

Leishmaniasis: conceptos actuales y revisión de literatura

Edgard H. Marín-Sánchez ¹

Fecha de recepción: 21 de febrero, 2021

Fecha de aprobación: 06 de agosto, 2021

DOI: <https://doi.org/10.18050/ucvscientiabiomedica.v4i3.06>

Como citar: Marín-Sánchez EH. Leishmaniasis: conceptos actuales y revisión de literatura. UCV Sci. Biomed. 2021; 4(3): 81-98. DOI: <https://doi.org/10.18050/ucvscientiabiomedica.v4i3.06>

Derechos de reproducción: Este es un artículo en acceso abierto distribuido bajo la licencia CC



¹Universidad César Vallejo (Perú). correo. edmarin@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9630-2358>

Leishmaniasis: conceptos actuales y revisión de literatura

Edgard H. Marín-Sánchez¹

Resumen

El presente artículo se elaboró en base a una revisión documentada sobre las Leishmaniasis, grupo de enfermedades causadas por diferentes especies de protozoarios intracelulares del género *Leishmania* transmitidos por insectos infectados de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia*; son consideradas enfermedades reemergentes, descuidadas u olvidadas, endémicas en casi 100 países, asociadas a pobreza, malnutrición, migraciones, malas condiciones de vivienda, deficiencias de saneamiento, falta de acceso a los servicios médicos, elevados costos y toxicidad de los medicamentos, debilidad del sistema inmunitario, cambio climático, etc.; se estima que cada año existen 1,2 millones de casos anuales (con 20,000 a 30,000 defunciones) y 350 millones de personas están en riesgo de adquirir la infección. Se describe la variedad de formas clínicas de leishmaniasis con énfasis en las formas visceral, cutánea, mucocutánea y difusa, cuyo conocimiento es importante para establecer un diagnóstico correcto que considere la epidemiología, el cuadro clínico sugestivo y los exámenes auxiliares de laboratorio. Para su tratamiento, los antimoniales pentavalentes como estibogluconato de sodio (Pentostan®) y antimoniato de meglumine (Glucantime®) son las drogas de primera línea, a pesar de su toxicidad y aparición de resistencia; como segunda línea se tiene anfotericina B, miltefosina, pentamidina, aminosidina, ketaconazol, itraconazol, etc., que no son suficientes y conllevan a la búsqueda de nuevas alternativas especialmente de origen vegetal. La vigilancia, control y prevención de las leishmaniasis merece un abordaje integrado que incluye huésped, parásito y vector, acorde con los escenarios de cada país y localidad, utilizando todas las herramientas y tecnología disponibles. A pesar de todo lo avanzado, la lucha para reducir la morbimortalidad por leishmaniasis continúa, siendo un desafío que debemos afrontar.

Palabras clave: *Leishmania*, leishmaniasis, diagnóstico, tratamiento, control, prevención.

¹Universidad César Vallejo (Perú). correo. edmarin@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9630-2358>



Leishmaniasis: current concepts and literature review

Edgard H. Marín-Sánchez¹

Abstract

The article was prepared based on a documented review of Leishmaniasis, a group of diseases caused by different species of intracellular protozoa of the genus *Leishmania* transmitted by infected insects of the genera *Phlebotomus* and *Lutzomyia*; the leishmaniasis are considered reemerging, neglected or neglected diseases, endemic in almost 100 countries, associated with poverty, malnutrition, migrations, poor housing conditions, sanitation deficiencies, lack of access to medical services, high costs and drug toxicity, weakness of immune system, climate change, etc .; it is estimated that each year there are 1.2 million cases annually (with 20,000 to 30,000 deaths) and 350 million people are at risk of acquiring the infection. The variety of clinical forms of leishmaniasis is described with emphasis on visceral, cutaneous, mucocutaneous and diffuse forms, whose knowledge is important to establish a correct diagnosis that considers epidemiology, the suggestive clinical picture and auxiliary laboratory tests. For its treatment, pentavalent antimonials such as sodium stibogluconate (Pentostan®) and meglumine antimoniate (Glucantime®) are the first-line drugs, despite their toxicity and resistance; in the second line is amphotericin B, miltefosine, pentamidine, aminosidine, ketaconazole, itraconazole, etc., that are not enough, and lead to the search for new alternatives especially of plant origin. The surveillance, control and prevention of leishmaniasis deserves an integrated approach that includes host, parasite and vector, according to the scenarios of each country and locality, using all available tools and technology. Despite all the progress, the fight to reduce morbidity and mortality due to leishmaniasis continues, is a challenge that we must face it.

Keywords: *Leishmania*, leishmaniasis, diagnosis, treatment, control, prevention.

¹Universidad César Vallejo (Perú). correo. edmarin@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9630-2358>



INTRODUCCIÓN

Las leishmaniasis son un grupo de histoparasitosis zoonóticas originadas por protozoos intracelulares de los macrófagos del género *Leishmania* y transmitidas mediante la picadura de insectos *Phlebotomus* y *Lutzomyia* (Fig.1) que afectan a 14 millones de personas en el mundo¹⁻³. Se encuentran dentro del grupo de enfermedades olvidadas; continúan siendo un problema de salud pública en América y muchos países endémicos^{4,5}, debido a su magnitud y complejidad clínica, biológica y epidemiológica; son consideradas enfermedades reemergentes a nivel mundial³ y en la actualidad existen más de 20 diferentes especies de *Leishmania* con aproximadamente 90 especies de vectores involucrados en su transmisión⁴⁻⁶.

Figura 1. *Lutzomyia* spp, vector de *Leishmania* spp.



Son enfermedades crónicas de patogenicidad baja y morbilidad relativa² cuyas manifestaciones clínicas incluyen un espectro de enfermedades desde la forma predominantemente cutánea hasta la visceral, dependiendo de la especie parásita y la respuesta inmune del hospedero^{7,8}. Afectan predominantemente a los más pobres, especialmente en los países en desarrollo, hecho que requiere un esfuerzo colectivo y un compromiso compartido entre los gobiernos, las organizaciones, las instituciones y la sociedad para su control⁹.

A pesar de que en los últimos años se han evidenciado grandes avances en la investigación de esta enfermedad, en América aún no existen suficientes grupos dedicados a esta área y la mayoría de esfuerzos se concentran en la investigación experimental de diferentes opciones terapéuticas¹⁰.

BIOLOGÍA

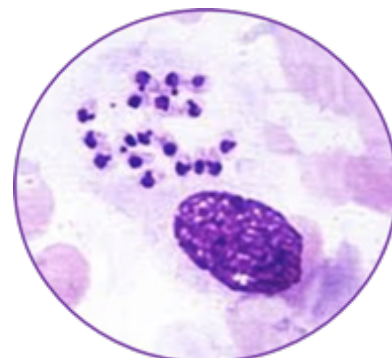
El género *Leishmania* está constituido por diversas especies y subespecies de protozoos flagelados de la Clase Zoomastigophora, Orden Kinetoplastida, Familia Trypanosomatidae (que abarca también el género *Trypanosoma*), Subfamilia Leishmaniinae; con ciclo biológico heteróxico que transcurre en el intestino y glándulas salivales del insecto vector y en los tejidos de los hospederos vertebrados¹¹⁻¹⁶.

