

# Leishmaniasis tegumentaria: una revisión con énfasis en la literatura peruana

*Leishmaniasis: a review with emphasis on the peruvian literature*

**Eliana Sáenz-Anduaga<sup>1</sup>, Leonardo Sánchez-Saldaña<sup>2</sup>,  
Madeleine Chalco-Aguate<sup>3</sup>**

## RESUMEN

Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades parasitarias zoonóticas, producidas por diferentes especies de protozoarios hemoglagelados del género *Leishmania*, transmitida por insectos dípteros hematófagos, correspondientes a diferentes especies de flebótomos o lutzomyias. Estas enfermedades se caracterizan por comprometer la piel, mucosas y vísceras dependiendo de la especie de leishmania y la respuesta inmune del huésped. Son enfermedades crónicas de baja patogenicidad y morbilidad relativa. Es una enfermedad de alta prevalencia en muchas regiones tropicales y subtropicales del mundo. En el Perú constituye una endemia que afecta a 12 departamentos del país, constituyendo la segunda endemia de tipo tropical y la tercera causa de morbilidad por enfermedades transmisibles luego de la malaria y la tuberculosis. En este artículo revisaremos los aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos.

**PALABRAS CLAVE:** *Leishmania*, *Lutzomyia*, enfermedad parasitaria, zoonosis.

## ABSTRACT

The leishmaniasis are a group of parasitic zoonotic diseases, produced by different species of the genus *Leishmania* Protozoan hemoglagelados, hematophagous, corresponding to different species Diptera insects-borne of sand flies or lutzomyias. These diseases are characterized by compromising the skin, mucous membranes and viscera depending on the species of leishmania and the immune response of the host. They are of low pathogenicity and relative morbidity chronic diseases. It is a disease of high prevalence in many tropical and subtropical regions of the world. In Peru constitutes an endemia that affects 12 departments in the country, constituting the second tropical endemic and the third cause of morbidity due to communicable diseases after malaria

and tuberculosis. In this article we will review the epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic aspects.

**KEY WORDS:** *Leishmania*, *Lutzomyia*, parasitic disease and zoonoses.

## INTRODUCCIÓN

Las Leishmaniasis o Leishmaniosis son un grupo de enfermedades parasitarias zoonóticas de evolución crónica, con un amplio y variado espectro clínico, que reflejan un complejo comportamiento del huésped, parásito, vector y medio ambiente; donde las características propias de los actores involucrados en el desarrollo de esta enfermedad juegan un papel importante en la patogenia, respuesta clínica y terapéutica. Como muchas de las entidades metaxénicas y parasitarias requieren para su desarrollo la presencia de reservorios que en este caso son animales vertebrados.

Las Leishmaniasis son enfermedades cosmopolitas en regiones tropicales y subtropicales. Su distribución se extiende desde Asia, Oriente medio, norte y este de África, sur de Europa, hasta América Central y Sudamérica<sup>1</sup>.

1. Médico Asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Militar Central.
2. Profeso Invitado de Post Grado de Dermatología UNMSM. Ex Jefe del Departamento de Dermatología del Hospital Militar Central. Director de la Revista Dermatología Peruana. Presidente de la Sociedad Peruana de Dermatología.
3. Médico Residente del Servicio de Dermatología del Hospital Militar Central.

Se describen en 24 países de América, desde el sur de Estados Unidos (Texas) hasta el norte de Argentina<sup>2,3</sup>. En el Perú, se extienden ampliamente en la Amazonía peruana, afectando a 12 departamentos, constituyéndose en la segunda endemia de tipo tropical y la tercera causa de morbilidad por enfermedades transmisibles luego de la malaria y tuberculosis con un reporte anual de 7000 a 9000 casos probados<sup>4,5,6</sup>. Constituyen un importante problema de salud pública por el gran impacto social que producen y por que enfrentan inconvenientes en el tratamiento por resistencia a los medicamentos, recaídas y reinfecciones, sin contar con que existe escaso interés de las compañías farmacéuticas para el desarrollo de nuevos fármacos antileishmaniásicos<sup>7</sup>.

Las poblaciones más susceptibles de contraer la enfermedad, son aquellas con bajos recursos económicos, que viven en áreas andinas (rurales), selváticas (forestales, madereras) y aquellas poblaciones laborales que por sus condiciones de trabajo requieren desplazarse a áreas endémicas con la consiguiente exposición humana al vector, como son contingentes militares que realizan continuos operativos para combatir el narcotráfico y la subversión<sup>6</sup>, poblaciones que realizan actividades de extracción y explotación de oro, petróleo, madera, y construcción de carreteras<sup>5</sup>. Lo que ocasiona altos costos a la nación con repercusiones laborales y económicas.

Las leishmaniasis ocupan el cuarto lugar<sup>4</sup> entre las enfermedades que producen impacto negativo (social, psicológico, laboral y económico) relacionado a los años de vida ajustados a discapacidad, por lo que demanda mayor interés de los gobiernos y sus políticas de salud, pero que, sin embargo se ve rezagada por los gobiernos de turno, convirtiéndose en la cenicienta de los Programas de Salud Pública.

La presente revisión tiene el objetivo de enfocar la realidad nacional, resaltando aspectos regionales de la epidemiología, etiología y vectores involucrados en las leishmaniasis, así como las descripciones clínicas y enfoques de tratamiento publicados en nuestro medio.

## DEFINICIÓN

Las Leishmaniasis son zoonosis silvestres, caracterizadas por varios síndromes clínicos cutáneos, mucocutáneos y viscerales causados por un protozooario intracelular obligado del género *leishmania*, orden Kinetoplastida<sup>8</sup>, transmitida por insectos dípteros hematófagos y que clínicamente expresan diversos rangos de severidad de lesiones cutáneomucosas con serias repercusiones desfigurantes con riesgo de infecciones sistémicas fatales<sup>9</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

Las Leishmaniasis o Leishmaniosis son un grupo de enfermedades de amplia distribución geográfica en el mundo, encontrándose en áreas áridas, tropicales y subtropicales. La OMS reporta un considerable aumento en la incidencia hasta un 500% en los últimos años<sup>10,11</sup>. Se distribuyen a nivel mundial principalmente en Afganistán, Argelia, Irán, Irak, Arabia Saudita y Siria, siendo éstas las Leishmaniasis del viejo mundo; en América, se identifican como leishmaniasis del nuevo mundo, encontrándose en áreas andinas y selváticas siendo los países más afectados Brasil y Perú, pero, también se describen en Colombia, Bolivia Ecuador y Venezuela<sup>12,13,14</sup>. Pedro Weiss, ya en 1943 menciona que después del paludismo, la enfermedad más extendida en nuestro territorio es la leishmaniosis dérmica<sup>15</sup>. En el Perú se presenta en la vertiente occidental de los Andes y valles interandinos entre altitudes que van desde 1200 msnm hasta los 3000 msnm y en la vertiente oriental andina, desde los 900 msnm, a través de todo el llano amazónico<sup>16</sup> (Figura 1)

La Dirección General de Epidemiología (DGE) del Ministerio de Salud (MINSA), grafica la evolución de la

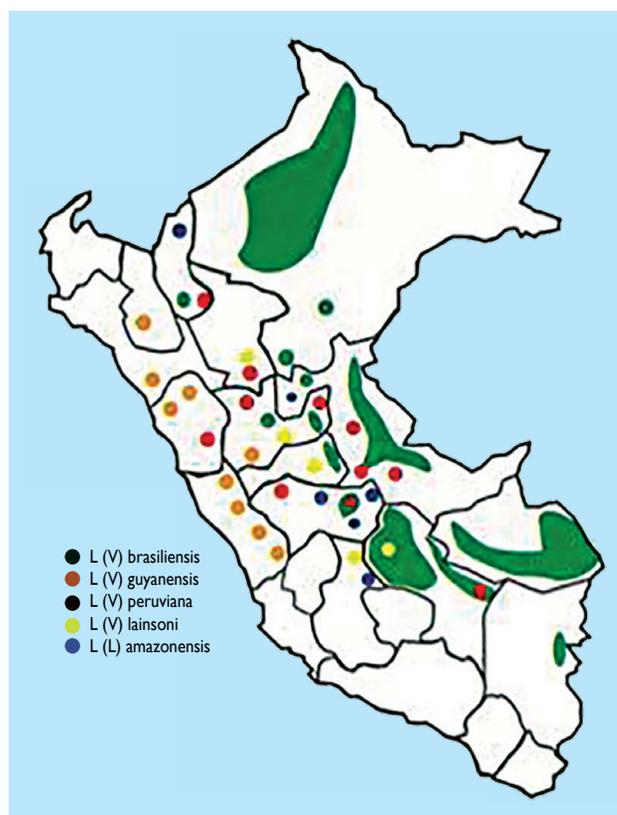


Figura 1: Distribución de las Especies de Leishmania en el Perú.

curva de Leishmaniosis en el Perú (1999-2013) (Figura 2) en la que se puede apreciar un mayor número de casos en el año 2007 con 9783 casos, seguido por 9353 casos el 2011<sup>17</sup>. La distribución de casos clínicos por departamentos y distritos se han descrito en diversas publicaciones, mencionándose los siguientes departamentos como los más afectados: Junín, Loreto, Amazonas, Cuzco, Ayacucho, Huánuco, Cajamarca, San Martín, Madre de Dios y Cerro de Pasco<sup>6,18</sup>, los lugares de contagio más importantes son Satipo (Junín), Nueva Barranca (Loreto), Pichanaqui (Junín), Caballococha (Loreto) y Pichari (Cuzco)<sup>6</sup>. El Sistema de Vigilancia de Salud Pública de DGE también plasma en cuadros estadísticos la evolución de los casos de leishmaniosis en el Perú del 2000 al 2013<sup>17</sup> (Cuadro 1), y la distribución por distritos (Figura 3).

