffiths C.E.M. et al. Keratinocytes as initiators of the inflammation. *Lancet* 1991;**337**:211-214.
81. Mirckovich G.F. Galelli A. Allison A.C. et al. Increased myelopoiesis during *L.major* infection on mice: Generation of "safe target", a possible way to evade the effector immune mechanism. *Clin Exp Immunol* 1986;**64**:1-6.
82. Salman S.M. Rubeiz N.G. Kibbi A-G. Cutaneous leishmaniasis: Clinical features and diagnosis. *Clin Dermatol* 1999;**17**:291-296.

83. Kubba R. Al-Gindan Y. El-Hassan A.M. et al. Clinical diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol* 1987;**16**:1183-89.
84. Kubba R. El Hassan A.M. Al Gindan Y et al. Dissemination in cutaneous leishmaniasis. I Subcutaneous nodules. *Int J Dermatol* 1987;**26**:300-4
85. Kubba R. Al-Gindan Y. El-Hassan A.M. et al. Dissemination in cutaneous leishmaniasis. II Satellite papules and subcutaneous induration. *Int J Dermatol* 1988;**27**:702-6.
86. Al Qurashi A.R. Ghandour A.M. Osman M. et al. Dissemination in cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania major* in different ethnic groups in Saudi Arabia. *Int J Dermatol* 2000;**39**:832-36.
87. Dowlati Y. Cutaneous leishmaniasis: Clinical aspect. *Clin Dermatol* 1996;**14**:425-31.
88. García Almagro D. Leishmaniasis cutánea , en *Fisiopatología de las Enfermedades Cutáneas IV*. Ed. Agustín España Alonso, Aula Médica, Madrid 2004.
89. Alcalde M., Delgado V., Naranjo R. Leishmaniosis cutáneas en Granada: características clínicas *Actas Dermo-Sif* 1989; **80**:267-72.
90. Marsal Feliudábalo J. Roca de Viñals R. Un caso de leishmaniosis cutánea múltiple con localización en una extremidad. *Actas Dermo-Sif* 1943;**34**:471-73.
91. Gómez Orbaneja J. Ledo A. Un caso de leishmaniosis, Botón de Oriente, de tipo nodular. *Actas Dermo-Sif* 1955;**46**:815-16 .

92. Gómez Orbaneja J. Sancho Evolución de un caso de leishmaniosis, Botón de Oriente, de tipo nodular múltiple, bajo la acción de varias terapéuticas. *Actas Dermo-Sif* 1957;**48**:433.
93. Grasa Jordán M<sup>a</sup>P, Marrón Gasca J., Lázaro Pérez J. *et al.* Leishmaniosis en placas. *Actas Dermo- Sif* 1978; **69**:107-14.
94. Haim S. Leishmania tropica presenting as macrocheilia, *Dermatologica* 1975; 150:292-94.
95. Torres V. Castells A. Martínez Signes V. *et al.* Leishmaniosis simulando un L.E. *Actas Dermo-Sif* 1983;**74**:464.
96. Daudén E. Peñas P.E. Ríos L. *et al.* Leishmaniasis presenting as a dermatomyositis-like eruption in AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1996; **35**: 316-19.
97. Noguer-Moré S. Leishmaniosis cutáneomucosa de la nariz simulando el lupus eritematoide. *Actas Dermo-Sif* 1944;**35**:374-80.
98. Vilanova X. Leishmaniosis de ambos lóbulos de las orejas, a tipo lupoide clínico e histológico con numerosas formaciones pseudocomedonianas en superficie *Actas Dermo-Sif* 1942;**33**:621-25.
99. Noguer-Moré S., Noguer Debray S., Roca de Vinyals R. Leishmaniosis cutánea tuberculoide. Leishmaniosis a tipo sarcoide. *Actas Dermo-Sif* 1960;**51**:271-78..
100. Miró Carbonell. Leishmaniosis cutánea . *Actas Dermo-Sif* 1941; **32**:661-63.
101. Mercadal Peyrí J. Dulanto F. Las formas epiteliomatoides de la leishmaniosis cutánea. *Actas Dermo-Sif* 1942;**33**: 616-20.
102. Mercadal Peyrí J. Las formaciones gigantes de la leishmaniosis cutánea. *Actas Dermo-Sif* 1944;**36**.56-60.

103. García Almagro D. Leishmaniasis cutánea. Revisión. *Actas Dermosifiliogr*. Pendiente de publicación.
104. Van Damme PA., Keuter M., Van Asse S. *et al.* A rare case of oral leishmaniasis. *Lancet Infect Dis* 2004; **4**: 53.
105. Sainz de Aja E. Leishmaniasis cutáneomucosa. *Actas Dermo-Sif* 1929; **22**:57-59.
106. Alvarez Lovell, Puchol, Morán. Contribución al estudio de las leishmaniosis. *ActasDermo-Sif* 1945; **37**:178-190.
107. Soler Burgos J. Leishmaniosis “sine leishmania “. *Actas Dermo-Sif* 1946; **37**:579-82.
108. Srebrink A. Brenner S. Leishmaniasis recidivans mimicking lupus vulgaris. *Int J Dermatol* 1996; **35**:572-73.
109. Saravia N.G. Weigle K. Segura I. *et al.* Recurrent lesions in human *Leishmania braziliensis* infection: Reactivation or reinfection? *Lancet* 1990; **336**:398-402.
110. Grevelink S.A. Lerner E.A. Leishmaniasis *J Am Acad Dermatol* 1996; **34**:257-72.
111. Convit J. Ulrich M. Fernández C.T. *et al.* The clinical and immunological spectrum of American cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; **87**:444-48.
112. Zijlstra E.E. Khalil E.A.G. Kager P.A. *et al.* Post-kala-azar dermal leishmaniasis in the Sudan: clinical presentation and differential diagnosis. *Br J Dermatol* 2000; **143**:136-43.
113. W.H.O. The leishmaniasis and *Leishmania*/ HIV co-infections. *WHO/OMS fact sheet N°1*, Revisada 20-may-2000. <http://www.who.int>
114. Desjeux P. Global control and *Leishmania* HIV co-infección. *Clin Dermatol* 1999; **17**:317-25.



115. Alvar J. Leishmaniasis and AIDS co-infection: the Spanish example. *Parasitol Today* 1994; **87**: 160-3 .
116. Molina I. Ramón D. Jordá E. et al. Leishmaniasis con diseminación cutánea en el curso de un Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. *Actas Dermo-Sif* 1990; **81**:669-671.
117. De Pablo P., Ivars J., Ortiz F.J. et al. Leishmaniasis cutánea atípica y porfiria hepatocutánea tarda en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Actas Dermo-Sif* 1991; **82**:643-47.
118. Rubio F.A., Robayna G. Herranz P. et al. Leishmaniasis presenting as a psoriasiform eruption in AIDS. *Br J Dermatol* 1997; **136**: 792-806.
119. González-Beato M.J. Moyano B. González-Beato M.T. et al. Kaposi's sarcoma-like lesions and other nodules as cutaneous involmente in AIDS-related visceral leishmaniasis. *Br J Dermatol* 2000; **143** : 1316-18.
120. Reed S.G. Diagnosis of Leishmaniasis. *Clin Dermatol* 1996; **14**:471-78.
121. Vega-López F. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis.* 2003; **16** :97-101.
122. Ginés E, Moreno JC., García-Aranda JM. et al Leishmaniasis granulomatosa. *Actas Dermo-Sif.* 1993; **84**: 609-11.
123. Hernández Gil A., Bonmati C., Pérez Guillermo M. Diagnóstico de las leishmaniasis cutáneas, por medio de punción aspiración biopsia con aguja fina. XI Congreso Ibero-latino-americano de Dermatología. *Actas Dermo-Sif* 1987 ; **78** supl I:104.

124. Kassi M. Tarren I. Qazi A. *et al.* Fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *Ann Saudi Med* 2004 **24**:93-7.
125. Mehregan D.R. Mehregan A.H. Mehregan D.A. Histologic diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol* 1999; **17**:297-304.
126. Kurban A.K. Malak J.A. Farah F.S. *et al.* Histopathology of cutaneous leishmaniasis. *Arch Dermatol* 1966;**93**: 396-401.
127. Kerdel-Vegas F. American leishmaniasis. *Int Soc Trop Dermatol* 1982;**21**:291-303.
128. El –Shoura S.M. Tallab T. Bahamdan K. Human cutaneous leishmaniasis. Ultrastructural interactions between the inflammatory cells and Leishman bodies in the skin lesions. *Parasite* 1996;**3**:229-36.
129. Momeni A.Z. Yotsumoto S. Mehregan D.R. *et al.* Chronic lupoid leishmaniasis. *Arch Dermatol* 1996;**132**: 198-202.
130. Farah F.S., Malak J.A., Cutaneous leishmaniasis. *Arch Dermatol* 1971;**103**:467-74.
131. Samady J.A. Janniger C.K. Schwartz R.A. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Pediatric Dermatol* 1996; **57**:13-20.
132. Perrin C. Taillan B. Hofman P. *et al.* Atypical cutaneous histological features of visceral leishmaniasis in Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am J Dermatopath* 1995;**17**:145-50.
133. Gallego M.A. Aguilar A. Plaza S. *et al.* Kaposi's Sarcoma with an intense parasitization by *Leishmania*. *J Am Acad Dermatol* 1996;**57**:103-5.

134. Barrio J. Lecona M. Cosín J. *et al.* *Leishmania* infection occurring in herpes zoster lesions in an HIV-positive patient. *Br J Dermatol* 1996;**134**:164-66.
135. Pirmez C, Yamamura M, Uyemura K. *et al.* Cytokine patterns in the pathogenesis of human leishmaniasis. *J Clin Invest* 1993;**91**: 1390-95.
136. Modlin R.L. Pirmez C. Hofman F.M. *et al.* Lymphocytes bearing antigen-specific T-cell receptors accumulate in human infectious disease lesions. *Nature* 1989; **339**: 544-48.
137. Kenner J.R. Aronson N.E. Bratthauer G.L. *et al.* Immunohistochemistry to identify *Leishmania* parasites in fixed tissues. *J Cutan Pathol* 1999;**26**:130-36
138. Montenegro J. Cutaneous reaction in leishmaniasis. *Arch Dermatol Syphillo* 1926;**13**:187.
139. Marrano N.M. Mata L.J. Durack D.T. Cutaneous leishmaniasis in rural Costa Rica. *Trnas R Soc Trop Med Hyg* 1989;**83**: 340.
140. Reed S.G. Carvalho E.M., Sherbert C.H. *et al.* In vitro responses to *Leishmania* antigens by lymphocytes from patients with leishmaniasis and Chagas' disease. *J Clin Invest* 1990;**85**:690-96.
141. Allahverdiyev AM., Uzun S., Bagirova M. *et al.* A sensitive new microculture method for diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2004; **70**: 294-7.
142. Kalter D.C. Laboratory tests for the diagnosis and evaluation of leishmaniasis. *Dermatol Clin* 1994;**12**:37-50.
143. Faber W.R., Oskam L. Van Gool T. *et al.* Value of diagnostic techniques for cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;**49**:70-4.