El parásito presenta dos estadios evolutivos: a) El Promastigoto, de forma fusiforme, 14 a 20 μm de largo por 2 a 4 μm de ancho, con su núcleo redondo, quinoplasto, con un flagelo anterior libre y se encuentra en el tubo digestivo de la *Lutzomyia* hembra, donde se multiplica y glándulas salivales del vector (Fig. 2) y b) El amastigoto, de forma ovoide o esférica de 2 a 5 μm de diámetro, con núcleo redondo, quinoplasto en forma de bastón y sin flagelo libre, vive intracelularmente en los macrófagos del hospedero, donde se divide por fisión binaria¹⁴⁻¹⁹(Fig.3).

Figura 2. Promastigota de *Leishmania* spp.



Figura 3. Amastigota de *Leishmania* spp.



En el lugar de la picadura, las formas promastigotes introducidas son fagocitadas por los macrófagos, en cuyo interior evolucionan a formas amastigotes que se dividen rápidamente. Dentro de esta célula, cuando los macrófagos están densamente parasitados se rompen, dejando en libertad a los amastigotes que son fagocitados nuevamente por otros macrófagos, diseminándose de esta forma los parásitos en el nuevo hospedador, cerrando de esta manera el ciclo biológico^{14-16,19}.

La morfología de las diferentes especies de *Leishmania* es muy similar; y su taxonomía se basa en características a) Bioquímicas, usando zimodemas; b) Inmunobiológicas, mediante el uso de anticuerpos monoclonales (serodemas) para las subespecies y la hibridación del ADN del quinoplasto (esquizodemas); c) Comportamiento biológico de la especie de *Leishmania* en animales de experimentación, en el vector o en los medios de cultivo in vitro; pero aún no existe un acuerdo universal según los estudios moleculares y filogenéticos de las diferentes especies de *Leishmania*^{13,14,20,21}.

De acuerdo al lugar donde se desarrolla el parásito en el tubo digestivo del vector, el género *Leishmania* se divide en dos subgéneros: *Leishmania* y *Viannia*. El primero se desarrolla en la parte anterior del píloro (desarrollo suprapilórico), en la unión del intestino medio y posterior. En *Viannia*, el parásito se desarrolla tanto en el intestino medio como en el intestino posterior^{13,15,17}.

Los reservorios animales son importantes para el mantenimiento de infecciones en diversas áreas y por lo tanto son importante para la transmisión zoonótica y rural/selvática de la enfermedad^{14,16,21}.

EPIDEMIOLOGÍA

La Leishmaniasis es una enfermedad de alta prevalencia en muchas regiones tropicales y subtropicales del mundo, como Sur Este de Asia, Oriente Medio, norte y este de África, América Central y Sudamérica. Ha sido reportada en 24 países de América desde Texas (EE.UU.) hasta el norte de Argentina². La OMS estima que en todo el mundo hay alrededor de 350 millones de personas que

se encuentran en riesgo de contraer la enfermedad, con una incidencia aproximada de 2 millones de casos nuevos por año. Actualmente está considerada como una de las endemias más importantes del planeta¹⁶.

El género *Leishmania* involucra a numerosas especies y subespecies en el Nuevo Mundo y el Viejo Mundo. Los humanos son hospederos accidentales cuando por sus actividades se ponen en contacto con el ciclo primario de transmisión animal-vector (zoonosis)^{14,16,21,22}; y se ha sugerido que el cambio climático está contribuyendo a la carga de la enfermedad y a su distribución^{23,24}.

Los vectores son mosquitos hematófagos de los géneros *Phlebotomus* en el Viejo Mundo y *Lutzomyia* en el Nuevo Mundo; con aproximadamente 350 especies de las cuales 88 son vectores potenciales. Las hembras requieren sangre para su reproducción por eso pican a los animales y al hombre y si están infectadas transmiten la enfermedad cuando inoculan los promastigotos. En los mamíferos, los promastigotos llegan a los monocitos a través de receptores específicos, en donde se transforman en amastigotos donde se multiplican. Los vectores se infectan cuando ingieren sangre con macrófagos infectados con amastigotos de un hospedero. En el intestino del mosquito, los amastigotos se transforman en promastigotos, los cuales se dividen por fisión binaria^{13,14,21,23}.

La biología de cada una de las diferentes especies de flebotomos es única y compleja, especialmente cuando se trata de factores relacionados con el período y el local de desarrollo de los estadios inmaduros. Los aspectos sobre reproducción, alimentación, dispersión y comportamiento que influyen directamente en la epidemiología de las leishmaniasis, deben estudiarse por especie porque pueden variar considerablemente¹⁷. De las aproximadamente 190 especies de *Lutzomyia* en el Perú, solo un reducido número han sido incriminadas como vectores de leishmaniasis tegumentaria en valles occidentales e interandinos: *Lutzomyia (Lu.) peruensis*, *Lu. verrucarum*, *Lu. tejadai*, *Lu. ayacuchensis*, *Lu. pescei*; mientras que en la región amazónica *Lu. yuilli yuilli*, *Lu. chagasi*, *Lu. Davisi* y *Lu. auraensis* han sido encontradas infectadas naturalmente con *Leishmania* del subgénero *Viannia*. *Lutzomyia auraensis* constituye un nuevo reporte como vector potencial de leishmaniasis en regiones neotropicales^{14,23,25}.

Es importante recordar que *Warileya rotundipennis* fue encontrada infectada naturalmente con *Leishmania* (*Viannia*) en un foco de leishmaniasis cutánea de la Municipalidad de Puerto Rico, Risaralda, Colombia, en la vertiente occidental de los Andes, con lo que se eleva a tres los géneros de flebotomíneos que tienen importancia médica²⁶. La biología molecular se ha convertido en la principal herramienta para incriminar potenciales vectores de diversos patógenos, siendo la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) una de las más utilizadas; pues, permite analizar un gran número de muestras en un corto periodo, lo que representa una gran ventaja sobre el método de disección, el cual requiere personal entrenado y consume mucho tiempo^{21,25,27-,29}.

Múltiples factores favorecen la reemergencia de las leishmaniasis a nivel mundial: los cambios climáticos y deforestaciones, que ocasionan una mayor exposición de las personas a los vectores, migraciones desorganizadas, urbanizaciones deficitarias en saneamiento ambiental y tendencias regionales a la tropicalización^{3,14,19,30}.

Las especies de *Leishmania* que infectan al hombre pueden manifestarse en tres formas clínicas de la enfermedad: visceral, cutánea y mucocutánea; siendo la primera la presentación más grave por su alta letalidad cuando no se realiza tratamiento específico^{14,21,31}.