Las Leishmaniasis son consideradas enfermedades ocupacionales, las poblaciones más frecuentemente afectadas son agricultores, militares, mineros, madereros,<sup>6,14,18</sup> las poblaciones militares tienen un alto riesgo debido a diversas actividades que realizan en zonas endémicas como lo muestra el estudio de Oré M, Saenz E y col en el que de 303 cadetes expuestos, 76 (25 %) tuvieron diagnóstico de Leishmaniasis por PCR<sup>19</sup>. No existe predilección por raza o sexo, sin embargo la incidencia es más alta

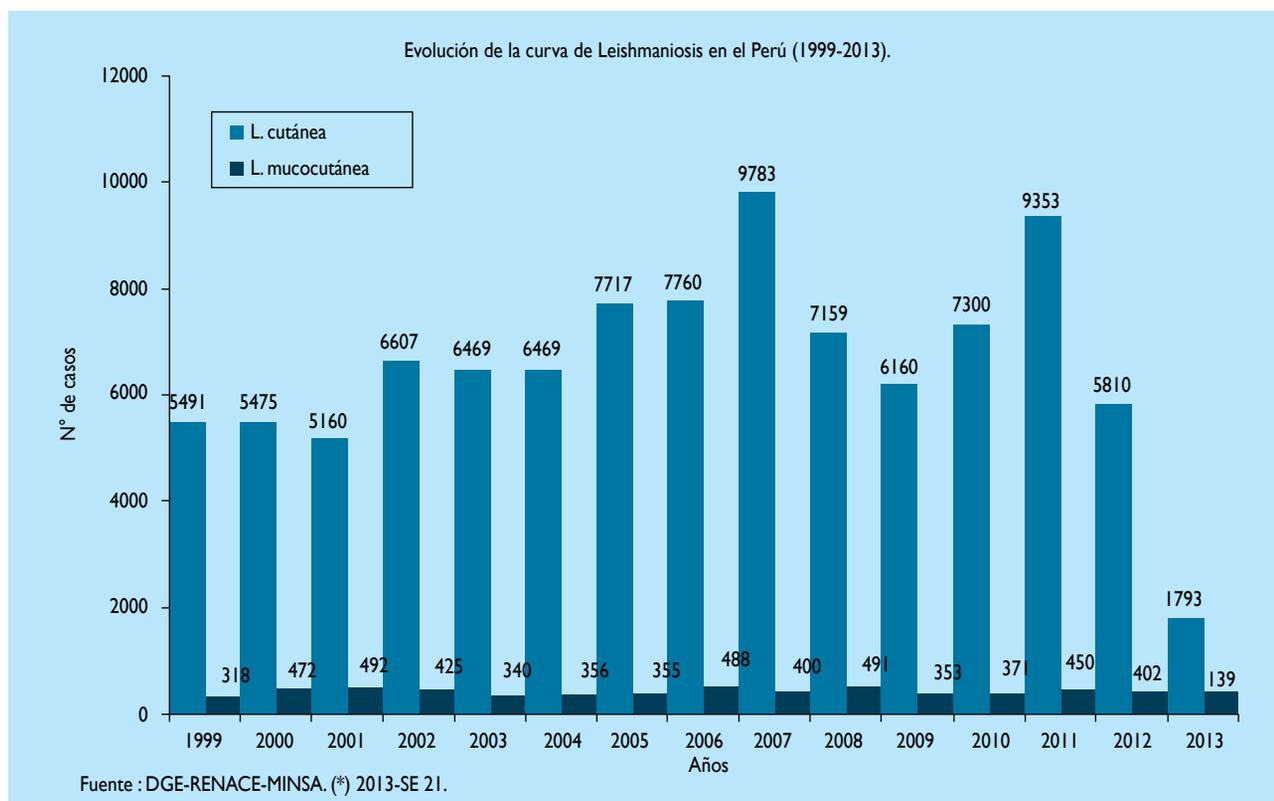
en varones debido a sus ocupaciones<sup>20,21</sup>. El grupo etáreo más afectado es entre los 12 y 30 años<sup>6,14</sup> (adolescentes y jóvenes). La distribución por género y edad de los casos de leishmaniosis también ha sido graficada por RENACE (Red Nacional de Epidemiología) (figura 4).<sup>17</sup>

La epidemiología de la Leishmaniasis es relevante y se relaciona con las características geográficas, con la biología del vector, con la biología e inmunología del parásito y el huésped, lo que la convierte en una enfermedad compleja e interesante en nuestro medio.

## ETIOLOGÍA

La Leishmania, agente causal de las leishmaniasis se presentan en 2 estadios en su ciclo biológico (Figura 5): una promastigota móvil y flagelada (forma infectante) que se multiplica en el vector invertebrado y migra hacia la parte anterior del mosquito (proboscis), otra amastigota inmóvil, intracelular, dentro del macrófago o sistema reticuloendotelial del huésped vertebrado (forma diagnóstica)<sup>22</sup>.

Rondón-Lugo menciona que existe 2 cepas (complejos) aceptadas como productores de la enfermedad<sup>23</sup>: el complejo Leishmania mexicana responsable de producir

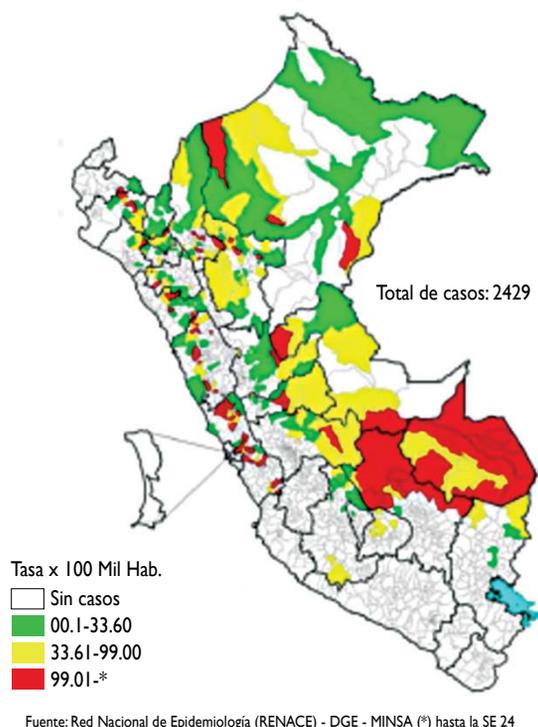


**Figura 2:** Evolución de la curva de Leishmaniosis en el Perú (1999-2013). Cortesía del Sr. Biólogo Rufino Cabrera, Dirección de Epidemiología. MINSA.

**Cuadro 1:** Evolución de los caso de Leishmaniosis en el Perú (2000-2013). Cortesía del Sr. Biólogo Rufino Cabrera, Dirección de Epidemiología. MINSA.

Departamentos	Año													acumulado	%
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012		
Cusco	583	841	1026	534	646	854	1042	806	953	1048	886	849	856	10 924	11.97
San Martín	356	438	344	296	217	317	873	1734	847	376	1056	3142	551	10547	11.56
Cajamarca	410	470	799	1008	1173	1069	753	891	606	427	594	718	116	9334	10.23
Piura	404	409	276	351	468	617	753	1242	542	668	736	780	547	7793	8.54
Junín	434	310	667	267	438	460	929	619	834	752	666	752	481	7609	8.34
Ancash	471	263	487	897	814	892	604	1050	738	354	412	171	248	7401	8.11
Madre de Dios	225	417	510	509	383	854	578	378	313	430	350	662	733	6342	6.95
Lima	638	314	520	644	548	534	334	748	449	351	479	260	246	6065	6.65
La Libertad	418	236	441	404	323	386	259	965	455	356	382	241	236	5102	5.59
Amazonas	379	384	442	529	520	354	304	362	299	276	555	605	367	5376	5.89
Huánuco	530	489	354	338	247	403	346	290	363	263	329	270	269	4491	4.92
Loreto	350	325	363	351	260	240	317	243	215	243	190	306	254	3657	4.01
Ucayali	76	81	66	142	142	223	212	102	105	105	159	124	134	1671	1.83
Pasco	90	70	155	66	164	158	173	99	101	137	154	144	126	1637	1.79
Lambayeque	14	8	25	39	57	267	132	97	132	113	100	151	88	1223	1.34
Puno	64	69	11	17	9	13	25	65	109	182	171	90	153	978	1.07
Ayacucho	22	29	102	62	65	64	93	59	71	60	52	66	76	821	0.90
Apurímac	8	6	17	12	12	11	26	25	16	12	26	22	29	222	0.24
Huancavelica	1	0	2	1	3	0	3	2	3	0	3	0	0	18	0.02
No clasificados*	4	1	0	1	3	1	4	5	4	3	1	2	0	29	0.03
<b>Total</b>	<b>5477</b>	<b>5160</b>	<b>6607</b>	<b>6468</b>	<b>6492</b>	<b>7717</b>	<b>7760</b>	<b>9782</b>	<b>7155</b>	<b>6156</b>	<b>7301</b>	<b>9355</b>	<b>5810</b>	<b>91240</b>	

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia-DGE-RENACE.(\*) Hasta SE 21 2013.