144. Safaei A., Motazedian MH., Vasei M. Polymerase chain reaction for diagnosis of cutaneous leishmaniasis in histologically positive, suspicious and negative skin biopsies. *Dermatology*. 2002; **205**:18-24.
145. Ashford D.A. Bozza M. Freire M. *et al.* Comparison of the polymerase chain reaction and serology for the detection of canine visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 1995; **53**:251-55.
146. Desjeux P. Public health aspects and control. *Clin Dermatol* 1996; **14** :417-423.
147. Ashford R.W. Cutaneous leishmaniasis: Strategies for prevention. *Clin Dermatol* 1999; **17**:327-332.
148. Alvar J. Control. En: Alvar J. *Las leishmaniasis: de la biología al control*. 2<sup>a</sup> Ed.. Laboratorios Intervet S.A. Salamanca 1997:139-151.
149. Klaus N.S. Frankenburg S. Ingber A. Epidemiology of cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol* 1999; **17**:257-60.
150. Gratz NG. Steffen R. Cocksedge W. ¿Why aircrafts disinsection? *Bull WHO*, 2000, **78**:995-1004.
151. Update: Cutaneous leishmaniasis in U.S. military personnel-Southwest/Central Asia, 2002-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004; **53**: 264-5.
152. El Hajj LO., Thellier M., Carriere J. *et al.* Localized cutaneous leishmaniasis imported into Paris: a review of 39 cases. *Int J Dermatol*. 2004; **43**:20-25.
153. Melby PC. Vaccination against cutaneous leishmaniasis: current status. *A J Clin Dermatol* 2002; **3**: 557-70.
154. Velez I.D. del Pilar Agudelo S. Arbelaez M.P. *et al.* Safety and immunogenicity of a killed *Leishmania (L.) amazonensis*

- vaccine against cutaneous leishmaniasis in Colombia: a randomized controlled trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;**94**: 698-703.
155. Bahar K. Dowlati Y. Shidani B. *et al.* Comparative safety and immunogenicity trial of two killed *Leishmania major* vaccines with or without BCG in human volunteers. *Clin Dermatol* 1996;**14**: 489-95.
  156. Dowlati Y. Ehsasi S. Shidani B. *et al.* Stepwise safety trial of a killed *Leishmania* vaccine in Iran. *Clin Dermatol* 1996;**14**:497-502.
  157. Genaro O. Toledo V.P.C.P. Costa C.A. da *et al.* Vaccine for prophylaxis and immunotherapy, Brazil. *Clin Dermatol* 1966;**14**:503-12.
  158. Armijos R.X. Weigel M.M. Aviles H. *et al* Field trial of a vaccine against New World cutaneous leishmaniasis in a at-risk child population: safety, immunogenicity, and efficacy during the first 12 months of follow up. *J Inf. Dis* 1998;**177**:1352-57.
  159. Khalil E.A. El Hassan A.M. Zijlstra E.E *et al.* Autoclaved *Leishmania major* vaccine for prevention of visceral leishmaniasis: a randomised, double blind, BCG-controlled trial in Sudan. *Lancet* 2000; **356**:1565-69.
  160. Fonseca A.L. de Vallochi A.L. Furtado G.de C. *et al.* Immune response and protection in mice inoculated with *Leishmania amazonensis* clones expressing different degrees of virulence. *Parasitol Res* 1997;**83**:690-97.
  161. Eisenberger C.L. Jaffe C.L. Vaccines against leishmaniasis. En:Levine M.M. Woodrow G.C. Kaper J.B. Cobon G.S.

- eds. *New Generation Vaccines*. 2<sup>a</sup>ed. New York: Marcel Dekker, Inc;1997:1065-80.
162. Schilling S. Glaichenhaus N. T cells that react to the immunodominant *Leishmania major* LACK antigen prevent early dissemination of the parasite in susceptible BALB/c mice. *Infect Immun* 2001;**69**:1212-14.
  163. Stager S. Smith DF Kaye PM Immunization with a recombinant stage-regulated protein from *Leishmania donovani* induces protection against visceral leishmaniasis. *J Immunol* 2000;**165**:7064-71.
  164. Kamhwi S. Belkaid Y. Modi G. *et al.* Protection against cutaneous leishmaniasis resulting from bites of uninfected sand flies. *Science* 2000; **290**:1351-54.
  165. Milleron RS., Mutebi JP: Valle S. *et al.* Antigenic diversity in maxadilan, a salivary protein from the sand fly vector of American visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2004; **70**:286-93.
  166. Milleron RS., Ribeiro JM., Elnaime D. *et al.* Negative effect of antibodies against maxadilan on the fitness of the sand fly vector of American visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;**70**:278-85.
  167. Ramsay A.J. Ramshaw I.A. Ada G.L. DNA immunization. *Immunol Cell Biol* 1997; **75**:360-63. Casanovas M.
  168. Casanovas M. La evolución de las ideas en el tratamiento del botón de Oriente y los métodos modernos de infiltración local. *Farmacología y Terapéutica*. 1944; **5**:113-8.
  169. El On J. Livshin R. Even-Paz Z. Topical Treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Invest Dermatol* 1986;**87**:284-88.

170. El On J, Halevy S, Grunwald M, Weinrauch L. Topical treatment of Old World cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*: a double blind control study. *J Am Acad Dermatol* 1992;**27**:27-31.
171. Garnier T., Croft S.L. Topical treatments for cutaneous leishmaniasis. *Curr Opin Invest Drugs* 2000;**3**: 538-44.
172. Soto J.M., Toledo J.T., Gutiérrez P., et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis with a topical antileishmanial drug (WR279396) : phase 2 pilot study. *Am J Trop Med Hyg* 2002; **66**:147-51.
173. Buates S., Matlashewski G. Treatment of experimental leishmaniasis with the immunomodulators imiquimod and S-28463: efficacy and mode of action. *J Infect Dis* 1999; **179**: 1485-94.
174. Arévalo I. et al. Successful treatment of drug-resistant cutaneous leishmaniasis in humans by use of imiquimod, an immunomodulator *Clin Infect Dis* 2001; **33**: 1847-51.
175. Seeberger J., Daoud S., Pammer J. Transient effect of topical treatment of cutaneous leishmaniasis with imiquimod. *Int J Dermatol*. 2003; **42** :576-9.
176. Sáenz S. et al. Leishmaniasis tratada con Imiquimod. *Actas Dermosifiliogr*. 2003; **94** (Supl.1): 61-62.
177. Vilanova X. Las formas degenerativas de la leishmania trópica en el curso de los tratamientos antimoniales *Actas Dermo-Sif* 1942;**33**:521-23.
178. Romaguera Llach C. Resultado terapéutico de un caso de leishmaniosis cutánea tratada intralesionalmente con una solución concentrada de hexonato de antimonio. *Actas Dermo-Sif*. 1943;**35**: 50-51.

179. Grau Barberá L. Tratamiento de la leishmaniosis cutánea con el soluestibosán a alta concentración. *Actas Dermo-Sif* 1943 **34**:287-291.
180. Mercadal Peyrí J. Sobre una nueva técnica en el tratamiento de la leishmaniosis cutánea. *Actas Dermo-Sif* 1944;**35**:381-388.
181. Grau Barberá L. Nota terapéutica sobre el tratamiento de la leishmaniosis cutánea con el hexonato de antimonio en solución concentrada y en aplicación intralesional. *Actas Dermo-Sif* 1943;**34**:302-8.
182. Cantó Ibáñez F. Leishmaniosis cutánea y soluestibosán . *Actas Dermo-Sif* 1945;**36**:774-777.
183. Ruiz-Villaverde R. Blasco Melguizo J. Linares Solano J. Et al. Leishmaniasis cutánea crónica: respuesta a n-metil glucamina intralesional, tras fracaso con paromomicina tópica. *Actas Dermosiliograf* 2002;**93**:263-6.
184. Kellum R. Treatment of cutaneous leishmaniasis with an intralesional antimonial drug (pentostam) *J Am Acad Dermatol* 1986;**15**:620-622.
185. Bogenrieder T., Lehn N., Landthaler M. *et al.* Treatment of Old World cutaneous leishmaniasis with intralesionally injected meglumine antimoniate using a Dermojet device. *Dermatology* 2003; **206**: 269-72.
186. Asilian A., Sadeghinia A., Faghihi G. *et al.* The efficacy of treatment with intralesional meglumine antimoniate alone, compared with that of cryotherapy combined with the meglumine antimoniate or intralesional sodium stibogluconate, in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol* **2003**;97:493-98.



187. Momeni AZ., Reiszadae MR., Aminjavaheri M. Treatment of cutaneous leishmaniasis with a combination of allopurinol and low dose meglumine antimoniate. *Int J Dermatol.* 2002; **41**:441-3.
188. Momeni AZ., Aminjavaheri M. Successful treatment of non-healing cases of cutaneous leishmaniasis, using a combination of meglumine antimoniate plus allopurinol. *Eur J Dermatol.* **2003** ; 13 : 40-3.
189. Alrajhi AA., Ibrahim EA., De Vol EB. *et al.* Fluconazole for treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. *N Engl J Med* 2002; **346**:891-5.
190. Soto J., Arana Ba., Toledo J. *et al.* Miltefosine for New World cutaneous leishmaniasis. *Clin. Infect. Dis.* 2004; **38**:1266-72
191. Alcalde M. Delgado V.Gutiérrez M.T.*et al.* Leishmaniosis cutáneas: alternativas terapéuticas al glucantime. *Actas Dermo-Sif* 1989; **80**:259-66.
192. Dogra J. A double-blind study on the efficacy of oral dapsone in cutaneous leishmaniasis. *Trans Soc R Trop Med Hyg* 1991;**85**:212-13.
193. Osorio L. Palacios R. Chica M. *et al.* Treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia with dapsone. *Lancet* 1998;**351**: 498-99.
194. Prata A., Silva-Vergara ML., Costa L. *et al.* Efficacy of azyhromycin in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003 ; **36**:65-9.
195. Moskowitz P. Kurban A.K. Treatment of cutaneous leishmaniasis: Retrospectives and advances for the 21<sup>st</sup> century. *Clin Dermatol* 1999;**17**:305-315.