LEISHMANIOSIS VISCERAL

Denominada también kalazar (“enfermedad negra”), sus agentes causales son *L. donovani* que predomina en el subcontinente Indiano, China, Africa e Irak; *L. infantum*, predominante en la Costa del Mediterráneo Europeo y Africano; y, *L. chagasi*, en las Américas³¹.

Es endémica en 12 países de las Américas, se presenta desde el sur de los Estados Unidos hasta el norte de Argentina, ocurriendo la mayor incidencia en el noreste de Brasil; se han registrado 63.331 casos nuevos del 2001 al 2018, con un promedio de 3.518 casos por año. En el 2018, del total de casos, 97% (3.466) fueron reportados por Brasil, y los demás casos por Argentina, Colombia, El Salvador, Guatemala, Honduras, Paraguay,

Venezuela y Uruguay³². En Ecuador, Perú Y Chile no se han reportado casos autóctonos de LV. Es usualmente fatal en pacientes con inmunosupresión severa siendo reconocida como una enfermedad oportunista con un alto grado de dificultad en su diagnóstico y tratamiento³³.

En la lesión de puerta de entrada del parásito se encuentran histiocitos con amastigotos en su interior, los ganglios regionales suelen estar aumentados de tamaño y con parásitos. El bazo aumenta considerablemente de tamaño, es nodular y en los casos crónicos, presencia de fibrosis y la hepatomegalia (Fig. 4) se debe a la hiperplasia reticuloendotelial y el infiltrado linfomonocitario de los espacios porta, pocos casos de hepatitis aguda han sido reportados en la literatura y muchos de ellos no tienen el estudio histopatológico. En la médula ósea hay presencia de amastigotos intracelulares y depresión de la serie roja y blanca. Los ganglios mesentéricos son los más comprometidos. Otros órganos, como los riñones y pulmones también pueden alterarse. La piel puede presentar nódulos, ulceraciones, hiperpigmentación o despigmentaciones^{14,31,33-36}.

Figura 4. Caso de Leishmaniasis visceral.



La sintomatología de la leishmaniasis visceral clásica se caracteriza por: fiebre crónica, adelgazamiento, hepatoesplenomegalia, pancitopenia (anemia, hemorragia, infecciones intercurrentes) e hipergammaglobulinemia. Las formas incompletas pueden carecer de una o más de estas manifestaciones. En las áreas endémicas, algunos individuos pueden

desarrollar enfermedad oligosintomática, caracterizada por tos, diarrea, fiebre baja o leve, ausencia de visceromegalia, y no suben de peso, no desarrollan la forma clásica de la LV y se recuperan espontáneamente. Los signos cutáneos más frecuentes son la aparición de nódulos subcutáneos, ulceraciones de la piel y cambios de color. A la palidez por anemia, se agregan áreas de pigmentación o a veces de despigmentación. En dichas lesiones se pueden encontrar parásitos^{20,31,33,36,37}.

En el diagnóstico diferencial debe incluirse enfermedades o cuadros que produzcan hepatoesplenomegalia como malaria u otras virosis. El hemograma revela anemia normocítica, normocrómica, leucopenia con neutropenia y trombocitopenia. El diagnóstico parasitológico puede realizarse por punción de médula, ganglios linfáticos, bazo e hígado^{34,35,38,39}. Es más factible realizar la punción de médula ósea y buscar los amastigotas de *Leishmania* en el interior de los histiocitos mediante coloración Giemsa o anticuerpos monoclonales. La punción esplénica es el método más sensible (95%), debe realizarse por personal entrenado y cuando el paciente tenga un tiempo de protrombina normal y plaquetas superiores a 40,000/ml. Los cultivos in vitro e inoculaciones en animales de experimentación se hacen con el material obtenido de las punciones o biopsias^{20,36,37,39}.

Para el diagnóstico inmunológico se puede emplear la intradermorreacción de Montenegro (prueba de Leishmanina) es útil en estadio subagudo y crónico; en pacientes con enfermedad clásica o grave la prueba es negativa por el estado de anergia en el que se encuentran; dentro de las pruebas serológicas se usa aglutinación directa, inmunocromatografía, inmunofluorescencia, ELISA y DOT-ELISA; se están realizando investigaciones para determinar el uso de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y otras herramientas tecnológicas con sus respectivas variantes^{37,39,40-44}.

LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA

La infección es endémica en más de 70 países de los cinco continentes. A nivel mundial, la incidencia anual es de al menos 1 millón de casos nuevos y presenta una incidencia mayor en el sexo masculino como consecuencia, posiblemente, de un mayor riesgo de exposición al vector por parte del hombre. En América Latina, la leishmaniasis dérmica ha sido conocida desde muchos años. En la época Incaica el término quechua "uta" (roer) se utilizó para designar a las formas cutáneas de la enfermedad, en algunos países, como México recibe el nombre de "úlceras del chiclero", "espundia" para las formas muco-cutáneas en Perú y Bolivia o "pian bois" en las Guayanas; y, puede manifestarse de tres formas clínicas: cutánea, mucocutánea y cutánea difusa^{8,14,20,37}; aun debatiéndose esta clasificación.

Leishmaniasis Cutánea:

La distribución y la epidemiología de la enfermedad está relacionada con diferentes características de la especie de parásito, de las condiciones ecológicas y socioeconómicas de los lugares donde se trasmite, el grado de exposición pasada y actual de la población susceptible, de las características clínicas de los afectados; tener animales dentro y fuera de la casa, pocas habitaciones o elevado tamaño familiar, analfabetismo o baja escolaridad, bajo nivel de ingresos y no usar protección contra los insectos. Así, tenemos leishmaniasis en las zonas andinas de Perú y Ecuador (en donde la distribución de la enfermedad guarda relación con la distribución altitudinal del vector, que oscila entre 700 y 3000 msnm); zonas montañosas con características tropicales de Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia y algunas zonas tropicales del Pacífico de Colombia^{10,25,45,46}.

Los vectores del parásito son especies del género *Lutzomyia*, que tienen su hábitat generalmente en las zonas rurales, siendo las hembras hematófagas las que transmiten la infección. Los mosquitos viven en sitios oscuros y húmedos como por ejemplo, los huecos de los árboles, cuevas, resquicios entre las piedras, etc. Es importante conocer los hábitos de los vectores para implementar las medidas de control y prevención. La transmisión depende del contacto

hombre-vector y el patrón de transmisión depende del espacio donde ocurre la picadura: intradomiciliario, si el vector ingresa al domicilio; peridomiciliario, cuando el contacto hombre-vector ocurre alrededor del domicilio; y, rural, cuando las personas se exponen a la picadura del vector al internarse en el bosque o al realizar actividades (principalmente agrícolas) en lugares donde se encuentran los reservorios y vectores (foco de transmisión)^{8,14,20,32,47}.