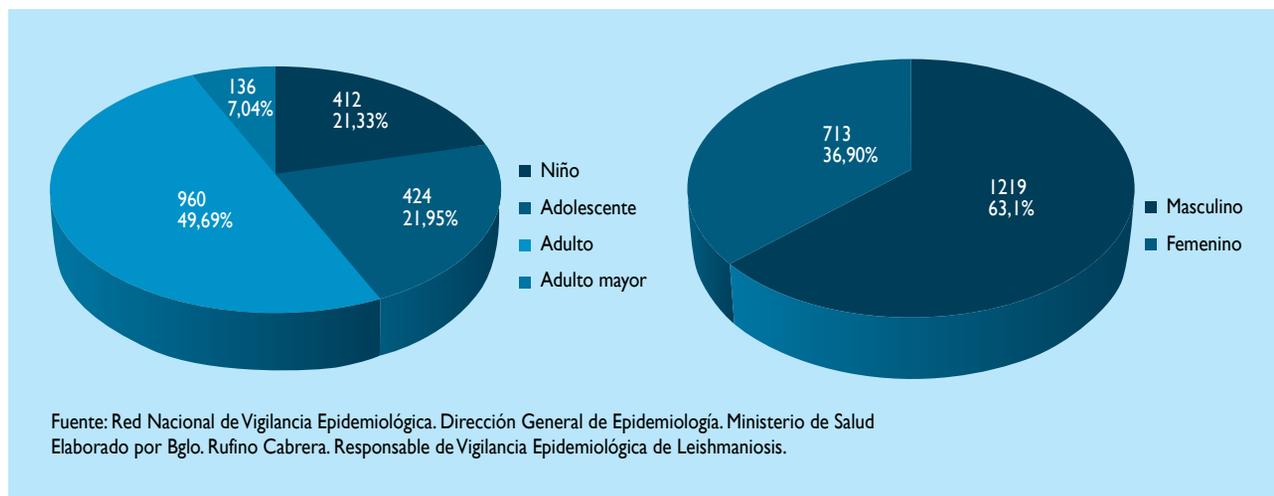


Fuente: Red Nacional de Epidemiología (RENACE) - DGE - MINSA (\*) hasta la SE 24

**Figura 3:** Distribución de Leishmaniosis por Distritos Perú 2013. Cortesía del Sr. Biólogo Rufino Cabrera, Dirección de Epidemiología. MINSA.

la leishmaniasis cutánea del nuevo mundo con tendencia a ubicarse en la piel y el complejo de leishmania *brazilensis* con tendencia a invadir mucosas, especies agrupadas en el subgénero *Viannia* (V). En el Perú se han identificado principalmente 5 especies: *Leishmania* (V) *brazilensis*, *Leishmania* (V) *guyanensis*, *Leishmania* (V) *peruviana*, *Leishmania* *lainsoni* y *Leishmania* *amazonensis*<sup>24</sup>. *L. braziliensis* se asocia frecuentemente con lesiones cutáneas, mucosas y cutáneas mixtas; las *Leishmanias* *peruviana*, *guyanensis* y *lainsoni* son responsables de lesiones cutáneas, en cambio *L. amazonensis* ha sido aislada en lesiones cutáneas localizadas, mucosas y formas cutáneas difusas<sup>22</sup>. En las formas mucocutáneas, la *L. braziliensis* predomina como agente causal, como lo demuestran todos los cultivos realizados por Seminario y col<sup>25</sup> y es el agente causal en el 96.7% de leishmaniasis cutánea selvática en el Hospital Militar<sup>26</sup>.

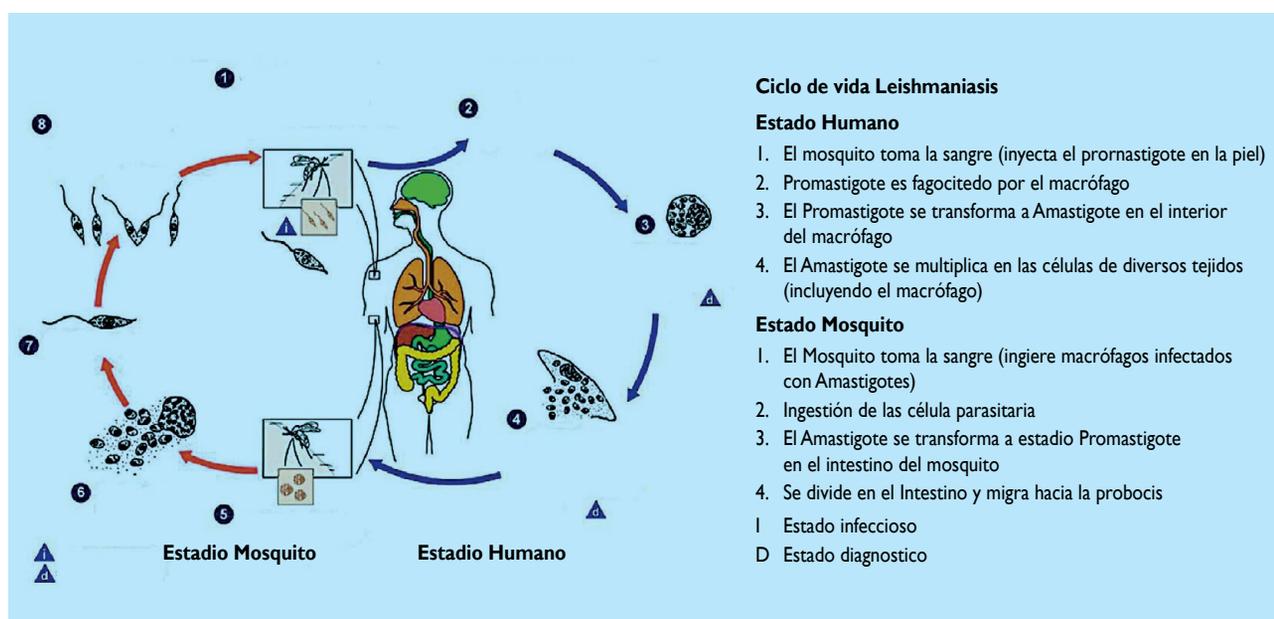
Para la transmisión de la enfermedad se requiere la presencia de un vector, mosquito flebótomo que en el nuevo mundo es del género *Lutzomyia* (“titira” o “manta blanca”), siendo la picadura de la hembra la que trasmite la enfermedad, inoculando entre 10 a 100 promastigotes y que penetran en la dermis,<sup>14</sup> puede realizar múltiples picaduras e inoculaciones. Se han identificado 149 especies



**Figura 4:** Distribución por género y edad de los casos leishmaniasis Perú 2013. Cortesía del Sr. Biólogo Rufino Cabrera, Dirección de Epidemiología. MINSA.

de flebotominos, algunas de ellas consideradas como vectores naturales de la transmisión de leishmaniasis tegumentaria (uta y espundia).<sup>27</sup> En el Perú se han identificado principalmente 5 especies de *Lutzomyia* (L): *L. peruensis* (vector de la leishmania en las provincias de Huarochiri, Otuzco y Bolognesi), *L. ayacuchensis* (en las provincias de Lucanas y Parinacochas), *L. verrucarum* (en las provincias de Bolognesi y Huarochiri), *L. Tejada* (en las provincias de Ambo y Huánuco), *L. pescei* se correlaciona geográficamente con algunas áreas de leishmaniasis, además se han descrito otras *Lutzomyia* como *L. noguchii* y *L. cayennensis*<sup>28,29,30,31</sup>. El mosquito,

cuando intenta alimentarse, regurgita la forma flagelada del parásito (promastigote) a la piel del huésped mamífero. Los receptores del promastigote de la *Leishmania*, que son glicoproteína 63 (gp63) y lipofosfoglicano (LPG),<sup>32</sup> se unen a los macrófagos, son fagocitados y se transforman dentro de los fagolisosomas en la forma no flagelada del parásito (amastigote), donde se multiplican por fisión binaria. Luego de la ruptura del macrófago infectado, los amastigotes son fagocitados por otros macrófagos. Si son ingeridos por otros mosquitos, los amastigotes se transforman en promastigotes y requieren por lo menos de 7 días para ser infectantes<sup>6</sup>. Se ha aislado del extracto de glándulas salivales



**Figura 5:** Ciclo de vida de las leishmanias

del mosquito de *Lutzomyia longyapalii*, el maxidilan, un péptido con actividad vasodilatadora potente que permite al mosquito una mejor succión sanguínea al alimentarse por la picadura y puede tener propiedades inmunosupresoras<sup>33</sup>. Esto explicaría porque la saliva del mosquito es clave en la transmisión de la leishmaniasis, pues, reduce la producción de óxido nítrico por los macrófagos activados.<sup>22,34,35</sup> Además se sabe que las especies de leishmanias han desarrollado varios mecanismos para resistir la actividad digestiva y antimicrobiana de las células fagocíticas.

Una gran variedad de animales silvestres y domésticos, ha sido involucrados como reservorios de las especies de *Leishmania Americana*. Estos van desde perros domésticos, ratas, marsupiales hasta equinos y mulas.

La etiología de la leishmaniasis, representa una armoniosa relación entre el parásito, el vector y sus reservorios.

## PATOGENIA Y PATOLOGÍA

El desarrollo de la leishmaniasis depende de múltiples factores patogénicos, inmunopatogénicos e inmunobiológicos relacionados al parásito y al huésped; y, a factores ambientales (principalmente geográficos), factores que en su conjunto determinan las características clínicas, localización de la enfermedad y la respuesta terapéutica; sin embargo, características propias del vector (presencia de vasodilatadores, anticoagulantes e inmunomodulares en la saliva del flebótomo y magnitud del inóculo) mencionadas líneas arriba también son importantes.

El parásito interfiere las vías de señalización, las cinasas intracelulares, los factores de transcripción y la expresión genética de los macrófagos, comprometiendo la capacidad para generar sustancias leishmanicidas; además alteran la activación, la migración y la capacidad de secretar citocinas T cooperadoras 1 (TH 1) de las células dendríticas<sup>36</sup>.