196. Quiles J., Sánchez Pedreño J., Ortuño G. et al. Leishmaniasis cutánea palmar. *Actas Dermo-Sif*; 1984; **75**:63-65.
197. Aparicio Fernández S. Moreno Presmanes M. Feliciano Divasson L. et al. Leishmaniasis cutánea extensa. *Actas Dermosifiliogr* 2000;**91**:29-38.
198. Giménez Arnau AM., Giménez Camarasa JM. *Leishmaniasis aguda centrorfacial*. *Actas Dermo-Sif* 1988; **79**: 881-5.
199. Singh S. Sudndar S. Singh V. Leishmaniasis: Recent advances in treatment. *J Am Acad Dermatol* 1997;**37**:512-13.
200. Chen M., Christensen S.B., et al. Antileishmanial activity of licochalcone A in mice infected with *Leishmania major* and in hamsters infected with *Leishmania donovani*. *Antimicrob. Agents Chemoter* 1994; **38**: 1339-1344.
201. Waechter A. Ferreira M. Fournet A. et al. Experimental treatment of cutaneous leishmaniasis with argentilactone isolated from *Annone haematantha*. *Planta Med* 1997; **63**:433-35.
202. Chan C. Yin H. Garforth J. et al. Phenothiazine inhibitors of trypanothione reductase as potencial antitrypanosomal and antileishmanial drugs. *J Med Chem* 1998;**41**:148-56.
203. Zerehsaz F., Beheshti S., Reza G., et al. Erysipeloid cutaneous leishmaniasis: treatment with a new, topical, pure herbal extract. *Eur J. Dermatol.* 2003 ; **13** :154-8.
204. Zerehsaz F. Salmanpour R. Hanjani F. et al. A double-blind randomized clinical trial of a topical herbal extract (Z-HE) vs. Systemic meglumine antimoniate for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Iran. *Int J Dermatol* 1999; **38**: 610-12.

205. Torres-Santos EC., Da Silva SA., Costa SS., *et al.* Toxicological análisis and effectiveness of oral *Kalanchoe pinnata* on a human case of cutaneous leishmaniasis. *Phytoter Res* 2003; **17**:801-3.
206. Ghazanfari T. Hassan Z.M. Ebtekar M. *et al.* Garlic induces a shift in cytokine pattern in *Leishmania major*-infected BALB/c mice. *Scand J Immunol* 2000;**52**:491-95.
207. Neva F. Petersen E. Corsey R. *et al.* Observations on local heat treatment for cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 1984;**33**:800-804.
208. Junaid A. Treatment of cutaneous leishmaniasis with infrared heat. *Int J Dermatol* 1986; **25**:470-72.
209. Aram H., Leibovici V. Ultrasound-induced hyperthermia in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Cutis* 1987;**40**:350-53.
210. Sharkie K, al-Hamamy H. El-Yassin D. Treatment of cutaneous leishmaniasis by direct current electrotherapy: The Baghdadin device. *J Dermatol* 1998;**25**:234-37.
211. Enk CD., Fritsch C., Jonas F. *et al.* Treatment of cutaneous leishmaniasis with photodynamic therapy. *Arch. Dermatol* 2003; **139**:432-4.
212. Gardlo K., Horska Z., Enk CD. *et al.* Treatment of cutaneous leishmaniasis by photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2003;**48**: 893-6.7
213. Koff A.B., Rosen T. Treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol* 1994;**31**:693-708.
214. Choi CM., Lerner E.A. Leishmaniasis: recognition and management with a focus on the immunocompromised patient. *Am J Clin Dermatol.* 2002; **3**:91-105.

215. Alcalde M., Morillas F., Delgado V., Naranjo R. Leishmaniosis cutáneas en la provincia de Granada 1981-1986: evolución en el tiempo *Actas Dermo-Sif* 1989; **80**:255-58.
216. Espinel M.L., Martín-Jaramillo J.A., Meléndez Guerrero B. *et al.* Leishmaniasis con fenómeno de eliminación transepidermica. Descripción de dos casos en pacientes con sida. *Actas Dermosifiliogr.* 2004; **95**: 390-3.

# **ANEXOS**

## ANEXO I

TABLA DE DATOS DE PACIENTES

Nº	BIOPSIA	ID	EDAD	SEXO	LOCALIZACION	N.LES.	T.EVOL.
1	97B1181	LGP	77	2	MEJILLA. I.	1	24
2	97B8078	EMD-B	20	1	PREAURIC. I.	1	5
3	96B11454	JGG	82	2	SIEN I.	1	12
4	99B8164	VCP	52	1	CUBITAL D.	1	36
5	99b1647	JFCD	27	1	PIERNA D.	1	4
6	99B1319	RRS	58	2	BRAZO I.	1	8
7	98B9656	HPS	63	2	ANG. MAND. I.	1	5
8	99B1598	DSP-S	40	1	CEJA D.	1	48
9	97B8078	RHF	77	2	PRETIBIAL D.97B9247 98B2188	1	12
10	98B12678	TGS	47	2	DORSO NASAL I.	1	8
11	97B10857	MCM	72	2	PREAURIC.I.	1	6
12	99B533	FJM	66	2	MEJILLA I.	1	8
13	99B10400	B-STT	82	1	ANG.MANDIB.I.	1	3
14	95B7168	GGs	13	2	MEJILLA D.	1	12
15	00B16651	AM-AJ	32	1	NARIZ01B528,MEJILLAS, LABIO SUP.	1	6
16	93B2676	JMN	90	2	PREAURIC IZQ.	1	5
17	92B7350	RZM	1	2	MEJILLA I.	1	10
18	92B8732	TRS	50	2	MEJILLA D.	1	11
19	00B15906	DFH	66	1	ANTEBRAZO I.	1	6
20	96B8474	SG- FOT	58	2	FRENTE	1	6
21	92B8778	FRC	31	1	MEJILLA I.	1	2
22	91B1462	SPT	48	2	SIEN D.	1	2
23	91B7351	JGG	81	2	FRENTE	1	12
24	91B4725	CTP	57	1	BRAZO,MUÑECA,FLANCO D,ESCÁPULA I.	4	3
25	98B3124	M-CRS	67	2	PIERNA I.	1	12
26	96B4716	MMS	11	2	MEJILLA D.	1	2
27	96B9849	M-PCS	46	2	ESCÁPULA I.	1	12
28	93B6597	LAF	69	2	PIERNA D.	1	9
29	92B4133	JGJ	45	1	PIERNA D. ,92B4885	1	8
30	96B9558	FJS	75	2	MEJILLA D.	1	6
31	01B12481	J-LAD	44	1	PIERNA D.	1	6
32	92B2358	JCG	63	2	MEJILLA I.	1	6
33	01B4703	ASR	52	2	BRAZO D.	1	12
34	91B3329	MAA	12	2	MEJILLA D.	1	6
35	93B2679	SGR	4	2	MEJILLA D.	1	18
36	93B8854	CGJ	31	1	MANO D.(CUBITAL)	1	7

Nº	BIOPSIA	ID	EDAD	SEXO	LOCALIZACION	N.LES.	T.EVOL.
37	92B725	AFA	2	1	MEJILLA I.	1	17
38	00B8442	LPR	11	2	MANO IZQ.( DORSO)	1	24
39	92B3922	PMR	73	2	MEJILLA D.	1	6
40	92B1849	JRB	29	1	MEJILLA D.	1	6
41	95B5773	IPS	63	2	INTERCILIAR	1	6
42	92B2232	MCG	62	2	PREAURICULAR I.	1	12
43	00B15804	A-MFI	45	1	MEJILLA I.	1	6
44	01B14449	JMRSC	36	1	BRAZO I.	1	3
45	96B1143	SSE	63	1	INTERESCAPULAR	1	4
46	93B4006	NGM	46	2	CERVICAL POSTERIOR.	1	6
47	91B7923	FLGM	36	1	LENGUA	1	1
48	93B1049	FCR	83	2	PREAURICULAR D. BRAZO D.	2	7
49	94B3754	MGL	85	2	MEJILLA D.	1	9
50	94B6120	BMN	6	2	SIEN I.	1	24
51	98B3411	SAD	82	2	PREAURICULAR	3	8
52	92B6734	ITS	7	2	MEJILLA D.	1	6
53	94B3452	BHP	63	2	PÁRPADO I. D.	1	8
54	94B2133	MORM	65	2	MEJILLA I.	1	7
55	93B10197	I-CSP	68	2	MEJILLA I.	1	6
56	93B9458	PPS	75	2	MEJILLA D.	1	12
57	94B3562	PLC	68	2	HOMBRO D. BRAZO D.EV6M-2M	2	6
58	93B7175	RRL	66	2	BRAZO D. POST.	1	18
59	94B7837	EPS	59	1	ANTEBRAZO I.	1	2
60	98B561	FMH	36	1	BRAZO I.	1	1
61	91B6760	L-MST	2	1	MEJILLA D.	2	12
62	96B9292	JGG	69	2	PIERNA D.EXT.	1	5
63	95B6326	MDS	70	2	BRAZO D. POST.	4	8
64	95B7755	A-JAR	4	2	MEJILLA IZQ.	1	18
65	93B6288	JNM	72	2	MEJILLA D.	1	2
66	96B2253	AGV	76	2	MEJILLA D.	1	5
67	92B8647	GRD	52	1	ESCAPULAR DERECHA	2	6
68	01B8757	ECA	51	1	ANTEBRAZO I.	1	3
69	022133	FSP	39	1	PIERNA D.EXT.	1	7
70	01B12383	RCM	74	2	MEJILLA I.	1	7
71	92B4567	JMA	7	1	MEJILLA D.	1	6
72	92B2041	VPL	7	1	MEJILLA I.	1	12
73	93B3867	AMM	75	2	COLA CEJA IZQ.	1	18
74	93B6415	IVM	81	2	MEJILLA I.	1	1
75	92B6937	EVC	78	2	INTERCILIAR	1	3
76	98B3263	REM	3	2	MENTÓN	1	3
77	96B10987	IUA	54	2	MEJILLA D.	1	3
78	97B11656	MRH	77	1	OJO D. C.EXT.	1	2
79	92B6605	MLD	62	2	NASOOCULAR I.-	1	5