La patología de la lesión cutánea comienza como una pápula en el sitio de la entrada del parásito. Hay una reacción inflamatoria con hiperplasia del epitelio y necrosis de la dermis que provoca la úlcera, la cual aparece dentro de los seis meses. Las úlceras suelen ser circulares, de bordes bien delimitados, adquieren un tinte violáceo, y no son dolorosas (Fig. 5); los ganglios regionales pueden estar agrandados, debido a una infección secundaria. En la superficie de la úlcera hay un exudado con polimorfonucleares. En el tejido inflamatorio se observan histiocitos conteniendo amastigotos, los cuales están en reproducción e invadiendo otras células; posteriormente, la reacción histiocitaria es reemplazada por una granulomatosa, con aumento de linfocitos y células plasmáticas, células epitelioides y células gigantes de Langerhans; en estas circunstancias, disminuye el número de parásitos y se hace difícil su ubicación. La lesión puede progresar a la cicatrización^{14,20,18,37,48}.

La sintomatología de la lesión cutánea típica es la úlcera. Al inicio, en el sitio de la picadura e inoculación del parásito, aparece un eritema pruriginoso que evoluciona a pápula y vesícula pustulosa de base indurada, que luego se abre como una pequeña úlcera, la que se cubre de una costra. La lesión inicial puede ser única o múltiple y, en ocasiones, las lesiones pueden confluir; estas úlceras de mayor tamaño generalmente tienen bordes netos y edematosos con un color violáceo, son indoloras y, cuando se retira la costra que la cubre, se aprecia un fondo granulomatoso grueso, hiperémico, sangrante. Si la lesión se ha infectado, se aprecia un exudado blancoamarillento que en ocasiones puede tener un mal olor, con dolor local y desarrollo de linfangitis y aumento de los ganglios regionales. Morfológicamente es muy difícil distinguir las lesiones causadas por las diferentes especies de *Leishmania*; sin embargo, se acepta que *L. V. braziliensis* es la más agresiva. Las zonas de la piel más

afectadas son las descubiertas, principalmente cara y miembros superiores e inferiores. No todas las lesiones evolucionan hacia la ulceración; pueden observarse lesiones infiltradas en placas, nódulos subcutáneos o formaciones vegetantes (verrucomas)^{14,18 20,21,37,46,48,49}.

Figura 5. Caso de leishmaniasis cutánea.



Leishmaniasis Muco-Cutánea:

El agente causal más reportado es *Leishmania braziliensis*. Las lesiones mucosas normalmente se inician en el tercio medio e inferior del tabique nasal con eritema e inflamación (Fig. 6); en algunos casos sin historia previa de lesiones cutáneas. Posteriormente se da una infiltración y perforación originando el aspecto característico de la "nariz de tapir". La infiltración puede comprometer cornetes nasales farínge, paladar blando y duro, laringe, tráquea, y bronquios. Se caracterizan por una reacción granulomatosa necrotizante y con pocos parásitos; las células inflamatorias más abundantes son las células plasmáticas y linfáticas. La destrucción de la mucosa de la orofaringe conlleva a la pérdida de cartilago, mas no del tejido óseo. Las lesiones se tornan fagedinizantes, lo cual explica las graves alteraciones funcionales de la respiración, la deglución y las complicaciones pulmonares como las bronconeumonías que pueden ser fatales^{8,14,20,24,49}.

Las lesiones mucosas generalmente aparecen cuando las lesiones cutáneas han cicatrizado, pero también pueden ser concomitantes y el tiempo varía desde algunos meses a años (30 años), pero en la mayoría de casos esto ocurre en los cinco primeros años posteriores a la aparición de la lesión cutánea primaria. Las lesiones en las mucosas, generalmente se inician en el tabique nasal, posteriormente se extienden a los cornetes

nasales y las mucosas de la orofaringe, paladar, úvula, laringe y en los casos severos pueden comprometer las cuerdas vocales y la tráquea. Al inicio se aprecian lesiones inflamatorias, hiperémicas, granulares, poco dolorosas y de escaso sangrado. Cuando se compromete la mucosa del paladar blando, las lesiones granulomatosas pueden dar una imagen de cruz, denominada la cruz de Escomel. Las lesiones granulomatosas pueden evolucionar a ulceraciones. En casos más avanzados, se puede observar amputación del tabique (nariz de tapir o huanucoide), cornetes, o parte alta de la nariz. El severo compromiso de la epiglotis, cuerdas vocales y la tráquea, conlleva a la pérdida de voz (disfonía), dolor a la deglución de los alimentos (disfagia), y dificultad respiratoria. Los pacientes con compromiso severo y crónico están propensos a infecciones respiratorias intercurrentes (usualmente aspirativas) y a la muerte por complicaciones^{20,24,37,49-53}.

Figura 6. Caso de leishmaniasis mucocutánea.



Leishmaniasis Cutánea Difusa:

Fue descrita en Venezuela por Convit en 1957. Es una forma tuberculonodular que simula una lepra lepromatosa (Fig. 7). Se inicia con un nódulo que se ulcera o no y luego aparecen una serie de elementos que se diseminan por todo el cuerpo llegando a cubrirlo. En la leishmaniosis difusa o anérgica, hay infiltrado difuso de aspecto nodular del tejido celular subcutáneo con

abundancia de histiocitos conteniendo parásitos, con escasa formación de úlceras o granulomas, y presencia de agrupamientos de linfocitos y células plasmáticas.

Aún existen interrogantes acerca de la patogenia; se atribuye que existe una deficiencia o insuficiencia inmunitaria específica del huésped más que una cepa particularmente virulenta, las lesiones se manifiestan por infiltraciones difusas de la piel y el tejido celular subcutáneo, dando lugar a ondulaciones que, cuando, se localizan en la cara, dando el aspecto de lepromas; en éstas lesiones los parásitos son abundantes. La literatura consultada recomienda al clínico realizar la diferenciación en el paciente entre Leishmaniasis cutánea difusa y Leishmaniasis cutánea diseminada; así como también su asociación con otras patologías^{8,14,20,37,54-59}.

Figura 7. Caso de leishmaniasis mucocutánea.



DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico se basa en las características mencionadas previamente y en los antecedentes epidemiológicos. Evidentemente, según las características climatológicas y ecológicas de la zona, es importante diferenciar de otras lesiones cutáneas, tales como lesiones piógenas, de heridas contaminadas, ulceraciones varicosas, micosis cutáneas, etc. El diagnóstico de lesiones mucosas debe diferenciarse de

paracoccidiodomicosis, neoplasias de la cavidad oral, linfomas, rinoscleroma, sífilis, etc.; es importante tener en cuenta las recomendaciones en la Guía preparada por The Infectious Diseases Society of América (IDSA) y The American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH); basada en estudios observacionales, experiencias documentadas y opiniones de expertos^{20,37,47,59-61}.