La leishmaniasis se caracteriza por un espectro de fenotipos que se corresponden con la fuerza de la respuesta inmune mediada por células por parte del hospedero. El sistema inmune del huésped tiene un rol inmunoregulatorio en la expresión de la enfermedad. Así, se sabe desde hace 20 años que la resistencia y susceptibilidad a experimentar la infección está asociada con el desarrollo de la respuesta de dos subpoblaciones celulares T helper Th1 y Th2 respectivamente y que determinan respuestas opuestas.<sup>36,37,38</sup> La enfermedad varía desde formas caracterizadas por pocas lesiones que curan espontáneamente como leishmaniasis cutáneas localizadas correlacionadas con producción de IL-2 e INF- $\gamma$  (respuesta Th1) y que están asociadas con una respuesta positiva de células T antígeno específicas, a enfermedad interna o externa hasta un severo compromiso de

membranas mucosas (mucocutánea) con una hiperrespuesta de la célula T, correlacionado con producción de IL-4 e IL 10; las formas visceral y cutánea difusa (acción también de IL 4 e IL 10) se asocian con una respuesta débil o ausente de la célula T y la progresión y diseminación de la enfermedad se asocia a producción de citoquinas IL 4, IL 5 e IL-10 (respuesta Th2).<sup>6,14,39,40,41</sup>

Los factores relacionados al parásito también cobran gran importancia, resaltan factores de infectividad, patogenicidad, virulencia y el tropismo del mismo,<sup>36</sup> la presencia de lipofosfoglucono y gp63 son dos factores de virulencia importante del promastigote que alteran la función de la célula infectada. Cada una de las especies de *Leishmania* tienen sus propias características inmunobiológicas que la hace particular en la agresividad de la enfermedad, así por ejemplo la *L. braziliensis* es capaz de inducir en las células mononucleares de sangre periférica la producción de un patrón único de citoquinas que pueden contribuir a la generación de linfocitos Th 17 asociados a destrucción tisular, mayor severidad de las lesiones e incremento en el desarrollo de leishmaniasis mucosa.<sup>42,43</sup>

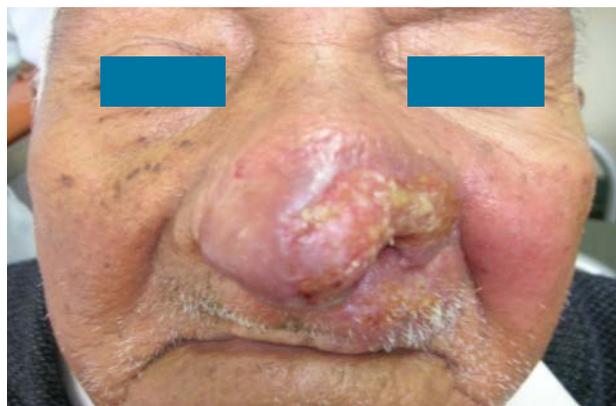
La infección por leishmanias luego de la picadura, como ya se mencionó, puede llevar a un amplio espectro clínico, pero cabe resaltar que la resolución de la enfermedad está asociada al desarrollo de una fuerte respuesta de memoria de larga duración que confiere protección contra la reinfección y relacionada al mantenimiento de la leishmaniasis dentro del huésped en forma de una infección oculta, pero que, bajo ciertas condiciones de inmunosupresión esta inmunidad protectora se ve alterada siendo el huésped susceptible a la reinfección o reactivación de los parásitos latentes<sup>44,45,46</sup>. Por último mencionaremos que se ha encontrado que los neutrófilos juegan un rol importante en la infección por *L. braziliensis* favoreciendo la inducción de una respuesta protectora, hay una cooperación entre neutrófilos y macrófagos para la eliminación de parásitos asociado con producción de TNF $\alpha$  y superóxido<sup>47</sup>.

La expresión clínica de la leishmaniasis tegumentaria, lesión inicial de la enfermedad, muy rica en parásitos, no es otra cosa que la presencia de una fuerte reacción inflamatoria con predominio de histiocitos, linfocitos y monocitos con una gran proliferación de la capa epitelial.<sup>48</sup>

## CLÍNICA

La variada clínica de las leishmaniasis, la convierte en una gran simuladora de lesiones cutáneas de otras patologías por lo requiere que el médico clínico y dermatólogo conozca bien las diferentes expresiones y características clínicas de la enfermedad.

El periodo de incubación de la enfermedad cutánea varía de 2 semanas a 2 meses<sup>14</sup>, reportándose tiempos de 1 a 2 meses en el 38%<sup>6</sup> de casos, la forma mucocutánea se presenta meses a años (hasta 20 a 30 años) después de haber cicatrizado la lesión primaria, Tejada<sup>49</sup> encuentra que el 48.8% de las manifestaciones mucosas se presentan uno a dos años después de la enfermedad cutánea, aunque se ha descrito un caso de presentación mucosa 70 años después de la primoinfección<sup>50</sup> (Figura 6 y 7), pero en general, se puede decir que el 70% de las lesiones surgen en los primeros de 5 años después de la aparición de la lesión cutánea<sup>14</sup>. El síntoma más relevante en la presentación cutánea es el prurito en un 45.2% y en la presentación mucosa se ha descrito prurito nasal, rinorrea, epistaxis y dificultad ventilatoria nasal<sup>6</sup>. El aspecto típico inicial de la lesión cutánea es un leve enrojecimiento circunscrito frecuentemente pruriginoso, luego se evidencia una lesión papulosa que por rascado se excoria, formando exulceración y posteriormente la úlcera típica de leishmaniasis (Figura 8) que se caracteriza por un fondo granulomatoso y bordes infiltrados en rodete o sacabocado e indolora. Se han descrito cuatro formas clínicas: leishmaniasis cutánea, mucocutánea, cutánea difusa y visceral<sup>14</sup>. La Leishmaniasis tegumentaria humana, como lo refiere Burstein<sup>16</sup>, se presenta en el Perú bajo dos formas: una cutánea y otra cutánea mucosa, estando ausente en nuestro territorio la forma de Leishmaniasis visceral Kala Azar, sus características clínicas varían según la región geográfica donde se presentan; la forma cutánea andina es la llamada "uta" (Figura 9 y 10) siendo predominantemente cutánea con fuerte curación espontánea en un año dejando



**Figura 7:** Leishmaniasis mucocutánea 70 años después de la primoinfección.

cicatrices características (Figura 11 y 12), y, la cutánea mucosa metastásica en la selva que es la llamada "espundia", de evolución crónica y difícil control terapéutico. Se estima que el 75 a 80% corresponden a la forma cutánea y el 20 a 25% a las formas mucocutáneas<sup>14</sup>. El sistema de vigilancia en Salud Pública DGE-MINSA, establece un cuadro de distribución de casos de leishmaniasis según la forma clínica (Cuadro 2)<sup>17</sup>.

Burstein propone una clasificación para denominar las diferentes formas clínicas con criterios epidemiológicos (procedencia), aspecto clínicos y tiempo de evolución (Cuadro 3)<sup>51</sup>. Esta clasificación es práctica y se ajusta a la realidad peruana de las leishmaniasis. Sin embargo, se han descrito diversas variantes clínicas de leishmaniasis: formas



**Figura 6:** Cicatriz de paciente con Leishmaniasis mucocutánea setenta años después de la primoinfección.



**Figura 8:** Úlcera típica de Leishmaniasis.



**Figura 9:** Leishmaniasis cutánea andina.



**Figura 11:** Cicatriz típica de leishmaniasis.

cutáneas únicas (Figura 13) o múltiples (Figura 14), formas ulcerativas (clásica, impetiginóide, ectimatóide, costrosa, fagedémica y úlcera del chiclero) (Figuras 15, 16) y formas no ulcerativas en placas (psoriasiforme o verrucosa) (Figuras 17, 18), papular, nodular (única o linfangítica-esporotricóide) (Figuras 19, 20, 21), tuberculoide y lupóide, pero también pueden presentarse formas mixtas<sup>14,52</sup>. Las formas ulcerativas son las más frecuentes variando entre 76.6%<sup>6</sup> y 96.9%<sup>52</sup>. La localización más frecuente de las lesiones cutáneas son zonas expuestas como cara y extremidades, siendo las extremidades inferiores las más frecuentes con un 37.2%, seguido de extremidades

superiores con un 22.6% y cara con un 13.4%<sup>6</sup>. La localización de la lesión mucosa es más frecuente en septo con un 42.4%, que puede o no perforarlo (Figuras 22, 23) seguido de cornetes y ala con un 15.2% cada uno<sup>6</sup>. Al igual que en las formas cutáneas en las formas mucosas también existen variantes clínicas que van de formas proliferativas, vegetantes, destructivas, hipertróficas a formas mixtas ulcerogranulomatosas (Figura 24), pudiendo comprometer el septum, labio superior, paladar, pilares, úvula (Figura 25) y la faringe, considerando que las lesiones en paladar (Figuras 26, 27) son más frecuentemente destructivas y



**Figura 10:** Leishmaniasis cutánea andina.



**Figura 12:** Cicatriz típica de leishmaniasis.

**Cuadro 2:** Casos de Leishmaniasis según forma clínica, por departamentos, Perú 2013. Cortesía del Sr. Biólogo Rufino Cabrera, Dirección de Epidemiología. MINSA.