Nº	BIOPSIA	ID	EDAD	SEXO	LOCALIZACION	N.LES.	T.EVOL.
80	92B6937	EVC	92	2	FRENTE	1	8
81	93B4112	FCS	49	1	PÁRPADO SUP IZQ.	1	9
82	93B4112	BPR	73	2	NARIZ I.	1	6
83	01B12383	RCM	74	2	INFRAPALPEBRAL I.	1	8
84	92B2335	GPL	13	1	FRENTE	1	3
85	92B5659	J-RGP	38	1	BRAZO D. C. EXT.	1	10
86	94B1622	MGP	80	2	PIERNA D.	1	8
87	94B3345	ADG	28	1	RETROAURICULAR I.	1	8
88	94B3609	FMP	39	2	MUSLO DERECHO	1	7
89	01B5863	FSC	51	1	PIERNA I.	1	7
90	95B1261	PVC	71	2	CODO IZQ.	1	10
91	94B8908	M-LMR	34	2	PÁRPADO SUP. D.	1	12
92	93B7016	ARM	49	2	DORSO MANO I.	1	12
93	96B815	APP	47	1	CUELLO ANT.	1	12
94	91B4569	PVM	47	1	BRAZO D.	1	3
95	91B6904	MM-B	1	2	MEJILLA DERECHA	1	2
96	97B1453	MRPS	51	2	MEJILLA D.	1	4
97	02B1732	JPO	64	2	ANTEBRAZO IZQ.	1	7
98	02B6813	LHV	54	2	MEJILLA I.	1	5
99	02B11693	VVG	50	1	INGUINOCRURAL DERECHA	1	60
100	02B7573	LFG	79	2	SUBMANDIBULAR I.	1	3
101	04B2638	JAM	67	2	DORSO NASAL	1	2
102	03B11755	ACR	75	1	MEJILLA I.	1	12
103	02B15229	M-EPR	35	2	MEJILLA I.	1	3
104	02B6813	SNN	44	1	ANTEBRAZO I.	1	5
105	03B1920	IGH	52	2	MEJILLA DERECHA	1	7
106	02B12254	LPP	54	1	1ESPALDA, 3FRENTEO3B1637.	4	12
107	02B2976	LMG	87	1	NARIZ	1	12
108	03B13467	PFM	55	1	DORSO MANO D.	1	10
109	03B11596	AMG	82	2	MANDIB.I.	1	1
110	02B16027	CFR	9	1	RETROAURICULAR I.	1	6
111	03B6149	MSC	72	2	FRENTE	1	4
112	03B6100	RGS	1	1	MUÑECA D.	1	6
113	03B2259	R-EGR	79	2	FRENTE	1	3
114	03B10173	OFB	5	2	SIEN DM	1	3
115	03B19695	JNJ	58	1	BRAZO I.	1	24
116	03B11824	MPG	70	2	COLA CEJA I.	1	12
117	03B10814	DRA	1	1	MEJILLA IZQ.	1	2
118	03B11207	MZG	67	1	RODILLA I.	1	6
119	03B7369	JSG	47	1	ANTEBRAZO I.	1	5
120	04B2823	CHM	52	2	FRENTE	1	2
121	02B1162	AMT	71	2	FRENTE	1	4
122	93F89013	FCC	4	1	MEJILLA D.	1	12



Nº	BIOPSIA	ID	EDAD	SEXO	LOCALIZACION	N.LES.	T.EVOL.
123	02F14685	VBB	1	1	MEJILLA I.	1	5
124	03F37176	JJG	1	2	CEJA IZQ.	1	11
125	01F21002	FSC	69	2	MUÑECA D.	1	12
126	01F1735	ACG-E	3	1	PIERNA D.	1	12
127	00F4975	RMC	6	1	2 MEJILLA I.,1 PREAURIC.I.	3	5
128	01F106	FNN	60	2	BRAZO I.	1	6
129	96B9162	PLC	52	1	LARINGE, C.VOCAL IZQ.	1	2
130	03B10341	FDM	69	1	LARINGE , C.VOCAL IZQ.	1	2
131	03B7308	JSA	72	1	LARINGE	1	2

**TABLA DE DATOS DE PACIENTES  
( CONTINUACIÓN)**

Nº	AÑO P.	M.P	M.C.	F_CLINICA	GR	VIH	TTO	DOMICILIO
1	1995	1	2	B.O.1,8 CM.PLACA	1	0	GL. I.	ILLESCAS
2	1997	3	9	B.O.0,6X0,4	1	0	GL. I.L.	PUEBLA MONTALBÁN
3	1995	11	12	B.O.0,6 CM.	1	0	EXTIRP.	PANTOJA
4	1996	6	7	B.O. PLACA 2,5X3CM.	1	0	GI .I.L.	CARRANQUE
5	1998	9	2	B.O.1,5 CM.	1	0	GL. I.L.	YUNCOS
6	1998	5	2	B.O.1 CM.	1	0	GL. I.L.	PUEBLA MONTALBÁN
7	1998	3	9	B.O.2,5X1,4CM.	1	0	GL. I.L.	LA MATA
8	1998	1	2	B.O. 0,6CM.	1	0	EXTIRP.	SESEÑA
9	1997	9	10	L.RECIDIVANTE ULCERA 2,5	0	0	GL. I.L.	FUENSALIDA
10	1997	3	12	B.O.0,6 CM.	1	0	EXTIRP.	YUNCOS
11	1997	4	11	B.O.0,5CM.	1	0	EXTIRP.	YUNCLILLOS
12	1998	4	1	B.O. 0,8CM.	1	0	GL.I.L.	PUEBLA MONTALBÁN
13	1999	5	9	B.O. 2,5X1CM.	0	0	GL.I.L.	FUENSALIDA
14	1994	8	9	B.O. 1CM.	1	0	GL.I.L.	VAL STO. DOMINGO
15	2000	5	12	PLACA TIPO L.E.UNOS 8CM.	1	0	GLI.M..	PUEBLA MONTALBÁN
16	1992	11	5	B.O. PLACA2,8CM.	0	0	GL I.L. PARO.	VILLAMIEL
17	1991	11	10	B.O. 0,4	0	0	GL I.L.	CAMARENILLA
18	1991	11	11	B.O. PLACA 2CM.	0	0	GL I.L.	TORRIJOS
19	1999	4	11	B.O. 1,2 PLACA	1	0	GL. I.L.	EL CARPIO DE TAJO
20	1996	2	9	B.O.1,5CM.	1	0	GL. I.L.	FUENSALIDA
21	1992	8	11	B.O.PLACA 2 CM, KAPOSI,H.SIMPLE, LV.	0	1	ANFOT. B	LA NAVA DE RICOMALILLO
22	1991	4	7	B.O.0,5 CM.	1	0	EXTIRP.	BURUJÓN

Nº	AÑO P.	M.P	M.C.	F_CLINICA	GR	VIH	TTO	DOMICILIO
23	1991	8	9	B.O. 0,8CM.	1	0	GL. I.L.	ILLESCAS
24	1991	3	7	B.O. 0,8CM, 2 DE 0,2X0,5CM	1	0	GL. I.L.	TOLEDO
25	1997	3	4	B.O. 2,5CM.	1	0	GL. I.L.	UGENA
26	1996	2	5	B.O. 1CM.	0	0	GL. I.L.	ALMOROX
27	1995	9	10	B.O. PLACA 10CM.	1	0	GL. I.L.	NOVÉS
28	1992	11	9	B.O. PLACA 9CM	0	0	GL. I.L.	TORRIJOS
29	1991	8	5	B.O.2,5 CM.	1	0	GL. I.L.	PUEBLA MONTALBÁN
30	1996	3	10	B.O.1CM.	0	0	GL. I.L.	PUEBLA MONTALBÁN
31	2001	2	9	B.O.1,5CM.	1	0	GL. I.L.	MOCEJÓN
32	1991	8	3	2CM.	1	0	GL. I.L.	PUEBLA MONTALBÁN
33	2000	2	3	B.O. 1,3X0,5CM.	1	0	GL. I.L.	VILLALUENGA SAGRA
34	1990	10	5	B.O. 0,4	1	0	GL. I.L.	FUENSALIDA
35	1991	8	3	B.O. 0,3 CM.	0	0	GL. I.L.	NOVÉS
36	1992	3	11	B.O. PLACA 5X3CM	0	0	GL. I.L.	ESCALONILLA
37	1991	8	2	B.O.2,5CM.	1	0	GL. I.L.,CRIOT.	CARRANQUE
38	1998	5	6	B.O. 0,7CM.	1	0	GL. I.L.	NUMANCIA SAGRA
39	1991	11	6	B.O.2CM.	1	0	GL. I.L.	PANTOJA
40	1991	8	3	B.O. 0,5CM.	0	0	GL. I.L.	TOLEDO
41	1994	6	1	B.O. 2CM.	1	0	GL. I.L.	EL ROMERAL
42	1992	2	3	B.O. 1CM.	1	0	GL. I.L.	VISO SAN JUAN
43	1999	4	11	B.O. 1CM.	1	0	GL. I.L.	TORRIJOS
44	2001	4	8	B.O. 1,5CM.	1	1	GL. I.L.	TORRIJOS
45	1995	9	2	B.O. 1,2CM.	1	0	GL. I.L.	AÑOVER DE TAJO
46	1992	10	5	B.O. 2CM.	1	0	GL. I.L.	TOLEDO
47	1991	9	11	B.O.I.M.PLACA MAMELONADA, LEUC.O.VELLOSA.LV.	0	1	GL. I.M	TOLEDO
48	1993	4	12	B.O. 1,5 Y 1CM.NÓDOLOS	1	0	GL. I.L.	ALCABÓN
49	1993	7	5	B.O. 2,5 CM.PLACA	1	0	GL. I.L.	VALMOJADO
50	1992	6	7	B.O. 0,4 CM.PÁP.	1	0	GL. I.L.	TORRIJOS
51	1997	7	4	B.O. 0,5 CM.PÁP.	1	0	GL. I.L.	ILLESCAS
52	1992	1	8	B.O. 1,2CM.PLACA IMPETIG.	1	0	GL. I.L., PARO.	FUENSALIDA
53	1993	7	4	B.O. 1,5 CM.PLACA	1	0	GL.I.L.	ILLESCAS
54	1993	7	3	B.O. 1,5 CM.PLACA	1	0	GL. I.L.	ALCABÓN