El diagnóstico parasitológico definitivo requiere la demostración de los amastigotos en una muestra de lesiones sospechosas en el frotis de la lesión o biopsia, o de los promastigotos o amastigotos en los medios de cultivo in vitro^{8,14,20}.

Frotis de la lesión: Para tomar la muestra, el mayor éxito se obtiene cuando la lesión es reciente y se la toma del borde de la lesión, previa limpieza de la misma. La muestra puede obtenerse por raspado con hoja de bisturí, espátula, mondadientes o por aspiración con una aguja hipodérmica o micropipeta. La mejor muestra es aquella rica en linfa, con abundantes histiocitos y sin sangre, gérmenes o mucus que impiden una buena observación. El método de coloración es Giemsa y debe observarse con objetivo de inmersión por 30 minutos. Los parásitos se encuentran libres o en el interior de los histiocitos. En lesiones recientes y no tratadas, el hallazgo de amastigotas es frecuente, lo que no ocurre en lesiones contaminadas o crónicas^{20,37,47,50,59-61}.

Cultivos: se pueden realizar a partir del material obtenido para el frotis o de biopsia, la cual debe triturarse antes de la inoculación al medio de cultivo. El más usado es NNN suplementado con sangre defibrinada de conejo (15 %). Los cultivos deben mantenerse a 23o C; estos se tornan positivos entre 3-30 días, siendo usual de 7 a 15 días pudiéndose observar el crecimiento y desarrollo de los promastigotos. El cultivo de amastigotas intracelulares o axénicos a menudo se realiza; pero mayormente con fines de investigación^{20,37,47,50,59-61}.

Biopsia: Debe hacerse en el borde de la lesión y el material obtenido se utiliza para el estudio histopatológico y la búsqueda del parásito. Este material también se puede usar en la determinación de la especie de *Leishmania*, mediante la hibridación del k-ADN y el uso de anticuerpos monoclonales^{20,37,47,50,59-62}.

La Intradermorreacción de Montenegro (Leishmanina): consiste en la inoculación intradérmica de una suspensión o lisado de promastigotos de *Leishmania* procedentes de cultivo. La aparición de una mácula-pápula en el punto de inoculación a partir de las 48 horas, se considera positiva si el tamaño es igual o mayor de 5 mm. Esta prueba suele ser positiva a partir de un mes de adquirida la infección. La fabricación de los antígenos para cada una de las especies presenta algunas dificultades en su fabricación, en su validación y en su control de calidad; por lo que se está proponiendo la utilización de moléculas de nueva generación como los péptidos sintéticos^{20,37,63-66}.

Pruebas Serológicas: La inmunofluorescencia indirecta y ELISA son los métodos más usados para la detección de anticuerpos. Dan reacción cruzada principalmente con enfermedad de Chagas y Kala-azar. Teniendo en cuenta que las diferentes especies de *Leishmania* varían considerablemente en cuanto a su capacidad para inducir anticuerpos detectables; en leishmaniosis tegumentaria estas son poco usadas por limitaciones en la sensibilidad y especificidad. Nuevas fracciones antigénicas, con mayor especificidad son futuras alternativas que se están evaluando, así como también la eficacia de un sistema de inmunoblot, con buena performance^{20,67-69}.

La PCR (Polymerase Chain Reaction - Reacción en Cadena de la Polimerasa): con cada una de sus variantes conocidas, es uno de los métodos ampliamente usados para el diagnóstico de las leishmaniasis debido a su alta sensibilidad reportada, de hasta 98% y 100%; y, por su especificidad, utilizando distintas muestras biológicas; permite identificar secuencias variables del ADN del kinetoplasto (kDNA) de las distintas especies de *Leishmania* o complejos de interés^{62,70-76}.

Es de conocimiento que las manifestaciones clínicas de la leishmaniasis tegumentaria dependen del estado de inmunocompetencia o inmunodepresión del paciente, pues se ha reportado prevalencia asintomática y muchos casos asociados a infección por VIH; por lo que se recomienda que, además de la coloración Giemsa de los aspirados o biopsias obtenidos de lesiones ulcerosas o mucosas se utilice técnicas de amplificación de ácidos nucleicos a fin de obtener un diagnóstico más certero ya que en ocasiones los amastigotos no son observados en el microscopio^{76,77}.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la leishmaniasis es difícil ya que depende de varios factores a tener en cuenta: forma clínica de la enfermedad, infecciones coexistentes, patologías concomitantes, especie de parásito y ubicación geográfica, el requerimiento de un sistema inmunológico competente, así como las respuestas son diferente según la región. Existen tratamientos largos, tóxicos, costosos y no están adaptados a los pacientes en sus contextos propios^{60,62,78,79}.

Paracelso, alquimista y médico del siglo XVI fue quien comenzó a utilizar los metales pesados, entre ellos antimonio (Sb). Gaspar y Vianna, en 1912, introdujeron los antimoniales para el tratamiento de leishmaniosis muco-cutánea y leishmaniosis visceral reduciendo la mortalidad de 80-90% a 10%². Desde 1945 constituyen las drogas de primera elección y los antimoniales pentavalentes más usados, para las diferentes formas clínicas de la enfermedad que pueden aplicarse por vía intravenosa, intramuscular e intralesional son el antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime®) y Estibogluconato de Sodio (Pentostam®); como los antimoniales son tóxicos y deben administrarse por períodos prolongados de dos a cuatro semanas, es aconsejable evaluar el estado cardíaco, renal y hepático antes y durante el tratamiento^{37,60,62,78,79}.

El uso de antimoniales está contraindicado su uso en las gestantes por ser teratogénicos y estar asociados a abortos, prematuridad y malformaciones congénitas espinales. Se sugiere que la mujer embarazada con leishmaniasis cutánea no debe recibir tratamiento puesto que no hay riesgo para ella ni para el feto. En gestantes con leishmaniosis visceral el peligro es grande para la madre y el feto; en la madre la leishmaniosis visceral es más grave y mortal y el feto puede ser abortado, mortinato y existe transmisión vertical de la enfermedad, la cual se expresa durante el primer año de vida. Por tanto, es obligatorio que la madre reciba tratamiento específico^{37,80-82}.

Medicamentos de segunda línea como anfotericina B, aminosidina y pentamidina se deben usar cuando exista falla terapéutica a los antimoniales o coinfección con VIH, también se ha documentado su toxicidad y requieren que su uso sea intrahospitalario. Se han

ensayado otras drogas alternativas como el itraconazol, ketaconazol, allopurinol, rifampicina, levamisol, nifurtimox, fenotiazina, paromomicina tópica, con resultados variables, pero usualmente con menor efectividad que los antimoniales pentavalentes^{37,60,78-86}.