Departamento	Casos	%	TIA/100 000 hab.	2013 (SE 21)*					
				Leishmaniasis cutánea	%	TIA/100 00 hab.	Leishmaniasis mucocutánea	%	TIA/100 00 hab.
Cusco	369	19,1	28,4	313	17,5	24,1	56	40,3	4,3
Piura	195	10,1	10,7	195	10,9	10,7	0	0	0
Madre de Dios	168	8,7	128,4	154	8,6	117,7	14	10,1	10,7
San Martín	152	7,9	18,6	142	7,9	17,4	10	7,2	1,2
Junín	144	7,5	10,8	137	7,6	10,3	7	5	0,5
Ancash	129	6,7	11,4	129	7,2	11,4	0	0	0
Lima	127	6,6	1,3	125	7	1,3	2	1,4	0
Cajamarca	117	6,1	7,7	115	6,4	7,6	2	1,4	0,1
Ucayali	105	5,4	21,7	102	5,7	21,1	3	2,2	0,6
Loreto	92	4,8	9	73	4,1	7,2	19	13,7	1,9
La Libertad	90	4,7	5	90	5	5	0	0	0
Pasco	65	3,4	21,7	58	3,2	19,3	7	5	2,3
Huanuco	55	2,8	6,5	48	2,7	5,7	7	5	0,8
Amazonas	52	2,7	12,4	47	2,6	11,2	5	3,6	1,2
Ayacucho	25	1,3	3,7	23	1,3	3,4	2	1,4	0,3
Lambayeque	17	0,9	1,4	17	0,9	1,4	0	0	0
Puno	16	0,8	1,2	11	0,6	0,8	5	3,6	0,4
Apurímac	14	0,7	3,1	14	0,8	3,1	0	0	0
Total general	1932	100	6,3	1793	100	5,9	139	100	0,5

Fuente: Sistema de vigilancia en Salud Pública DGE- MINSA

proliferativas<sup>14</sup>. Las lesiones en hipofaringe, laringe y tráquea se caracterizan por compromiso de los repliegues aritepliglóticos y aritenoides con lesiones hipertrofiadas (Figuras 28, 29, 30) que dan disfonía, afonía y asfixia.

El compromiso mucoso en las leishmaniasis andinas se producen por extensión cutánea. La perforación de tabique nasal y achatamiento de nariz sin ulceración son propias de leishmaniasis mucocutánea, no observado en leishmaniasis cutánea andina, en la que preferentemente las alas de la nariz son carcomidas.<sup>14,18</sup>

**Cuadro 3:** Clasificación Clínica - Epidemiológica y Evolutiva de la Leishmaniasis Tegumentaria en el Perú.

1. Leishmaniasis andina cutánea ("uta")
2. Leishmaniasis andina cutánea mucosa
3. Leishmaniasis selvática cutánea
4. Leishmaniasis selvática cutánea mucosa ("espundia")

Reciente (evolución menor de un año)

Tardía (evolución de más de un año)

El conocimiento de todas las características clínicas mencionadas constituyen una importante arma para establecer un diagnóstico correcto ante la sospecha de leishmaniasis.

**Figura 13:** Leishmaniasis cutánea única



**Figura 14.** Leishmaniasis cutánea múltiple.



**Figura 17.** Leishmaniasis cutánea verrucosa.



**Figura 15** Leishmaniasis ulcerativa impetiginosa.



**Figura 18.** Leishmaniasis cutánea verrucosa.



**Figura 16.** Úlcera del chiclero.



**Figura 19.** Leishmaniasis nodular.



**Figura 20.** Leishmaniasis linfagítica.



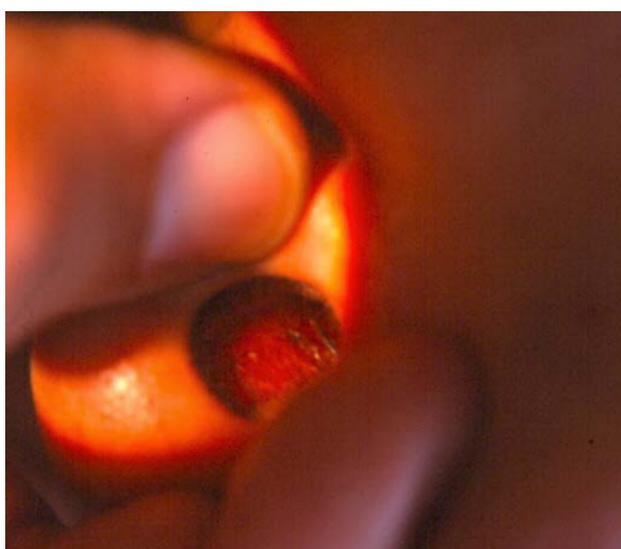
**Figura 23.** Perforación del septum.



**Figura 21.** Leishmaniasis Linfagítica.



**Figura 24.** Leishmaniasis mucocutánea ulcerogranulomatosa.



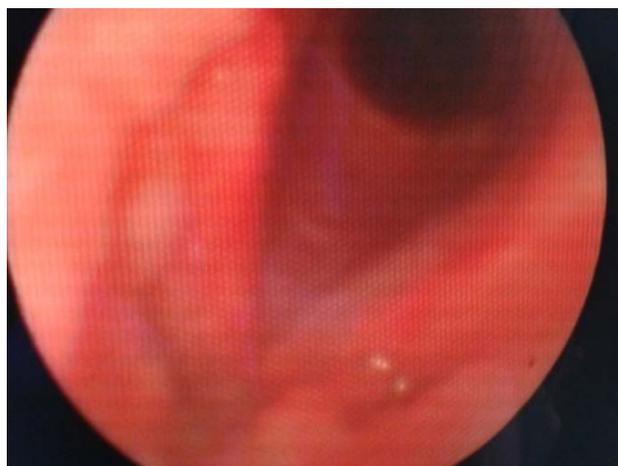
**Figura 22.** Leishmaniasis mucocutánea con localización en septum.



**Figura 25.** Leishmaniasis mucocutánea con compromiso de úvula.



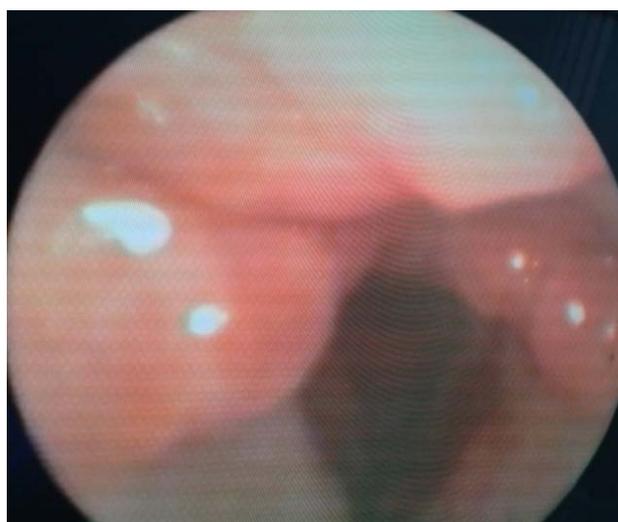
**Figura 26.** Leishmaniasis mucocutánea en paladar proliferativa y destructiva.



**Figura 29.** Leishmaniasis mucocutánea con compromiso de cuerdas vocales.



**Figura 27.** Leishmaniasis mucocutánea proliferativa en paladar.



**Figura 30.** Compromiso de repliegues aritepigloticos y aritenoides con lesiones hipertrofiantes.



**Figura 28.** Leishmaniasis mucocutánea con edema de epiglotis.

## DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de las Leishmaniasis deben considerarse tres criterios: la epidemiología, el cuadro clínico sugestivo de leishmaniasis y los exámenes de laboratorio directos e indirectos<sup>53,54</sup>.

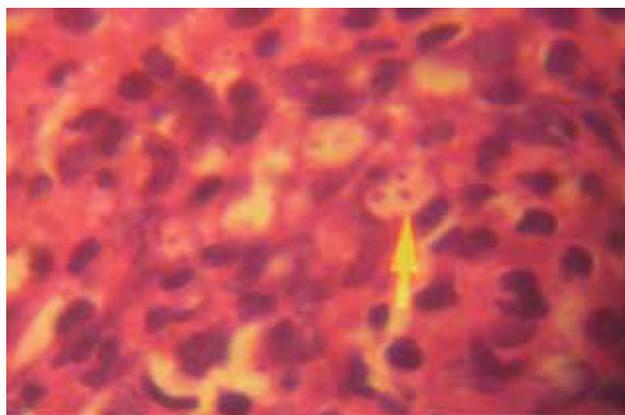
La epidemiología y el cuadro clínico sugestivos han sido ampliamente discutidas y deben tenerse en cuenta al realizarse la evaluación del paciente sospechoso. Diversas revisiones establecen la definición de casos de leishmaniasis<sup>14,53-56</sup>, siendo Caso probable, los casos de leishmaniasis diagnosticado bajo criterio clínico-epidemiológico, sin confirmación por exámenes de laboratorio y Caso confirmado los casos probables que sometido a exámenes parasitológicos, inmunológicos e

histopatológicos o cultivo demuestran la positividad a la infección por leishmania.