Nº	AÑO P.	M.P	M.C.	F_CLINICA	GR	VIH	TTO	DOMICILIO
55	1993	5	12	B.O. 0,6 CM.PÁPULA	1	0	GL I.L.	PUEBLA MONTALBÁN
56	1992	10	11	B.O. 3,5X3CM.PLACA	1	0	GL. I.L.	VENTAS RETAMOSA
57	1993	9	4	B.O 3X4,1X1,5 CM.PLACAS	1	0	GL. I.L.	YUNCOS
58	1992	2	9	B.O. 0,3 CM PÁPULA	1	0	GL. I.L.	UGENA
59	1994	6	9	B.O.1CM.N'D.	1	0	GL. I.L.	BURUJÓN
60	1997	11	1	B.O.1CM.NÓD.	1	0	GL. I.L.	YELES
61	1990	9	10	B.O 0,5CM.PÁP.	1	0	GL I.L.	CASARRUBIOS MONTE
62	1996	4	10	B.O.1CM. NÓD.	0	0	GL. I.L.	TORRE DE ESTEBAN HAMBRÁN
63	1994	11	8	B.O.1CM, 3X03CM.NÓD.	1	0	GL. I.L.	TORRIJOS
64	1995	7	2	B.O. 0,5CM.PÁP.	0	0	GL. I.L	VALMOJADO
65	1993	4	7	B.O. 3CM.PLACA	1	0	GL. I.L. PARO.	MOCEJÓN
66	1995	8	2	B.O. 1,3X1 PLACA	0	0	GL. I.L.	OLIAS DEL REY
67	1992	4	11	B.O 2,5 Y 1,4 CM.PLACA Y NÓD.	1	0	GL I.L.	VILLASEQUILLA DE YEPES
68	2001	2	6	B.O.2CM.PLACA	0	1	GL I.L.	OLIAS DEL REY
69	2001	6	2	B.O. TUMORAC. CRATERIFORME3,5CM	1	0	GL .I.L.	ESCALONILLA
70	2001	1	9	B.O. 1CM.	1	0	GL. I.L.	YUNCOS
71	1991	11	6	B.O. 0,8CM PÁP.	0	0	GL. I.L.	NOVÉS
72	1991	2	3	B.O. 0,2X0,3 CM	1	0	EXTIRP.	PORTILLO DE TOLEDO
73	1991	10	5	B.O. 1CM.PLACA	1	0	GL. I.L.	ILLESCAS
74	1993	6	8	B.O. 2CM.PLACA	0	0	GL. I.L.	TOLEDO
75	1992	5	9	B.O. 1CM.PLACA	0	0	GL. I.L.	CAMARENA
76	1997	12	4	B.O.1,5CM.PLACA	1	0	GL. I.L.	CONSUEGRA
	1996	7	11	B.O. 3CM. PÁP-NOD COST.	0	0	GL. I. L., I.M., ITRAC. PARO.	VENTAS CON PEÑAGUILERA
78	1997	9	12	B.O.0,3CM PÁP.	0	0	GL. I.L.	PUEBLA MONTALBÁN
79	1992	3	9	B.O. 1CM. NÓD.	1	0	GL. I.L.	TORRIJOS
77	1991	12	9	B.O. 1CM.NÓD.COSTR.	0	0	GL. I.L..	CAMARENA
81	1992	7	5	B.O. 0,8 PÁP	1	0	GL. I.L.	RECAS
82	1992	6	1	B.O. 1,5X2CM.PLACA	1	0	GL. I.L.	OLIAS DEL REY
83	2000	12	9	B.O.1CM.PÁP.	1	0	GL I.L.	YUNCOS
84	1991	12	4	B.O. 0,5CM.PÁP.	1	0	GL. I.L.	ALAMEDA SAGRA
85	1991	8	7	B.O.2CM. NÓD.	1	0	GL. I.L.	OLIAS DEL REY

Nº	AÑO P.	M.P	M.C.	F_CLINICA	GR	VIH	TTO	DOMICILIO
86	1993	8	5	B.O. 3CM. PLACA	1	0	GL. I.L.	PUEBLA MONTALBÁN
87	1993	7	4	B.O.1,2X0,5 PLACA	1	0	GL. I.L.	CAMUÑAS
88	1993	9	5	B.O. 3X2 PLACA	1	0	GL. I.L.	MOCEJÓN
89	2000	8	4	B.O.0,3CM. PÁP.	1	0	EXTIRP.	TOLEDO
90	1994	3	2	B.O. 2CM. PLACA, L.L.C.	0	0	GL. I.L.	CAMARENA
91	1993	10	11	B.O. 1CM.PÁP-NOD.	1	0	GL. I.L.	FUENSALIDA
92	1992	8	9	B.O. 1,5 CM.PLACA	1	0	GL. I.L.	ILLESCAS
93	1995	12	1	B.O. 0,8CM.PLACA	1	0	EXTIRP.	ALCAUDETE DE LA JARA
94	1991	2	6	B.O. 0,3CM.PÁP.	0	0	EXTIRP.	PUEBLA MONTALBÁN
95	1991	6	9	B.O. 0,5CM.PÁP.	1	0	GL. I.L.	RECAS
96	1996	9	2	B.O. 2,5x1cm. PLACA	1	0	GL. I.L.	FUENSALIDA
97	2001	6	2	B.O. 2,5CM PLACA EROSIVA.	1	0	GL. I.L.	CAMARENILLA
98	2001	11	5	B.O. PLACA COSTROSA 1,5CM	1	0	GL. I.L.	CARPIO DE TAJO
99	1997	7	8	B.O. PLACA EXU.COSTR.10CM	1	0	GL.I.M.	DOSBARRIOS
100	2002	1	5	B.O.1 CM.	1	0	GL. I.L.	LA MATA
101	2003	11	2	B.O. 0,7CM.	1	0	GL. I.L.	CASABUENAS
102	2002	6	7	B.O.PLACA ERIT.QUERAT.	1	0	GL. I.L.	PUEBLA MONTALBÁN
103	2002	7	11	B.O. 0,7CM.	1	0	GL. I.L.	ILLESCAS
104	2001	11	5	B.O.PLACA 2CM.	1	0	EXTIRP.	CAMARENILLA
105	2001	6	2	B.O. PLACA 2CM.	1	0	GL. I.L.	AJOFRÍN
106	2001	8	9	B.O. 1CM, 3X0,5CM.LV.	1	0	GL. I.L.,I.M., ANF.B	ALBARREAL DE TAJO
107	2001	2	3	B.O. PLACA ERIT.EDEMAT.ULCER.	1	0	GL. I.L.	SONSECA
108	2002	11	10	B.O. ESCAMOCOSTR.1CM.	1	0	GL. I.L.	VALMOJADO
109	2003	5	7	B.O PÁP.1,5CM.	1	0	GL.I.L.	CAMARENA
110	2002	4	11	B.O. 1CM.	1	0	GL.I.L.	CAMARENA
111	2002	11	4	B.O. PLACA1,2CM	1	0	GL. I.L.	TORRIJOS
112	2002	9	4	B.O. PAP.1CM.	1	0	IMIQUIMOD, GL. I.L.	YUNCOS
113	2002	10	2	B.O.PLACA 1,5CM.	1	0	GL. I.L.	CARMENA
114	2003	2	6	B.O.PLACA COSTR.1,5X2CM	1	0	GL.I.L.	FUENSALIDA
115	2001	11	12	B.O.2CM.	1	0	GL.I.L.	ILLESCAS
116	2002	6	7	B.O.PLACA 1,5	1	0	GL.I.L.	VAL DE STO. DOMINGO
117	2003	4	7	B.O.0,7	1	0	GL. I.L.	FUENSALIDA

Nº	AÑO P.	M.P	M.C.	F_CLINICA	GR	VIH	TTO	DOMICILIO
118	2002	12	7	B.O.QUERATÓSICA 1CM.	1	0	GL. I.L.	FUENSALIDA
119	2002	11	5	B.O. 1CM.NÓD.	1	0	G.L. I.L.	ILESCAS
120	2003	11	2	B.O. NODULAR, 1,2 CM.	1	0	GL. I.L.	TORRIJOS
121	2001	8	1	B.O.0,5CM.	1	0	GL.I.L.	TORRIJOS
122	1992	11	12	B.O. PÁPULA 0,7 CM.		0	GL.I.L.	ILLESCAS
123	2001	12	6	B.O. PÁP. COSTROSA1CM.		0	GL.I.L.	ILLESCAS
124	2002	10	10	B.O. PLACA DESCAMAT. 2CM.		0	IMIQUIMOD GL.I.L.	ESCALONILLA
125	2000	6	7	B.O.NÓD. ULCERADO 1,5 CM.		0	GL.I.L.	VILLALUENGA SAGRA
126	1999	12	1	B.O. PLACA ECZEM. 1,5 CM.		0	GL.I.L.	FUENSALIDA
127	1999	8	2	B.O. 0,5 CM. CADA UNA		0	GL.I.L.	YUNCLER
128	2000	5	12	B.O. NÓD. COSTROSO 2CM.		0	GL. I.L., PARO., ITRA.	GERINDOTE
129	1996	7	10	B.O.I.M. PÓLIPO C.VOCAL IZQ.	1	0	GL. I.M.	TOLEDO
130	1996	2	5	B.O.I.M. LEUCOQUERATOSIS	1	0	EXTIRP.	AJOFRIN
131	2003	3	6	B.O.I.M.MASA SUPRAGLÓTICA	1	0	ANFOT.	YUNCLILLOS

## Abreviaturas

Nº	Número de caso.	L.V.	Leishmaniasis visceral.
ID.	Iniciales del paciente.	L.L.C.	Leucemia linfática cronica.
Nº LES	Número de lesiones.	GL.I.L.	Glucantime intralesional
T.EVOL	Tiempo de evolución en meses.	GL.I.M.	Glucantime intramuscular.
AÑO P	Año de picadura.	PARO.	Paromomicina .
M.P.	Mes de picadura.	ANFOT.B	Anfotericina B.
M.C.	Mes de consulta .	ITRA.	Itraconazol.
GR.	Granuloma	CRIO.	Crioterapia.
B.O.	Botón de Oriente.	EXTIRP.	Extirpación.
B.O.I.M.	Botón de Oriente de inoculación mucosa.		

## ANEXO II

### NUMERO DE CASOS DE LEISHMANIA Y TASAS POR 100.000 HTES. SEGÚN AÑO DE PICADURA Y SEXO AREA SANITARIA DE TOLEDO\*

AÑO	VARONES		MUJERES		AMBOS SEXOS	
	Nº CASOS	TASA	Nº CASOS	TASA	Nº CASOS	TASA
1991	10	5,66	10	5,61	20	5,64
1992	5	2,79	12	6,66	17	4,73
1993	1	0,55	12	6,58	13	3,58
1994	1	0,54	4	2,17	5	1,36
1995	2	1,07	4	2,14	6	1,61
1996	3	1,59	6	3,18	9	2,39
1997	4	2,10	6	3,14	10	2,62
1998	2	1,03	4	2,07	6	1,55
1999	5	2,55	0	0,00	5	1,28
2000	2	1,01	4	2,03	6	1,52
2001	9	4,45	5	2,49	14	3,47
2002	6	2,90	6	2,93	12	2,92
2003	2	0,95	4	1,93	6	1,44
1991-2003	52	2,09	77	3,09	129	2,59

Fuente: Datos de la serie

\*Se ha eliminado el año 1990, de picadura, para el cálculo de tasas, por no corresponder a año completo.