Los recursos terapéuticos para el tratamiento de las Leishmaniasis con los que se cuenta ofrecen una serie de limitaciones, no muestran potencia ni resultado satisfactorio, reflejan carencia o falta de acceso por parte de las poblaciones susceptibles, costos, toxicidad, resistencia, etc. Por lo que, con el conocimiento de que las plantas y sus extractos son utilizados tradicionalmente contra leishmaniasis en zonas endémicas (Fig.8)⁸⁷⁻⁹⁰, se investigan nuevos compuestos o metabolitos antileishmaniásicos de origen vegetal los cuales, incluso si las plantas han sido cultivada en el laboratorio, exhiben comprobada actividad biológica tanto in vitro como in vivo⁹¹⁻⁹⁸.

Figura 8. *Plumbago scandens*, recurso vegetal antileishmaniásico.



CONTROL

El control de la leishmaniosis es complejo y requiere la aplicación de medidas integradas con enfoque multidisciplinario; lo más frecuente es que tenga que aplicarse varios métodos como el diagnóstico precoz, tratamiento oportuno, lucha contra los vectores (Fig. 9) y reservorios, gestión ambiental, educación, comunicación, participación comunal y protección personal. En 2016, el Consejo Directivo y los estados miembros de la OPS aprobaron la Resolución CD55. R9, Plan de acción de las enfermedades infecciosas desatendidas y las medidas posteriores a la eliminación 2016-2022; definiendo objetivos específicos para fortalecer la vigilancia y el control de las leishmaniasis en América^{20,37,45,59,79}.

La protección personal o individual se basa en el uso de repelentes o impregnación de vestidos con permetrina, que establecen una barrera entre el sujeto y el vector, impidiendo la picadura; es recomendable para turistas o personas que entran a las zonas endémicas por períodos cortos de tiempo. No existe, actualmente, vacunas ni quimioprofilaxis disponible; se recomienda minimizar la exposición a las picaduras del vector^{60,62,79}.

Figura 9. Trabajo de campo: captura de *Lutzomyia* sp. en una zona endémica de Contumazá, Perú.



La genómica, proteómica y metabolómica son disciplinas que han despertado enormes expectativas en la investigación biomédica; comprender mejor la naturaleza de éstas y su aplicabilidad a las diferentes especies de *Leishmania* es necesario para identificar

y caracterizar biomarcadores en el parásito y los mecanismos de infección en el huésped que permitirán desarrollar drogas específicas, efectivas y a bajo costo⁹⁹⁻¹⁰².

Durante la última década el uso de la nanotecnología se está siendo implementado para luchar contra muchas enfermedades; los diferentes materiales y técnicas deben ser usados con eficacia en el control de las leishmaniasis. La Nanomedicina, con el uso de nanopartículas liposómicas, lipídicas, metálicas, poliméricas y nanotubos, etc., facilita que el transportador del medicamento antileishmaniásico alcance con éxito a la molécula "diana" o "blanco", optimiza sus propiedades farmacocinéticas, mejora su absorción, distribución y excreción, incrementa su biodisponibilidad, reduce su toxicidad y lo protege de ser metabolizado. Las nanovacunas es, relativamente, un nuevo concepto en la prevención de las leishmaniasis¹⁰³⁻¹⁰⁴.

El control del vector, generalmente, se hace con el uso de insecticidas de acción residual, su efecto es temporal y solo será eficiente si la transmisión es intradomiciliaria. Se ha demostrado que los vectores de leishmaniasis son sensibles al cambio climático, se ven fuertemente afectados por lluvias, precipitaciones, temperatura ambiental, humedad atmosférica, a fenómenos El Niño y La Niña, etc. Comprender el rol de los factores ambientales y bioclimáticos en la distribución del vector y la ocurrencia de casos de leishmaniasis proveerá una guía para los responsables en salud pública en la creación e implementación de políticas más efectivas para su control y prevención^{20,105-106}.

Se plantea la importancia de investigar la edad de las poblaciones vectoriales que permitirán establecer su capacidad vectorial y estudiar la expresión génica; la necesidad de identificar biomarcadores que ayuden evaluar el riesgo epidemiológico de los pacientes portadores o establecer la carga parasitaria, identificar factores de virulencia de los parásitos que nos informen de la severidad de la enfermedad y la susceptibilidad del parásito para la quimioterapia¹⁰⁷⁻¹⁰⁸.

A pesar de todo lo avanzado, la lucha contra las leishmaniasis continúa siendo un desafío y debemos seguir afrontándolo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez-Saldaña L, Sáenz-Anduanaga E, Zegarra-Del Carpio R, Garcés-Velasco N, Regis-Roggero A. Leishmaniasis. *Dermatología Peruana* 2004; 14(2):82-98.
2. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso sobre Leishmaniasis. Facultad de Medicina, Universidad de Tucumán, Argentina, 2008.
3. Gomila A, Vanzo C, Garnero A, Peruzzo L, Badalotti M. Leishmaniasis visceral. Caso clínico pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2017; 115(4):e251-e254.
4. Savioli L, Daumerie D. First WHO report on neglected tropical diseases: Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases. WHO, Ginebra 2010.
5. Altagracia M, Kravzov J, Moreno C, López F, Martínez J. Las enfermedades "olvidadas" de América Latina y el Caribe: un problema de salud pública global. *Rev Mex Cienc Farm* 2012; 43: 33-41.
6. Steverding D. The history of Leishmaniasis. *Parasites & Vectores* 2017; 10(82).
7. Jiménez D. Parasitosis: Leishmaniasis. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 2015; 72: 129-33.
8. Khanna P. Leishmaniasis Cutánea. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 2016; 73: 618: 17-21.
9. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Leishmaniasis. Informe epidemiológico de las Américas. Informe No. 5, 2017.
10. López-Carvajal L, Román Barrientos J, Cardona Arias, J. Factores de riesgo para Leishmaniasis cutánea: Revisión Sistemática de Casos y Controles. *Archivos de Medicina* 2017; 13(4:3).
11. Beattie L, Kaye P. Leishmania-host interactions: what has imaging taught us? *Cellular Microbiology* 2011; 13(11): 1659-67.
12. Teixeira D, Benchimol M, Rodrigues J, Crepaldi P, Pimenta P, de Souza W. The cell biology of *Leishmania*: How to teach using animations. *PLoS Pathogens* 2013; 9(10):e100359.
13. Akhoundi M, Kuhlls K, Cannet A, Votýpka J, Marty P, Delaunay P, Sereno D. A historical overview of the classification, evolution, and dispersion of *Leishmania* parasites and sandflies. *PLoS Negl Tropical Diseases* 2016; 10(3): e0004349.
14. Alemayehu B, Alemayehu M. Leishmaniasis: a review on parasite, vector and reservoir host. *Health Science Journal* 2017; 11(4): 519.
15. Sunter J, Gull K. Shape, form, function and *Leishmania* pathogenicity: from textbook descriptions to biological understanding. *Open Biol* 2017; 7: 170165.
16. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Manual de diagnóstico y tratamiento de las Leishmaniasis. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Asunción, Paraguay, 2018.
17. Secretaría de Salud, Centro Nacional de vigilancia epidemiológica y control de enfermedades. Manual para el diagnóstico, tratamiento y control de las Leishmaniasis. México, 2015.
18. González A, Osorio C, Talamás P. Leishmaniosis. *Ciencia* 2017; 68(1):38-41.
19. Armúa-Fernández M, Venzal J. Leishmaniosis: breve puesta al día. *Veterinaria (Montevideo)* 2019; 55(5):29-36.
20. World Health Organization (WHO). Control of the Leishmanioses. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22-26 March 2010. WHO Technical Report Series 949, 2011.
21. Ramírez J, Hernández C, León C, Ayala M, Flórez C, Gonzales C. Taxonomy, diversity, temporal and geographical distribution of Cutaneous Leishmaniasis in Colombia: A retrospective study. *Scientific Reports* 6: 28266. DOI:10.1038/srep28266.
22. Oryan A, Akbari M. Worldwide risk factors in leishmaniasis: A review. *Asian Pac J Trop Med* 2016; 9(10): 925-32.