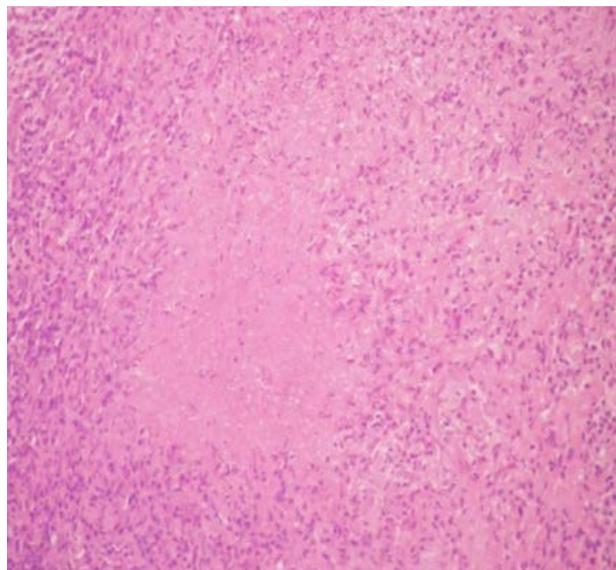
El diagnóstico de laboratorio se agrupa en exámenes directos parasitológicos (mediante el estudio por frotis con coloración de Giemsa o histopatológico con la coloración de hematoxilina-eosina y demostración del parásito en su forma de amastigote (Figura 31), o por aislamiento directo del promastigote por medios de cultivo NNN o por inoculación en Hamsters) y métodos indirectos o inmunológicos (como la intradermorreacción de Montenegro, Inmunofluorescencia Indirecta y pruebas enzimáticas ELISA, Reacción en Cadena de la Polimerasa).<sup>14</sup>

El estudio histopatológico mediante muestra obtenida por biopsia es un método diagnóstico importante pero no concluyente, a no ser que se demuestre la presencia del amastigote en las tinciones del tejido. A menudo se observa una reacción granulomatosa inespecífica. Los hallazgos histológicos más frecuentes en 21 muestras de piel muestran en la dermis: granulomas sin necrosis en 61.90%, infiltrado celular a predominio de linfocitos (66.67%), células epitelioides 61.90%, células gigantes en 28.57% y células plasmáticas en 9.53%, necrosis fibrinoide en 14.29%, vasculitis en 57.14%; en la epidermis: acantosis en 14.29%, hiperplasia pseudoepiteliomatosa en 23.80%.<sup>18</sup> Existen 5 patrones histopatológicos de leishmaniasis: 1) Reacción. exudativa celular, 2) Reacción. exudativa y necrótica, 3) Reacción exudativa y necrótica granulomatosa, 4) Reacción. exudativa y granulomatosa y 5) Reacción exudativa y tuberculoide (Figuras 32, 33). Las reacciones exudativas y tuberculoides son las menos observadas, este tipo de reacción se presenta principalmente en casos de larga duración.<sup>57</sup>

La Reacción en Cadena de la Polimerasa, hoy en día es, sin duda, un método diagnóstico confirmatorio importante



**Figura 31.** Macrófagos vacuolizados con abundantes amastigotes de *Leishmania*. HE 40X.

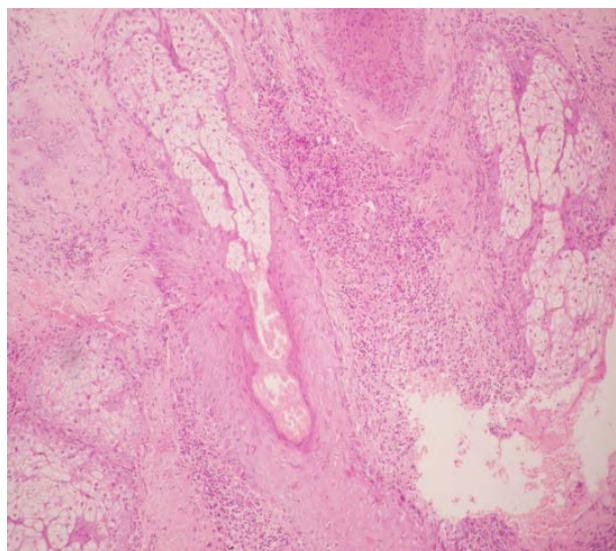


**Figura 32.** Reacción granulomatosa tuberculoide difusa en dermis reticular con necrosis fibrinoide.

de Leishmaniasis y que nos permite identificar la especie de *Leishmania*, se realiza por amplificación del kDNA y nos permite confirmar un diagnóstico de leishmaniasis cutánea con un alto grado de sensibilidad en los casos que la histopatología es consistente pero no definitivo.<sup>58</sup>

La sensibilidad del PCR varía entre 77 y 93%, el examen directo 85% y el cultivo 72%.<sup>59</sup>

Se ha propuesto adicionalmente en el diagnóstico de las leishmaniasis, un estudio dermatoscópico de lesiones cutáneas identificándose patrones vasculares importantes<sup>60</sup>



**Figura 33:** Reacción granulomatosa tuberculoide difusa en dermis reticular con necrosis fibrinoide y compromiso de anexos.

## EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La evolución de las leishmaniasis va a depender del diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, además de las características propias del huésped, parásito, vector y medio ambiente. La leishmaniasis cutánea andina puede autoresolverse o curarse con los tratamientos instaurados dejando cicatrices inestéticas, pero también puede condicionar fallas o recaídas con el tratamiento, puede comprometer las mucosas sólo por extensión cutánea de las lesiones; es considerada una forma benigna de las leishmaniasis. La infección por *L. braziliensis* en las formas cutáneas selváticas son de más difícil tratamiento por las conocidas resistencias y su tendencia a evolucionar en meses o años a la forma mucocutánea, considerada una forma maligna de la enfermedad, con formas mutilantes y desfigurantes. Existe una persistencia de la infección en las cicatrices de leishmaniasis selváticas, lo que sugiere que la persistencia del parásito es la regla y no la excepción, con lo que podemos establecer que estamos frente a una latencia de esta forma clínica de la enfermedad, que puede activarse, frente a condiciones inmunosupresoras del huésped. Por lo tanto, la enfermedad requiere alerta permanente y vigilancia epidemiológica.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen patologías que pueden producir lesiones semejantes a las de las leishmaniasis, por ello es importante conocer estas patologías para establecer las diferencias y plantear los procedimientos de ayuda diagnóstica que nos permitan llegar al diagnóstico correcto. El diagnóstico diferencial de las formas cutáneas andinas deben establecerse con lesiones ulcerativas tropicales y traumáticas, infecciones bacterianas como el impétigo, micobacteriosis atípicas, tuberculosis cutánea, lepra lepromatosa, sífilis secundarias o terciarias, micosis superficiales, reacciones a cuerpo extraño, picadura de insectos sobreinfectadas, miasis, úlceras por vasculopatías, sarcoidosis y neoplasias como los carcinomas. Las formas mucocutáneas plantean diagnósticos diferenciales con micosis profundas como paracoccidioidomicosis, histoplasmosis, con sífilis terciaria, tuberculosis nasal, linfomas centofaciales, vasculitis de Wegener, pian, hanseniasis y carcinomas.

## TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento antileishmaniásico es la administración oportuna y completa para prevenir secuelas, complicaciones clínicas, incapacidades funcionales, reducir la falta de respuesta terapéutica a antimoniales y coadyuvar al control de la transmisión de la enfermedad.

Las Leishmaniasis cuentan con un extenso arsenal terapéutico, pero insuficiente, basado principalmente en la quimioterapia, sin embargo, la resistencia a las drogas emergen como principal barrera en las estrategias de tratamiento. El escaso interés de la industria farmacéutica para desarrollar nuevos fármacos antileishmaniales<sup>61</sup> nos llevan a proteger las opciones de tratamiento actuales, adaptando políticas a esquemas terapéuticos que garanticen su cumplimiento con menos efectos colaterales que no obliguen a interrupciones y con ello a generar las resistencias.

En el Perú, los antimoniales pentavalentes como el estibogluconato de sodio (Penstostan® 100mg/ml) y el antimoniato de meglumine o N-metilglucamina (Glucantime® 85 mg/ml),<sup>14,56,62</sup> siguen siendo las drogas de primera línea a pesar de su toxicidad y la emergencia de resistencia clínica. Como segunda línea se encuentra la Anfotericina B convencional de elevado costo y severos efectos adversos que limitan su uso, a pesar que existe la anfotericina liposomal que es menos tóxica ya que los transportadores liposomales de drogas son ideales para el tratamiento de las leishmaniasis donde sus agentes viven dentro de los macrófagos.<sup>63,64</sup>

Los esquemas de tratamiento con antimoniales pentavalentes en las formas cutáneas andinas consideran dosis de 20 mg Sb/kg de peso/día vía IV o IM<sup>56, 65,66</sup>, por 10 días, aplicación diaria, la dosis diaria máxima no debe exceder de 1250 mg<sup>6</sup>. Nosotros proponemos esquemas por vía IM de antimoniato de meglumine o estibogluconato de sodio a las mismas dosis por kilo de peso (considerando la sustancia base) dividido en 2 dosis, cada doce horas, en ciclos de 10 días cada uno y descanso de una semana, con la respectiva monitorización de laboratorio hematológico, perfil hepático, perfil renal y electrolitos, con un número promedio de 3 ciclos con excelentes resultados. Son alternativas de tratamiento descritas la Rifampicina, Dapsona, Ketoconazol, Mebendazol, Metronidazol, Pentamidina, Aminosidina, Itraconazol (alternativa efectiva y bien tolerada), Alopurinol, Levamisol, Interferon gama, Miltefocina, Miconazol, Minomicina + metiluracilo, Rifampicina + Isoniacida, Trimetropima + Sulfametoxasol tratamientos tópicos con Paramomicina al 20%<sup>67,68</sup> en ungüento por 4 semanas como una terapia efectiva, antimoniales intralesionales, láserterapia y crioterapia. También se ha descrito inmunoterapia en una sola inyección intralesional aplicada cada 6 semanas.<sup>69</sup> El Imiquimod y la Pentoxifilina han sido utilizadas complementariamente en falla previa a antimoniales, asociándolos con los mismos. Imiquimod asociado a antimonial mostró una curación del 90% en 6 meses, concluyéndose que su uso combinado

podría reducir la cantidad requerida de antimoniales, el tiempo de tratamiento o la incidencia de resistencia.<sup>70</sup>

En las formas mucocutáneas los antimoniales pentavalentes son medicamentos relativamente poco eficaces y sus efectos terapéuticos dependen probablemente del estado inmunológico del paciente.<sup>71</sup> Teniendo en cuenta que el principal agente causal es la *L. braziliensis* en nuestro medio,<sup>25,26,72</sup> y se han reportado altos índices de resistencia de este agente a los antimoniales<sup>69,73,74</sup>, así, como eventos adversos como incremento transitorio de transaminasas<sup>75,76</sup> que obligan a suspender los tratamientos, se deben encontrar drogas y esquemas que no generen interrupciones, con menos efectos colaterales y poca resistencia. Mientras tanto los esquemas de tratamiento señalan el uso de antimoniales pentavalentes a dosis de 20 a 50 mg/kilo de peso/ día, vía IM o IV, por 30 días, aplicación diaria, siendo nuestra propuesta, en esta forma clínica, 5 ciclos, cada uno de 10 días, IM cada doce horas, con descansos de 7 días.