### NUMERO DE CASOS DE LEISHMANIA Y TASAS POR 100.000 HTES. SEGÚN AÑO DE CONSULTA Y SEXO AREA SANITARIA DE TOLEDO\*

AÑO	VARONES		MUJERES		AMBOS SEXOS	
	Nº CASOS	TASA	Nº CASOS	TASA	Nº CASOS	TASA
1991	4	2,26	4	2,25	8	2,25
1992	9	5,03	9	4,99	18	5,01
1993	3	1,65	13	7,13	16	4,40
1994	2	1,09	8	4,34	10	2,72
1995	0	0,00	5	2,68	5	1,34
1996	3	1,59	8	4,24	11	2,92
1997	2	1,05	4	2,10	6	1,57
1998	1	0,52	5	2,59	6	1,55
1999	4	2,04	2	1,02	6	1,53
2000	4	2,02	1	0,51	5	1,26
2001	5	2,47	5	2,49	10	2,48
2002	7	3,39	5	2,44	12	2,92
2003	9	4,28	7	3,37	16	3,83







PROVINCIA	AÑO DE INCIDENCIA							TOTAL 1982-96
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	
Huelva	1	0	0	2	0	2	0	5
Huesca	5	1	2	2	0	2	1	13
Jaén	4	12	1	0	3	0	2	22
León	0	0	1	1	0	0	0	2
Lleida	1	0	2	0	0	0	1	4
Logroño	0	0	0	0	0	0	1	1
Lugo	0	0	0	0	0	0	0	0
Madrid	19	9	18	19	12	8	8	93
Málaga	6	6	9	10	11	3	2	47
Murcia	1	1	2	2	3	3	0	12
Navarra	1	0	2	2	1	0	0	6
Ourense	0	0	0	0	0	0	0	0
Asturias	0	0	1	0	0	0	0	1
Palencia	0	0	0	0	0	0	0	0
Palmas de Gran Canaria	0	0	0	0	0	1	0	1
Pontevedra	0	0	0	0	0	0	0	0
Salamanca	0	0	1	1	0	1	0	3
Santa Cruz de Tenerife	0	0	0	0	0	0	0	0
Santander	0	0	1	0	0	0	0	1
Segovia	0	1	0	1	0	0	0	2
Sevilla	1	4	4	1	0	1	0	11
Soria	0	0	0	0	0	0	0	0
Tarragona	0	3	2	0	0	3	7	15
Teruel	2	1	2	0	0	1	1	7
Toledo	2	2	5	2	1	1	0	13
Valencia	8	7	6	6	7	8	4	46
Valladolid	0	0	0	0	0	0	1	1
Vizcaya	0	0	0	0	1	0	1	2
Zamora	0	0	0	0	0	0	0	0
Zaragoza	1	4	1	4	2	2	1	15
Ceuta y Melilla	0	0	1	0	0	1	0	10
ESPAÑA	122	93	122	95	89	82	72	683

Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria. Declaración numérica. Centro Nacional de Epidemiología.

Los datos que anteceden se refieren a todos los casos de leishmaniasis, tanto visceral como cutánea, y no se ajustan en absoluto a la realidad e implican una subdeclaración evidente. Si tenemos en cuenta que, en Toledo, los datos E.D.O nos dan una cifra de 13 casos para todo el periodo 1982-1996, y sólo de 1991-1996 tenemos recogidos 68 casos, probablemente la declaración no alcance ni siquiera a las leishmaniasis viscerales. La declaración de los casos cutáneos por nuestra parte fue del

0%, debido, fundamentalmente al desconocimiento y falta de información absolutos de la obligatoriedad de hacerlo. Ello implica la necesidad de una mejor coordinación e información mutua del escalón asistencial y los equipos provinciales, autonómicos y nacionales de epidemiología, a la hora de la recogida de datos indispensable para enfrentar cualquier enfermedad.

**TABLA DE EVOLUCIÓN DE LAS TASAS DE LEISHMANIA POR 100.000 HABITANTES SEGÚN PROVINCIA - ESPAÑA 1982-1996**

PROVINCIA	AÑO DE INCIDENCIA							
	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
Alava	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Albacete	0,30	0,30	0,00	0,29	0,00	0,29	0,29	0,29
Alicante	0,17	0,51	0,59	0,50	1,15	0,33	0,48	1,74
Almería	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,22	0,43
Ávila	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,55
Badajoz	0,16	0,00	0,15	0,46	0,00	0,30	0,30	0,00
Palma de Mallorca	0,15	0,15	0,29	0,44	0,59	0,00	1,24	1,07
Barcelona	0,35	0,24	0,11	0,63	0,43	0,24	0,28	0,13
Burgos	0,00	0,00	0,00	0,28	0,00	0,00	0,28	0,00
Cáceres	0,00	0,24	0,00	0,48	0,24	0,00	0,00	0,00
Cádiz	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,09	0,09
Castellón de la Plana	0,69	0,23	0,69	0,00	0,92	0,91	1,35	1,78
Ciudad Real	0,00	0,21	0,21	0,00	0,00	0,00	0,20	0,00
Córdoba	0,00	0,28	0,00	0,00	0,40	0,53	0,26	0,39
Coruña (A)	0,00	0,00	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00	0,09
Cuenca	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Girona	0,00	1,06	1,25	1,45	0,82	1,02	0,00	0,00
Granada	0,00	0,00	0,13	0,51	0,13	1,01	0,38	0,25
Guadalajara	0,00	2,08	1,38	0,00	0,00	0,68	0,68	2,03
Guipuzcoa	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Huelva	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Huesca	0,00	0,00	1,40	0,47	0,48	0,95	2,84	0,95
Jaén	0,00	0,63	0,78	0,16	0,62	0,31	0,30	0,45
León	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Lleida	1,13	1,13	1,41	0,57	1,14	0,00	0,28	0,28
Logroño	0,00	0,00	0,00	0,39	0,38	0,38	0,00	0,00
Lugo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Madrid	0,00	0,13	0,34	0,44	0,29	0,27	0,33	0,18
Málaga	0,10	0,75	0,55	0,45	0,35	0,78	0,25	0,00
Murcia	0,42	0,41	0,00	0,00	0,30	0,10	0,19	0,00
Navarra	0,00	0,39	0,00	0,19	0,00	0,00	0,00	0,00

PROVINCIA	AÑO DE INCIDENCIA							
	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
Ourense	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Asturias	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Palencia	0,54	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Palmas de Gran Canaria	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Pontevedra	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Salamanca	0,00	0,27	0,00	0,00	0,00	0,28	0,27	0,00
Santa Cruz de Tenerife	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Santander	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Segovia	0,00	0,00	0,67	0,67	0,66	1,32	0,00	0,00
Sevilla	0,07	0,00	0,20	0,13	0,00	0,06	0,00	0,06
Soria	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Tarragona	0,78	0,58	1,92	2,11	0,38	1,33	0,00	0,18
Teruel	0,00	0,00	0,00	1,34	0,00	0,00	0,00	0,00
Toledo	0,42	0,42	0,00	1,66	0,21	1,02	0,81	0,00
Valencia	0,05	0,39	0,19	0,14	0,19	0,34	0,24	0,37
Valladolid	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	0,00	0,00
Vizcaya	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Zamora	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,45	0,00	0,00
Zaragoza	0,24	0,00	0,12	0,24	0,85	0,61	0,84	0,48
Ceuta y Melilla	0,00	0,00	0,00	0,00	0,85	0,00	4,88	0,81
ESPAÑA	0,12	0,20	0,22	0,31	0,25	0,25	0,25	0,22

Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria. Declaración numérica. Centro Nacional de Epidemiología

**TABLA DE EVOLUCIÓN DE LAS TASAS DE LEISHMANIA POR 100.000 HABITANTES SEGÚN PROVINCIA- ESPAÑA 1982-1996(CONTINUACIÓN).**

PROVINCIA	AÑO DE INCIDENCIA							TOTAL 1982-96
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	
Alava	0,00	0,00	0,00	0,36	0,00	0,00	0,35	0,05
Albacete	0,00	0,00	0,29	0,28	0,00	0,00	0,00	0,15
Alicante	1,24	0,62	0,92	1,13	1,11	0,29	0,37	0,75
Almería	0,43	0,00	0,22	0,21	0,00	0,20	0,20	0,13
Ávila	0,00	0,00	0,00	0,57	1,13	0,00	0,00	0,15
Badajoz	0,15	0,00	0,15	0,00	0,00	0,00	0,15	0,12
Palma de Mallorca	1,43	1,13	3,02	0,65	0,00	0,00	0,00	0,68
Barcelona	0,55	0,26	0,17	0,15	0,40	0,42	0,34	0,31
Burgos	0,00	0,28	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06
Cáceres	0,24	0,00	0,24	0,48	0,71	0,24	0,94	0,25
Cádiz	0,00	0,00	0,09	0,00	0,00	0,18	0,00	0,03
Castellón de la Plana	0,44	0,22	0,67	0,22	0,43	1,08	0,22	0,66

PROVINCIA	AÑO DE INCIDENCIA							TOTAL
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1982-96
Ciudad Real	0,41	0,21	0,42	0,41	0,20	0,00	0,41	0,18
Córdoba	0,39	0,00	0,26	0,13	0,00	0,13	0,13	0,19
Coruña (A)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
Cuenca	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Girona	0,00	0,39	0,39	0,19	0,19	0,18	0,55	0,49
Granada	0,49	1,14	0,50	0,24	0,48	0,83	0,59	0,45
Guadalajara	1,34	0,00	0,68	1,33	0,65	1,92	1,28	0,94
Guipuzcoa	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Huelva	0,22	0,00	0,00	0,44	0,00	0,44	0,00	0,08
Huesca	2,37	0,48	0,96	0,95	0,00	0,95	0,48	0,88
Jaén	0,60	1,88	0,16	0,00	0,45	0,00	0,30	0,44
León	0,00	0,00	0,19	0,19	0,00	0,00	0,00	0,03
Lleida	0,28	0,00	0,56	0,00	0,00	0,00	0,28	0,47
Logroño	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,37	0,10
Lugo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Madrid	0,38	0,18	0,36	0,37	0,23	0,15	0,15	0,25
Málaga	0,49	0,52	0,77	0,84	0,91	0,24	0,16	0,48
Murcia	0,09	0,10	0,19	0,19	0,27	0,27	0,00	0,17
Navarra	0,19	0,00	0,38	0,38	0,19	0,00	0,00	0,12
Ourense	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Asturias	0,00	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
Palencia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04
Palmas de Gran Canaria	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,12	0,00	0,01
Pontevedra	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Salamanca	0,00	0,00	0,28	0,28	0,00	0,27	0,00	0,11
Santa Cruz de Tenerife	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Santander	0,00	0,00	0,19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
Segovia	0,00	0,68	0,00	0,68	0,00	0,00	0,00	0,31
Sevilla	0,06	0,25	0,24	0,06	0,00	0,06	0,00	0,08
Soria	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Tarragona	0,00	0,55	0,36	0,00	0,00	0,52	1,21	0,65
Teruel	1,35	0,70	1,39	0,00	0,00	0,70	0,70	0,41
Toledo	0,40	0,41	1,01	0,40	0,20	0,19	0,00	0,47
Valencia	0,37	0,33	0,28	0,28	0,32	0,36	0,18	0,27
Valladolid	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,20	0,03
Vizcaya	0,00	0,00	0,00	0,00	0,09	0,00	0,09	0,01
Zamora	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,03
Zaragoza	0,12	0,48	0,12	0,47	0,24	0,23	0,12	0,34
Ceuta y Melilla	0,00	0,00	0,79	0,00	0,00	0,73	0,00	0,52
ESPAÑA	0,31	0,24	0,31	0,24	0,22	0,20	0,18	0,23

Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria. Declaración numérica. Centro Nacional de Epidemiología

**NUMERO ANUAL DE CASOS DE LEISHMANIA POR COMUNIDAD  
AUTONOMA-ESPAÑA.1982-1996**

COMUNIDAD AUTONOMA	AÑO DE INCIDENCIA							
	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
ANDALUCIA	2	14	15	12	12	24	12	12
ARAGON	2	0	4	5	8	7	13	6
ASTURIAS	0	0	0	0	0	0	0	0
BALEARES	1	1	2	3	4	0	9	8
CANARIAS	0	0	0	0	0	0	0	0
CANTABRIA	0	0	0	0	0	0	0	0
CASTILLA-LA MANCHA	3	7	3	9	1	7	7	4
CASTILLA-LEON	1	1	1	2	1	5	2	1
CATALUÑA	24	23	26	49	30	23	14	8
EXTREMADURA	1	1	1	5	1	2	2	0
GALICIA	0	0	0	1	0	0	0	1
MADRID	0	6	16	21	14	13	16	9
MURCIA	4	4	0	0	3	1	2	0
NAVARRA	0	2	0	1	0	0	0	0
PAIS VASCO	0	0	0	0	0	0	0	0
RIOJA	0	0	0	1	1	1	0	0
VALENCIA	6	15	14	9	22	15	17	38
CEUTA y MELILLA	0	0	0	0	1	0	6	1
ESPAÑA	44	74	82	118	98	98	100	88

Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria. Declaración numérica. Centro Nacional de Epidemiología

**NUMERO ANUAL DE CASOS DE LEISHMANIA POR COMUNIDAD  
AUTONOMA-ESPAÑA.1982-1996 (CONTINUACIÓN)**

COMUNIDAD AUTONOMA	AÑO DE INCIDENCIA							TOTAL 1982-96
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	
ANDALUCIA	21	31	22	17	18	17	11	137
ARAGON	8	6	5	6	2	5	3	35
ASTURIAS	0	0	1	0	0	0	0	1
BALEARES	11	8	22	5	0	0	0	46

COMUNIDAD AUTONOMA	AÑO DE INCIDENCIA							TOTAL 1982-96
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	
CANARIAS	0	0	0	0	0	1	0	1
CANTABRIA	0	0	1	0	0	0	0	1
CASTILLA-LA MANCHA	6	3	9	7	3	4	4	36
CASTILLA-LEON	0	2	2	4	2	1	1	12
CATALUÑA	27	17	14	8	20	24	27	137
EXTREMADURA	2	0	2	2	3	1	5	15
GALICIA	0	0	0	0	0	0	0	0
MADRID	19	9	18	19	12	8	8	93
MURCIA	1	1	2	2	3	3	0	12
NAVARRA	1	0	2	2	1	0	0	6
PAIS VASCO	0	0	0	1	1	0	2	4
RIOJA	0	0	0	0	0	0	1	1
VALENCIA	26	16	21	22	24	17	10	136
CEUTA y MELILLA	0	0	1	0	0	1	0	2
ESPAÑA	122	93	122	95	89	82	72	675

Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria. Declaración numérica. Centro Nacional de Epidemiología

### TASAS ANUALES DE LEISHMANIA POR 100.000 HABITANTES SEGÚN COMUNIDAD AUTONOMA-ESPAÑA.1982-1996

COMUNIDAD AUTONOMA	AÑO DE INCIDENCIA							
	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
ANDALUCIA	0,03	0,21	0,23	0,18	0,18	0,35	0,17	0,17
ARAGON	0,16	0,00	0,33	0,42	0,68	0,59	1,09	0,50
ASTURIAS	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
BALEARES	0,15	0,15	0,29	0,44	0,59	0,00	1,24	1,07
CANARIAS	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CANTABRIA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CASTILLA-LA MANCHA	0,18	0,43	0,18	0,54	0,06	0,42	0,41	0,24
CASTILLA-LEON	0,04	0,04	0,04	0,08	0,04	0,19	0,08	0,04
CATALUÑA	0,40	0,39	0,44	0,82	0,50	0,38	0,23	0,13
EXTREMADURA	0,10	0,09	0,09	0,46	0,09	0,18	0,18	0,00
GALICIA	0,00	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,00	0,03
MADRID	0,00	0,13	0,34	0,44	0,29	0,27	0,33	0,18
MURCIA	0,42	0,41	0,00	0,00	0,30	0,10	0,19	0,00
NAVARRA	0,00	0,39	0,00	0,19	0,00	0,00	0,00	0,00
PAIS VASCO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
RIOJA	0,00	0,00	0,00	0,39	0,38	0,38	0,00	0,00
VALENCIA	0,16	0,41	0,38	0,24	0,59	0,40	0,45	0,99

COMUNIDAD AUTONOMA	AÑO DE INCIDENCIA							
	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
CEUTA y MELILLA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,85	0,00	4,88	0,81
ESPAÑA	0,12	0,20	0,22	0,31	0,25	0,25	0,25	0,22

Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria. Declaración numérica. Centro Nacional de Epidemiología

### TASAS ANUALES DE LEISHMANIA POR 100.000 HABITANTES SEGÚN COMUNIDAD AUTONOMA-ESPAÑA.1982-1996 (CONTINUACIÓN)

COMUNIDAD AUTONOMA	AÑO DE INCIDENCIA							TOTAL 1982-96
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	
ANDALUCIA	0,30	0,45	0,31	0,24	0,25	0,23	0,15	0,23
ARAGON	0,67	0,50	0,42	0,50	0,17	0,41	0,25	0,45
ASTURIAS	0,00	0,00	0,09	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
BALEARES	1,43	1,13	3,02	0,65	0,00	0,00	0,00	0,68
CANARIAS	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,06	0,00	0,00
CANTABRIA	0,00	0,00	0,19	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
CASTILLA-LA MANCHA	0,35	0,18	0,54	0,41	0,17	0,23	0,23	0,31
CASTILLA-LEON	0,00	0,08	0,08	0,16	0,08	0,04	0,04	0,07
CATALUÑA	0,44	0,28	0,23	0,13	0,32	0,39	0,44	0,37
EXTREMADURA	0,18	0,00	0,19	0,18	0,27	0,09	0,47	0,17
GALICIA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MADRID	0,38	0,18	0,36	0,37	0,23	0,15	0,16	0,25
MURCIA	0,09	0,10	0,19	0,19	0,27	0,27	0,00	0,17
NAVARRA	0,19	0,00	0,38	0,38	0,19	0,00	0,00	0,12
PAIS VASCO	0,00	0,00	0,00	0,05	0,05	0,00	0,10	0,01
RIOJA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,38	0,10
VALENCIA	0,67	0,41	0,54	0,56	0,60	0,42	0,25	0,47
CEUTA y MELILLA	0,00	0,00	0,79	0,00	0,00	0,73	0,00	0,53
ESPAÑA	0,31	0,24	0,31	0,24	0,22	0,20	0,18	0,23

Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria. Declaración numérica. Centro Nacional de Epidemiología

## ANEXO III

### PROTOCOLO DE LEISHMANIASIS (E.D.O.)

#### INTRODUCCIÓN:

Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades parasitarias extendidas a nivel mundial y que presentan una gran variedad de manifestaciones clínicas: La leishmaniasis visceral es la forma más grave de enfermedad, con una mortalidad próxima al 100% sin tratamiento; la leishmaniasis cutáneo-mucosa y la leishmaniasis cutánea. Estas enfermedades son producidas por diferentes especies del género *Leishmania*, que es un protozoo flagelado transmitido por la picadura de un insecto, el flebotomo hembra.

Desde 1993, se han extendido de manera significativa las regiones con endemia de leishmaniasis, y esta extensión se ha acompañado de un aumento considerable de los casos notificados de esta enfermedad. La extensión geográfica de la enfermedad a nivel mundial se debe a factores ligados al desarrollo, como las emigraciones masivas del campo a la ciudad, los proyectos agroindustriales y las modificaciones medioambientales producidas por el hombre (creación de pantanos, sistemas de riego y pozos). El SIDA y otros estados de inmunosupresión aumenta en las personas infectadas por las leishmanias el riesgo de desarrollar la forma visceral de la enfermedad.

El área de distribución de la Leishmaniasis no está condicionada por la simple presencia del vector, sino por su abundancia, ya que por debajo de ciertos límites de densidad del vector, éste no es lo suficientemente frecuente como para mantener la estabilidad de la enfermedad.

El **agente** implicado en el litoral mediterráneo y en concreto en España es la *Leishmania donovani* y *Leishmania infantum*.

La **transmisión** de la enfermedad depende de tres factores:

- a) Reservorio apropiado de infección;
- b) Un vector adecuado; y
- c) Población susceptible.

El vector responsable de la transmisión es un díptero del género *Phlebotomo*, produciéndose ésta por la picadura de la hembra; en España, las especies de flebotomos responsables son: *P. perniciosus* y *P. ariasi*. También se ha demostrado la transmisión de persona a persona, y por transfusiones sanguíneas, contacto sexual y uso de agujas y jeringas contaminadas, pero son muy raras.

El principal **reservorio** conocido en nuestro país es el perro, aunque también pueden actuar como reservorios los roedores y otras especies silvestres.



La **susceptibilidad** es general, siendo los niños y las personas con inmunodeficiencias (tratamientos inmunosupresores, afecciones hematológicas cancerosas, enfermedades autoinmunes y seropositivos para el VIH), los que con mayor frecuencia desarrollan la enfermedad.

El **período de incubación** en la Leishmaniasis cutánea es de semanas a meses y en la visceral es de 2 a 4 meses, aunque puede oscilar entre diez días y dos años.

En España, a partir de 1982, se hizo enfermedad de declaración obligatoria, notificándose unos 90 casos por año. La mayor incidencia es en el litoral mediterráneo.

## **DEFINICIÓN CLÍNICA DE CASO:**

### **Leishmaniasis Cutánea:**

El cuadro se caracteriza por una lesión granulomatosa única y excepcionalmente múltiple, que, si no se produce sobreinfección bacteriana, cura espontáneamente sin otra secuela que una pequeña cicatriz. Existe una forma difusa de esta enfermedad que no cura espontáneamente y que tiende a las recaídas después del tratamiento.

### **Leishmaniasis Cutáneo-mucosa:**

El cuadro se caracteriza por la aparición de lesiones que pueden conducir a una destrucción extendida y desfigurante de las mucosas de la nariz, boca o garganta (leishmaniasis faríngea).