23. Purse BV, Masante D, Golding N, Pigott D, Day JC, Ibañez-Bernal S, et al. How will climate change pathways and mitigation options alter incidence of vector-borne diseases? A framework for Leishmaniasis in South and Meso-América. PLoS ONE 2017; 12(10): e0183583.
24. World Health Organization. Leishmaniasis. Key facts. 2019. [Consultado el 11 de Febrero del 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>
25. Zorrilla V, Vásquez G, Espada L, Ramírez P. Vectores de la Leishmaniasis tegumentaria y la enfermedad de Carrión en el Perú: una actualización. Rev Peru Med Exp Salud Pública 2017; 34(3): 485-96.
26. Moreno M, Ferro C, Rosales-Chilama M, Rubiano L, Delgado M, Cossio A et al. First report of *Warileya rotundipennis* (Psychodidae: Phlebotominae) naturally infected with *Leishmania* (Viannia) in a focus of cutaneous leishmaniasis in Colombia. Acta Tropica 2015; 148: 191-6.
27. Valdivia H, De los Santos M, Fernandez R, Baldeviano C, Zorrilla V, Vera H et al. Natural *Leishmania* Infection of *Lutzomyia auraensis* in Madre de Dios, Peru, detected by a Fluorescence Resonance Energy Transfer-Based Real-Time Polymerase Chain Reaction. Am J Trop Med Hyg. 2012; 87(3): 511-17.
28. Arrivillaga-Henríquez J, Enríquez S, Romero V, Echeverría G, Pérez-Barrera J, Poveda A, et al. Aspectos ecoepidemiológicos, detección natural e identificación molecular de *Leishmania* spp en *Lutzomyia reburra*, *Lutzomyia barretoii majuscula* y *Lutzomyia trapidoi*. Biomédica 2017; 37(Supl. 2): 83-72.
29. Castro JC, Bueno LL, Milagres TF, Rego FD, Gontijo C, Peconick AP, et al. Molecular detection of *Leishmania* spp en *Lutzomyia longipalpis* in the city of Lavras, Minas Gerais, Brazil. Braz J Med Biol Res 2019; 52(9): e8224.
30. Short E, Caminade C, Tomas B. Climate change contribution to the emergence or re-emergence of parasitic diseases. Infectious Diseases: Research and Treatment 2017; 10:1-7.
31. Grill F, Zurmendi M. Leishmaniasis visceral en Uruguay. Arch Pediatr Urug 2017; 88(1): 32-8.
32. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Leishmaniasis, Informe Epidemiológico de las Américas. Informe de Leishmaniasis No. 8, 2019.
33. Olea P. Leishmaniasis visceral en un paciente con infección por VIH. Rev Chilena Infectol 2013; 30(2): 216-20.
34. Alves E. Aspectos Hematológicos de pacientes com leishmaniose visceral. Academia de Ciência e Tecnologia. São Jose do Rio Preto, SP, Brazil. 2012.
35. Bafghi A, Shahcheraghi S, Nematollahi S. Comparison of haematological aspects: Visceral leishmaniosis and healthy children. Trop Parasitol 2015; 5(2): 133-5.
36. Martínez de Narvajas I, Díaz A, Bassegoda O, Carpio A, Fuster C, Vals M, et al. Acute liver failure due to visceral Leishmaniasis in Barcelona: A case report. BMC Infect Dis 2019; 19: 874.
37. Burza S, Croft S, Boelaert M. Leishmaniasis. Lancet 2018; 392: 951-70.
38. Republic of Kenya, Ministry of Health. Prevention, diagnosis, and treatment of visceral Leishmaniasis (Kala-azar) in Kenya. National Guidelines for health workers. 2017.
39. Horrillo L, Castro A, Matía B, Molina L, García-Martínez J, Jaqueti J, et al. Clinical aspects of visceral Leishmaniasis caused by *L. infantum* in adults. Ten years of experience of the largest outbreak in Europe: what have we learned? Parasites & Vectors 2019; 12: 359.
40. Singh O, Sundar S. Developments in diagnosis of visceral Leishmaniasis in the elimination era. Journal of Parasitology Research 2015; Article ID 239469.
41. Karimi A, Alborzi A, Amanati A. Visceral Leishmaniasis: an update and literatura review. Arch Pediatr Infect Dis 2016; 4(3): e31612.
42. Hossain F, Ghosh P, Khan M.AA, Duthie MS, Vallur AC, Picone A, et al. Real-time PCR in detection and quantitation of *Leishmania donovani* for the diagnosis of Visceral Leishmaniasis patients and the monitoring of their response to treatment. PLOS ONE 2017; 12(9): e0185606.