La droga de segunda línea, la anfotericina B, se usa en formas mucocutáneas o formas cutáneas que no han respondido a terapia de primera línea, debe ser aplicada a dosis de 0.5 a 1.0 mg/kg/día IV diluido en 500 ml de dextrosa al 5%, hasta un máximo de 50 mg/día y alcanzar la dosis acumulada de 2.5 a 3 gr. El paciente debe tener monitoreo clínico estricto y pruebas de laboratorio que permitan evaluar la función renal, hepática, hematológica y cardíaca. El problema con esta droga es la nefrotoxicidad, aunque Llanos y col demuestran que la frecuencia y severidad de la nefrotoxicidad disminuye con suplementación de sales.<sup>77</sup>

Se han identificado factores de riesgo para la falla en el tratamiento de las leishmaniasis con estibogluconato siendo los siguientes: pacientes jóvenes, enfermedad temprana, estadías cortas en el lugar de contagio, lesiones múltiples e infección por *L(V)*peruviana y *L(V)* braziliensis<sup>78</sup>.

Sin embargo, aún, no contamos con un medicamento que nos ofrezca seguridad, mínimos efectos adversos, poca o nula resistencia por parte de los parásitos, con altos índices de cura clínica. Mientras tanto, las medidas de prevención en los lugares endémicos siguen siendo la mejor conducta del personal expuesto y de las estrategias en políticas de salud que esperamos sean aplicadas con énfasis.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Vidyashankar C, Noel GL. Leishmaniasis. *eMedicine Journal* 2002; 3: 1-19
- Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología. Módulos Técnicos. Serie de Monografías. Leishmaniasis. Lima, Perú. 2000: 08-83.
- Grimaldi G, Tesh R, McMahon-Pratt D. A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the new world. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 41: 697-725.
- Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Dirección de Programa de Control de Enfermedades Transmisibles. Control de Malaria y OEM. Doctrina, Normas y Procedimientos para el control de Leishmaniasis en el Perú. Lima 1995: 1-66.
- Neyra D. Las Leishmaniasis en el Perú. *Folia Dermatol Peru* 1997; 8: 51-5
- Sáenz-Anduaga E, Chávez- Mancilla M. Leishmaniasis en el Hospital Militar Central: Estudio Clínico Epidemiológico. *Dermatol Peru* 2004; 14 (2): 110-20
- Santos A, Branquinho M, Avila-Levy C, Kneipp LF, Sodré. CL Proteins and Proteomics of Leishmania and trypanosome in Subcellular Biochemistry. Ed Harris JR. Springer Science Business. Media Dordrecht 2014.
- Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 14<sup>th</sup> Edition, McGraw-Hill. 1998, 217: 1-7.
- Kedzierski Lukasz, Sakthianandeswareni Anuratha, Curtis Joan M., Andrews Philip C, Junk Peter C and Kedzierska Katherine. Leishmaniasis: Current Treatment and Prospects for New Drugs and Vaccines. *Current Med Chem*, 2009, 16, 599-614.
- Roberts LJ, Hadman E, Foote SJ. Leishmaniaia. *Br Med J* 2000; 321: 801-4.
- World Health Organization. Division of Control of Tropical Diseases. Leishmaniasis control home page [www.Who.int/health-topic/leishmaniasis.htm](http://www.Who.int/health-topic/leishmaniasis.htm).
- World Health Organization. Leishmaniasis and Leishmaniasis HIV co-infection. Report on global surveillance of epidemic-prone infectious diseases. Jun 2001, 10 <http://www.int/healthtopics/Leishmaniasis.htm>
- Helburn NC. Cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 363-70
- Sánchez-Saldaña L, Sáenz-Anduaga E, Pancorbo-Mendoza J, et al. Leishmaniasis. *Dermatol Peru* 2004; 14 (2): 82-98.
- Weiss Pedro. Epidemiología y Clínica de las Leishmaniasis Tegumentarias en el Perú. *Revista de Medicina Experimental. Instituto de Higiene y Salud Pública. Lima Sep 1943 V. II N 3: 209- 48.*
- Burstein AZ, Guillén OA. Leishmaniasis cutánea y mucocutánea (CIE- 10 B55 1- B55 2) en el Perú. *Rev Peru Med Esp Salud Pública* 2002; 19 (4): 215-218.
- Cabrera Rufino. RENACE – DGE - MINSa. 2013 SE 21 -24.
- Valverde J, Vicuña D. Aspectos clínicos, epidemiológicos e histológicos de la leishmaniasis cutánea andina. *Folia Dermatol*. 2003; 14 (3): 10-14.
- Oré M, Sáenz E, Cabrera R, Sánchez JM, De Los Santos M, Lucas C, Nuñez J, Edgel KA, Sopan J, Fernández J, Baldeviano GC, Arrasco J, Lescano AG, Graf PCF. Outbreak of Cutaneous Leishmaniasis in Military personnel undertaking training activities in the Peruvian Amazon, Basin, 2010. *En Prensa.*
- Stark CG, Wortmann G. Leishmaniasis. *E Med J* 2002; 3: 1-21.
- Kenner JR, Kauh YC, Leishmaniasis. *E Med J* 2001; 2: 1-18.
- De Gopugui MR, Ruiz R. Leishmaniasis: a re-emerging zoonosis. *Int J Dermatol* 2003; 37: 801-14.
- Rondón-Lugo AJ. Tratamiento de la Leishmaniasis Tegumentaria Americana. Trabajo realizado en el Instituto Nacional de Dermatología 44-48.
- Lucas C, Franke B, Cochay M, Tejada A, Cruz M, Kreutzer R, Barker D, Mc Cann S, Watts D. Geographic distribution and clinical description of Leishmaniasis cases in Peru. *An J Trop Med Hyg* 1998; 59 (2): 312-317.
- Seminario NV, Palomino F, Maita R, Torres E, Carrión E, y col. Leishmaniasis tegumentaria; aspectos clínico-epidemiológicos, etiológicos e inmunohistopatológicos. *Folia Dermatol Peru* 1995; 6 (2): 10-18.
- Tsukayama P, Nuñez Jh, De los Santos M, Soberon V, Lucas CM, Matlashewski G, et al. "AFRET-Based Real-Time PCR Assay to identify the main causal agents of New World Tegumentary Leishmaniasis." *PLOS Neglected Tropical Diseases*. January 2013; 7(1), el 1956.
- Cáceres AG, Galati EAB. Lista de Phlebotominae (Diptera: Psychodidae) para el Perú y especies consideradas como vectores naturales e incriminadas en la transmisión de patógenos de la leishmaniasis tegumentaria y la Enfermedad de Carrión (Verruga Peruana). *Rev Med Exp* 2001; 18 (3-4): 100-106.
- Davies CR, Llanos –Cuentas EA, Campos P, Monge J, Villaseca P, Aye C. Cutaneous Leishmaniasis in the Peruvian andes: Risk factors identified from a village cohort study. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56 (1): 85-95.
- Lainson R, Shaw J, Silveira F, De Souza A, Braga R, Ishikawa E. The dermal leishmaniasis of Brazil, with special reference to the eco-epidemiology of the disease in Amazonia. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz Rio de Janeiro*. 1994; 89: 435-43.
- Herrer A. *Lutzomyia peruensis* (Shannon, 1929) Posible vector natural de la uta (leishmaniasis tegumentaria). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1982; 24: 178-82.
- Salazar R, Salazar J, Durand W y col. Distribución geográfica (Diptera: Psychodidae) en el ámbito de la Dirección Regional de Salud Ancash 2000-2001. *Rev Per Med Exp Salud Pública* 2002; 19: S17.
- Tremblay M, Oliver M, Bernier R. Leishmania and the pathogenesis of HIV infection. *Parasitol Today* 1996; 12: 257-61.
- Lerner EA. Vector biology in leishmaniasis transmission: new findings. *Dermatology Progress and Perspectives the Proceedings of the 19 th World Congress of Dermatology Edited by WHC. Burgdorf an SI Kats; 1993: 396-98.*