### **Leishmaniasis Visceral:**

Este cuadro se caracteriza por un comienzo insidioso, manifestándose con fiebre, malestar general, anorexia y pérdida de peso. Más tarde aparece una marcada esplenomegalia, generalmente blanda e indolora, hepatomegalia moderada, adenopatías en regiones inguinal y cervical, anemia y trombocitopenia.

## **CRITERIO DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO:**

-Demostración de la presencia del parásito en aspirados obtenidos de:

- \* Los bordes de la lesión (Leishmaniasis cutánea y cutáneo-mucosa).
- \* Médula ósea, hígado, bazo o ganglios linfáticos (Leishmaniasis visceral).

-Aislamiento (cultivo).

-Serología: Las pruebas que se utilizan con mayor frecuencia son IFI y ELISA, pero únicamente como diagnóstico de presunción.

## **CLASIFICACIÓN DE CASOS:**

### **Caso Sospechoso:**

Enfermedad compatible con la definición clínica de caso de Leishmaniasis visceral, cutánea-mucosa o cutánea.

### **Caso Probable:**

Enfermedad compatible con la definición clínica de caso de Leishmaniasis visceral, cutánea-mucosa o cutánea y con serología positiva a Leishmania.

### **Caso Confirmado:**

Enfermedad compatible con la definición clínica de caso de Leishmaniasis visceral, cutánea-mucosa o cutánea, con visualización del parásito.

## **MODO DE VIGILANCIA:**

A partir de la entrada en vigor del Real Decreto 2210/1995, la leishmaniasis ha pasado a ser enfermedad de declaración obligatoria en zonas endémicas. Aquellas comunidades que la incluyan en su lista deberán remitir al nivel nacional con periodicidad anual un informe conforme al Anexo C. Para recoger la información referente a un caso se podrá utilizar el cuestionario epidemiológico que se expone en el anexo a esta enfermedad.

## **MÉTODOS DE CONTROL:**

### **MEDIDAS PREVENTIVAS:**

#### **Actuaciones sobre el reservorio:**

- Control del perro.
- Proteger a los perros de posibles picaduras de mosquitos mediante: el uso de lociones insecticidas repelentes y evitando que el perro duerma al aire libre.
- No abandonar a los perros y recogida de los perros vagabundos.
- Desinfectar y desinsectar los albergues de animales y cuadras.

**Actuaciones sobre el vector:** Las medidas irán encaminadas a evitar en lo posible el desarrollo de mosquitos en la vivienda y alrededores:

- Utilizar algún sistema de control de insectos (preferentemente no químicos) en el interior de la vivienda.

-En zonas rurales endémicas sería conveniente la instalación de telas mosquiteras en las ventanas de los dormitorios y pintar los muros y ventanas con mezclas de insecticidas residuales.

-Utilizar insecticidas de uso ambiental si las casas tienen lugares como leñeras, registros de agua, cuarto de depuradora de la piscina, etc...

-Evitar la acumulación de restos vegetales, escombreras, basureros, etc...; así como la presencia de aguas estancadas.

### **CONTROL DEL PACIENTE, DE CONTACTOS Y DEL MEDIO:**

Se centran en el tratamiento específico del enfermo. Debería de determinarse el ciclo de transmisión local e interrumpirlo de la manera más práctica posible con la aplicación periódica de insecticidas de acción residual.

### **BIBLIOGRAFÍA:**

- \* Benenson A.S. (Eds.) "El Control de las Enfermedades Transmisibles en el hombre" OPS 1992. Publicación científica 538 (322-326)
- \* Conesa E. Tesis doctoral. "Los Phlebotomos (*Diptera Psychodidae*) de la Comunidad de Madrid. Implicaciones epidemiológicas". Universidad de Murcia 1994.
- \* Mandell G., Gordon R., Benet J., (Eds.). "Enfermedades infecciosas. Principios y práctica" Editorial Médica Panamericana 1991 (2: 2193-2203)
- \* Molina R.. "Phlebotomus perniciosus: aspectos entomológicos prácticos de la Leishmaniasis canina". Curso de enfermedades vectoriales en el perro. Madrid 1995
- \* Organización Mundial de la Salud. "Lucha contra la Leishmaniasis" Serie de informes técnicos, n° 793. Ginebra 1990.
- \* Perea E.J. (Eds.) "Enfermedades infecciosas y microbiología clínica". Ediciones Doyma 1992. (2:975-979)
- \* WHO. "Leishmania/VIH co-infección". Report on the consultative meeting on Leishmania/HIV co-infections. Roma 1994.

**ENCUESTA EPIDEMIOLOGICA DE LEISHMANIASIS****DATOS DE FILIACIÓN DEL ENFERMO**

**Identificación** (apellidos y nombre): \_\_\_\_\_

**Fecha de nacimiento** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_ **Edad:** (Años): \_\_\_ **Sexo:**  
 Hombre Mujer  
 día mes año

**Domicilio** \_\_\_\_\_

**Localidad** \_\_\_\_\_ **Provincia** \_\_\_\_\_

**Tfno.** \_\_\_\_\_

**Ocupación** \_\_\_\_\_ **Lugar** **de**  
**Trabajo:** \_\_\_\_\_

**DATOS CLÍNICOS**

**Fecha de iniciación de síntomas** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**Tipo de leishmaniasis:** Visceral    Cutánea    Mixta

**Sintomatología:** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**Complicaciones**

(Citar): \_\_\_\_\_

**Ingreso en hospital** No    Sí    **Fecha de hospitalización:** \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**Centro** \_\_\_\_\_ **Servicio**  
 \_\_\_\_\_

**DATOS DE LABORATORIO**

**BIOPSIA.**

Resultado y Fecha  
**ORIGEN:** \_\_\_\_\_

**CULTIVO.**

**ORIGEN:** \_\_\_\_\_

**SEROLOGÍA.**

Técnica: \_\_\_\_\_

**DATOS EPIDEMIOLÓGICOS****Caso:** Sospechoso      Probable      Confirmado

<b>Factores de riesgo (precisar en los 2 últimos años)</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>NS/NC.</b>
1.¿Antecedentes de enfermedad inmunosupresora? En caso afirmativo, especificar:			
2.¿Antecedentes de tratamiento inmunosupresor? En caso afirmativo, especificar tipo:			
3.¿Antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral?			
4.¿Antecedente de transfusión? En caso afirmativo, especificar fecha y lugar:			
5.¿Antecedente de transplante?			
6.¿Antecedentes de alcoholismo?			

<b>Existencia de:</b>	<b>CASA*</b>	<b>TRABAJO*</b>	<b>FIN SEMANA*</b>	<b>VACACIONES*</b>	<b>OCIO AL AIRE LIBRE*</b>
Perros enfermos Explotaciones ganaderas Escombros/vertederos					

(\*) Si se considera factor de riesgo indicar dirección.

**DATOS DEL DECLARANTE**

Fecha declaración del caso \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Médico \_\_\_\_\_ que declara el caso

Centro de Trabajo \_\_\_\_\_ Tfno \_\_\_\_\_

Municipio \_\_\_\_\_

Provincia \_\_\_\_\_

## **Resumen**

Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades consecutivas a la infección producida por protozoos del género *Leishmania*, que parasitan las células del sistema retículoendotelial. Se presentan bajo formas viscerales, mucocutáneas, cutáneas, o de coinfección con el VIH.

**Primera parte:** se revisa la epidemiología, historia, complejo etiológico (parásito, vector y reservorio), patogenia, clínica, diagnóstico, control y tratamiento, con énfasis en la leishmaniasis cutánea. Se propone el término “Botón de Oriente de inoculación mucosa” o “Leishmaniasis cutánea de inoculación mucosa” para las formas no viscerales, ni mucocutáneas, localizadas inicialmente en mucosas.

### **Segunda parte:**

**Hipótesis:** existencia de una hipoendemia de leishmaniasis cutánea en el Área Sanitaria de Toledo. **Objetivos:** verificación de la misma y estudio de sus características. **Material y métodos:** estudio retrospectivo de leishmaniasis cutánea y tres casos laríngeos, no viscerales, de enero 1991 a marzo 2004. 131 casos, 148 lesiones, 141 biopsias, 7 frotis. Características clínicas, histológicas y epidemiológicas (edad, sexo, número de lesiones, localización y clínica de éstas, formación de granulomas epitelioides, coinfección VIH, año y mes de consulta, año y mes probable de picadura, distribución geográfica) y tratamiento. Tasas por 100.000 habitantes en el área y datos oficiales. **Conclusiones:** confirmación de la hipoendemia, periurbana y zoonótica, en zona nordeste de Toledo, en relación con ecosistemas de los ríos Tajo, Guadarrama y Alberche y continuidad del foco sur de Madrid. Predominio en adultos (media 49,58 años) y femenino (3/2). Endemia mantenida y no estacional. Formación de granulomas epitelioides preferentemente en 6 primeros meses de evolución. Cuatro varones coinfectados con VIH. Consideramos el antimonio de meglumina intralesional como tratamiento electivo en la leishmaniasis cutánea. Deben coordinarse los niveles epidemiológico y asistencial para el control de la hipoendemia.

## Summary

The leishmaniasis are a group of infectious diseases caused by protozoan of the genus *Leishmania* targeting the reticuloendothelial system cells. Human leishmaniasis presents itself under four clinical expressions: visceral, mucocutaneous, cutaneous and *Leishmania*-HIV co-infection.

**Part I :** epidemiology, history, etiology (parasite, vector and hosts), pathogenesis, clinical features, diagnosis, control and treatment are revised, emphasizing cutaneous leishmaniasis. The term “ Mucous inoculation oriental sore” or “Cutaneous leishmaniasis of mucous inoculation” is proposed to design the forms neither visceral, nor mucocutaneous, initially mucous located.

## Part II :

**Hypothesis:** cutaneous leishmaniasis is hypoendemic in the Health Area of Toledo (Spain). **Objective:** to confirm the hypoendemia and to define its features. **Design and methods:** retrospective case series study of 131 patients, from January 1991 to March 2004. 148 lesions (3 laryngeal, non visceral), 141 biopsies, 7 frotis. Clinical, histopathological and epidemiological features (age, sex, number of lesions, its localization and features, epithelioid granulomas formation, HIV co-infection, year and month of consultation, probable year and month of bite, geographical distribution) and treatment. Rates per 100.000 inhabitants in the area, and official data. **Conclusions:** we confirm the existence of a periurban zoonotic hypoendemia, in the north-eastern Toledo, related to Tajo, Guadarrama and Alberche rivers-ecosystems that continues the south focus of Madrid. Predominance in adults (49,58 years mean) and women (3/2). It's a sustained, non seasonal endemia. Epithelioid granulomas develop mostly in the six first months of evolution. Four males HIV-*Leishmania* coinfecting. Intralesional meglumine antimoniate is our elective treatment of cutaneous leishmaniasis. The epidemiological and care levels must be coordinated to rise a better control of the hypoendemia.