34. Hall LR, Titus RG. Sand fly vector saliva selectively modulates macrophage functions that inhibit killing of *Leishmanias* major and nitric oxide production. *J Immunol* 1995; 155: 3501-6.
35. Pearson R, Queiroz Sousa A. Especies de *Leishmania*: *Leishmaniasis* visceral cutánea y mucosa. En Mandell, Douglas, Bennett. *Enfermedades infecciosas, principios y prácticas*, 4ª ed. Buenos Aires Panamericana Ed. 1997: 2724-35.
36. Ghosn SH, Kurban AK. *Leishmaniasis* y otras infecciones por protozoos. En *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7ª Ed. Editorial Médica Panamericana Buenos Aires 2008; 206: 2001-7.
37. Mougneau E, Bihl F, Glaichenhaus N. Cell biology and immunology of *Leishmania*. *Immunological Reviews* 2011; 240: 286-96.
38. Matte C, Oliver M. *Leishmania*-induced cellula recruitment during the early inflammatory response: Modulation of proinflammatory mediators, *J Infect Dis* 2002; 185: 673-81.
39. Farah F, Klaus N, Frankenburg S, Klion A, Nutman T. Infecciones por Protozoarios y Helmintos. En Fitzpatrick T. *Dermatología en Medicina General*. 4ª Editorial Médica Panamericana Madrid 1997 pp 2882-88.
40. Grevelink G, Lerner G. *Leishmaniasis*. *JAAD* 1996; 34 (2): 257-71.
41. Satoskar A, Durvasula R. Pathogenesis of *Leishmaniasis* New developments in Research. Editorial Springer New York 2014: 2-10.
42. Gomez C, Ávila L, Pinto S, Duarte F, Pereira L, Abrahamsohn I, et al. "*Leishmania* *braziliensis* amastigotes stimulate production of IL-1b, IL 4, IL 10 and TGF-b by PBMC from non-endemic areahhealthy residents". *Brief Definitive Report* 21 Feb 2014; doi: 10.1111/pim.12109.
43. Hartley M, Kohl K, Ronet C, Fasel N. "The therapeutic potential of immune cross-talk in leishmaniasis". *Clin Microbiol Infect* 2013; 19 (2): 119-30.
44. Mukhopadhyay D, Dalton J, Kaye PM, Chatterjee M. "Post Kala-Azar dermal leishmaniasis an unresolved mystery." *Trends Parasitol* Feb 2014; 30 (2): 65-74.
45. Gollob K, Viana A. Dutra W. "Immunoregulation in Human American *Leishmaniasis*: Balancing Pathology and Protection". Accepted Date: 22-Jan-2014; doi: 10.1111/pim.12100.
46. Tubo N, Jenkins M. "CD4T Cells: Guardians of the Phagosome". *Clin Microbiol Review* Ab 2014; 27 (2): 200-13.
47. Novais FO, Santiago RC, Báfica A, Khouri R, Afonso L, Borges VM, Bodskin C, Barral-Netto M, Barron J, Kaye PM, Chatterjee M. "Neutrophils and Macrophages Cooperate in Host Resistance against *Leishmania* *braziliensis* Infection. *Journ Immunol* 1999; 183: 8088-98.
48. Witremundo TJ. *Leishmaniasis* y sus vectores. Available in <http://www.daneprairie.com>.
49. Tejada A. *Leishmaniasis* tegumentaria en el Perú. Investigación epidemiológica-clínica de la leishmaniasis tegumentaria en Cusco y Madre de Dios. Tesis de Doctorado. Universidad Nacional Mayor de San Marcos 1973.
50. Saenz E, Sialer M, Thomas E, Tejada E, Casanova E. *Leishmaniasis* mucocutánea con presentación atípica: setenta años posprimoinfección. *Dermatol Peru* 2013; 23 (1): 37 - 42.
51. Burstein Z. Nuestra experiencia clínica en *Leishmaniasis* tegumentaria en el Perú; intento de agrupar las formas clínicas con un criterio clínico-epidemiológico. I Congreso Nacional de Microbiología y Parasitología, Arequipa - Perú. Resúmenes de trabajos 1964: 62-66.
52. Miranda H, Rodríguez F, Chafloque M. *Leishmaniasis*: formas clínicas y variedades de la forma cutánea en áreas andinas de la región La Libertad. *Folia Dermatol* 2006; 17(2): 65-71.
53. Ampuero JS. *Leishmaniasis*. Ministerio de Salud Perú, INS, 2000: 39-50.
54. Rondón AJ. *Leishmaniasis* tegumentaria americana. En Rondón Lugo AJ. *Temas Dermatológicos*. Pautas diagnósticas y terapéuticas. Caracas: Tipografía Olímpica CA 2001: 262-9.
55. Cuba CA. Diagnóstico parasitológico de la leishmaniasis tegumentaria americana. *Rev Med Exp* 2000; 17: 39-51.
56. Dirección General de Salud de las Personas. Ministerio de Salud. Estrategia Sanitaria de Prevención y control de las Enfermedades Metaxénicas y Otras Transmitidaspor Vectores. Norma Técnica diagnóstico y Tratamiento de la *Leishmaniasis* en el Perú. Lima Dic 2005: 9-10.
57. Vercosa A, Moraes M, Raick A, Llanos A. Histopatología da leishmaniose tegumentar por leishmania *braziliensis* *braziliensis*. *Padroes Histopatologicos e estudo evolutivo das lesoes*. Re. *Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 1986; 28 (4): 253-62.
58. Viana de AR, Nogueira M, Talhari S, de Lima LC, Massone C, Chusciak A, de Oliveira JA. The use of polymerase chain reaction to confirm diagnosis in skin biopsies consistent with American tegumentary leishmaniasis at histopathology: a study of 90 cases. *An Bras Dermatol* 2011; 86 (5): 892-6.
59. Miranda H, Alfaro A, Lora C. Rodríguez L. Estudio comparado de métodos de diagnóstico de la leishmaniasis y caracterización molecular de los agentes etiológicos en la Libertad. *Folia dermatológica*. 2003; 14 (2) 18-23.
60. Llambrich A, Zaballos P, Terrasa F, Torne I, Puig S, Malvey J. Dermoscopy of cutaneous leishmaniasis. *British Jour Dermatol* 2009; 160: 756-61.
61. Santos A, Branquinho M, Avila-Levy C, Kneipp LF, Sondré CL. Proteins and Proteomics of *Leishmania* and trypanosome in Subcellular Biochemistry. Editor Harris JR. Springer Science Business Media Dordrecht 2014.
62. Valencia M, Miller D, Witzig R, Boggild A, Llanos-Cuentas A. " Novel Low-Sost ThermoTherapy for Cutaneous Leishmaniasis in Peru". *PLOS Neglected Tropical Diseases*. May 2013; 7 (5): 2196.
63. Salazar M, Castro E. *Leishmaniasis* cutánea, mucocutánea y cutánea difusa. Revisión clínica de los casos en el Hospital Regional de Pucallpa de 1997-1999. *Dermatol Per* 2001; 11: 21-25.
64. Gunduz K, Afsar S, Ayhan S, et al. Recidivist cutaneous leishmaniasis unresponsive to liposomal amphotericin B (AmBisome). *J EuAcad Dermatol Venereol* 2000; 14: 11-13.
65. Roseblatt JE. Antiparasitic Agents. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1161-75.
66. Ministerio de Salud. Aplicación y uso del antimonial pentavalente estibogluconato de sodio en el tratamiento de la *Leishmaniasis*. Directiva DGSP - PNCMOEM N° 004-2001.
67. Klaus SN, Kafka D. Topical paromomycin: a safe and effective therapy for cutaneous leishmaniasis. *Dermatol Progr Perspect Proceed of the 19th World Congress of Dermatology*. Edited by WHC, Burgdorf and SI Kats; 1993: 410-11.
68. Hepburn NC. Management of cutaneous leishmaniasis. *Curr Op Infect Dis* 2001; 14: 151-54.
69. Rondón AJ, Convit J. Immunotherapy of leishmaniasis. *Dermatology Progress and Perspectives the Proceedings of the 19th World Congress of Dermatology* Edited by WHC, Burgdorf and SI Kats 1993: 412-14.
70. Arévalo I, Ward B, Miller R, et al. Successfull Treatment of drug – Resistant Cutaneous Leishmaniasis in Humans by Use Imiquimod, an Immunomodulator. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (11): 1847-51.
71. Llanos-Cuentas EA. Tratamiento de leishmaniasis mucosa: Análisis de los factores asociados con la respuesta terapéutica a los antimoniales pentavalentes. Tesis para optar el grado de Doctor en Medicina, UPCH. Escuela de postgrado "Vicctor Alzamora Castro". 1991.
72. Ministerio de Salud Dirección General de Epidemiología. Red Nacional de Epidemiología. *Boletín Epidemiológico (Lima)*. Vol 23 - Semana Epidemiológica N° 01 (del 29 de Diciembre al 4 de Enero de 2014).
73. Vanaerschot M, Huijben S, Broeck FVD and Dujardin JC. "Drugs resistance in vector borne parasites: multiple actors and scenarios for an evolutionary arms race". *FEMS Microbiol Rev* 2014; 38: 41-55
74. A daui V, Maes I, Huyse T, Broeck FVD, Tallado M, Kuhls K, et al. "Multilocus genotyping reveals a polyphyletic pattern among naturally antimony-resistant leishmanias *braziliensis* isolates from Peru". *Infection, genetics and evolution* 2011; 11: 1873-80.
75. Yardley V, Ortuño N, Llanos-Cuentas A, Chappuis F, De Doncker S, Ramírez et al. "American Tegumentary Leishmaniasis: Is Antimonial Treatment outcome Related to Parasite Drug Susceptibility". *J Infect Dis* 2006; 194: 1168-75.
76. Wise E, Armstrong M, Watson J, Lockwood DN. "Monitoring Toxicity Associated with Parenteral Sodium Stibogluconate in the Day-Case Management of Returned Travellers with New World Cutaneous Leishmaniasis." *PLOS Neglected Tropic Dis* 2012; 6 (6): 1688.
77. Llanos a, Cieza J, Bermardo J, Echevarria J, Biaggioni I, Sabra R, Branch R. Effect of salt supplementation on amphotericin B nephrotoxicity. *Kidney Intern* 1991; 40: 302-308.
78. Llanos-Cuentas A, Tulliano G, Castillo R, et al. Clinical and Parasite Species Risk Factors for Pentavalent Antimonial Treatment Failure in Cutaneous Leishmaniasis en Peru. *Clin Inf Dis* 2008; 46: 223-31.

Correspondencia: Dra. Eliana Saenz Anduaga  
Eliana\_saenz@yahoo.com

Recibido: 20-07-17  
Aceptado: 24-12-17