43. Freire ML, Machado de Asis T, Oliveira E, Moreira de Avelar D, Siqueira IC, Barral A. Performance of serological tests available in Brazil for the diagnosis of human visceral Leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis* 2019; 13(7): 0007484.
44. Humbert M, Costa L, Katis I, Fonseca F, Sánchez A, Sones C, et al. A rapid diagnostic test for human Visceral Leishmaniasis using novel *Leishmania* antigens in a Laser Direct-Write Lateral Flow Device. *Emerging Microbes & Infections* 2019; 8: 1178-85.
45. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Plan de acción para fortalecer la vigilancia y control de las Leishmaniasis en las Américas 2017-2022. Departamento de Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud. 2017.
46. Hashiguchi Y, Gómez E, Cáceres A, Velez L, Villegas N, Hashiguchi K, et al. Andean cutaneous leishmaniasis (Andean CL-uta) in Peru and Ecuador: the vector *Lutzomyia* sand flies and reservoir mammals. *Acta Tropica* 2018; 178: 264-75.
47. Montalvo A, Fraga J, Mozote C, García M, Fonseca L. Diagnóstico de la Leishmaniasis: de la observación microscópica del parásito a la detección del ADN. *Rev Cub Med Trop* 2012; 64(2): 108-31.
48. Del Rosal Rabes T, Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ. Leishmaniasis cutánea. *Revista Pediatría de Atención Primaria* 2010; 12: 263-71.
49. Loja-Oropeza D, Vilca Vásquez M, Loja Vilca V. Leishmaniasis mucocutánea. *Rev Soc Peru Med Interna* 2018; 31(2): 118.
50. González M, Benito F, García L, Iglesias A. Leishmaniasis mucocutánea: una enfermedad importada con repercusiones en ORL. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2009; 60(4): 298-300.
51. Zea D, Prager M, Figueroa R, Miranda M. Complicación mucosa de la Leishmaniasis cutánea. *Biomédica* 2009; 29: 9-11.
52. Luna AM, Michelena A, Fleming C, Arena G, Chiavassa AM, Rafti, P. Leishmaniasis mucocutánea con afectación laringea. *Med Cutan Iber Lat Am* 2012; 40(5): 154-7.
53. Sáenz E, Sialer M, Thomas E, Tejada E, Casanova E. Leishmaniasis mucocutánea con presentación atípica: setenta años posprimoinfección. *Dermatol Peru* 2013; 23(1): 37-42.
54. Rincón M, Silva S, Dueñas R, López-Jaramillo P. Leishmaniasis cutánea diseminada: reporte de dos casos en Santander, Colombia. *Rev Salud Pública* 2009; 11(1): 145-50.
55. Martínez E, Tejada D, Rivas E, Mansilla JJ, Miller K, Pérez O, Arenas R. Leishmaniasis cutánea diseminada: a propósito de un caso. *Dermatología CMQ* 2011; 9(2): 107-10.
56. Ortega M, Lugo D, Belizario D, Galindo W, Convit J, Zerpa O. Comparación Clínica de la Leishmaniasis cutánea difusa y Leishmaniasis diseminada en Venezuela. *Dermatol Venez* 2013; 51(2): 29-35.
57. Blum-Dominguez S, Martínez-Vásquez A, Núñez-Oreza L, Martínez F, Villalobos G, Tamay P. Leishmaniasis cutánea difusa (LCD) y visceral (LV) concurrentes con cáncer: presentación de un caso. *Gac Med Mex* 2017; 153: 121-4.
58. Kumari A, Balai M, Gupta L, Khare A, Mittal A, Mehta S. Diffuse cutaneous Leishmaniasis in an immunocompromised patient resembling histoid Hansen's disease. *Indian Dermatol Online J* 2018; 9: 452-4.
59. Montalvo A, Blanco O, Capó V, Fraga J, Monzote L. ¿Leishmaniasis o psoriasis? Diagnóstico diferencial. *Rev Cub Med Trop* 2014; 66(2): 305-11.
60. Aronson N, Herwaldt V, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Carvalho E, et al. Diagnosis and treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by The Infectious Diseases Society of America (IDSA) and The American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clinical Infectious Disease* 2016; 63(12): e202-64.
61. Hijjawi N, Kanani K, Rasheed M, Atoum M, Abdel-Dayem M, Irhimeh M. Molecular Diagnosis and identification of *Leishmania* species in Jordan from saved dry samples. *BioMed Research International* 2016; ID 6871739.

62. Akhoundi M, Downing T, Votýpka J, Kuhls K, Lukes J, Cannet A, et al. *Leishmania* infections: molecular targets and diagnosis. *Molecular Aspects of Medicine* 2017; 57: 1-29.
63. Sadeghian G, Ziaei H, Bidabadi LS, Nilforoushzadeh MA. Evaluation of Leishmanin skin test reaction in different variants of cutaneous leishmaniasis. *Indian J Dermatol* 2013; 58: 239-42.
64. Guedes D, Minozzo J, Pasquali A, Faulds C, Soccol C, Thomaz-Soccol V. New strategy to improve Control of Montenegro skin test at the production level. *Rev Soc Bras Med Trop* 2017; 50(6): 788-94.
65. Krolewiecki AJ, Almazan MC, Quipildor M, Juarez M, Gil JF, Espinosa M, et al. Reappraisal of Leishmanin Skin Test (LST) in the management of American Cutaneous Leishmaniasis: A retrospective analysis from a Reference Center in Argentina. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11(10): e0005980.
66. Guedes D, Pasquali A, Minozzo J, Faulds C, Petterle R, Soccol C, et al. Biological evaluation of mimetic peptides as active molecules for a new and simple skin test in an animal model. *Parasitology Research* 2017; 50(6): 788-794.
67. Szargiki R, Alcântara de Castro E, Luz E, Kowalthuk W, Machado , Thomaz-Soccol V. Comparison of serological and parasitological methods for cutaneous leishmaniasis diagnosis in the state of Paraná, Brazil. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2009; 13(1): 47-52.
68. Sarkari B, Ashrafmansouri M, Hatam G, Habibi P, Khabisi S. Performance of an ELISA and Indirect Immunofluorescence assay in serological diagnosis of zoonotic cutaneous leishmaniasis in Iran. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious diseases* 2014; Art ID 505134.
69. Ashrafmansouri M, Sarkari B, Hatam G, Habibi P, Khabisi S. Utility of Western Blot analysis for the diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *Iran J Parasitol* 2015; 10(4): 599-604.
70. De Oliveira D, Valdrinez M, Lonardon C, Teodoro U, Verzignassi Silveira T. Comparison of different primers for PCR-based diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *Braz J Infect Dis* 2011; 15(3): 2014-210.
71. Mouttaki T, Morales-Yuste M, Merino-Espinosa G, Chiheb S, Fellah H, Martín-Sánchez J, Riyad M. Molecular diagnosis of cutaneous leishmaniasis and identification of the causative *Leishmania* species in Morocco by using three PCR-based assays. *Parasites & Vectors* 2014; 7: 420.
72. León C, Muñoz M, Hernández C, Ayala M, Flórez C, Teherán A, et al. Analytical performance of four Polymerase Chain Reaction (PCR) and Real Time PCR (qPCR) assays for the detection of six *Leishmania* species DNA in Colombia. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 1907.
73. Montalvo A, Fraga J, Álvarez L, Alba A, Torres C. Normalización de una nueva variante de reacción en cadena de la polimerasa-hsp20 (PCR-hsp20s) útil para la detección de *Leishmania*. *Revista Cubana de Medicina Tropical* 2018; 70(3):71-82.
74. Ramírez J, Herrera G, Muskus C, Mendez C, Duque MC, Butcher R. Development of a digital droplet Polymerase Chain Reaction (ddPCR) assay to detect *Leishmania* DNA in samples from cutaneous leishmaniasis patients. *International Journal of Infectious Diseases* 2019; 79: 1-3.
75. Usluca S. Method verification of inhouse real-time polymerase chain reaction for detection of *Leishmania* species. *Middle Black Sea Journal of Health Science* 2019; 5(3): 192-8.
76. Torrellas A, Ferrer E, Cruz I, De Lima H, Borges R, Delgado O, et al. Surveillance for *Leishmania* asymptomatic infection in endemic foci of cutaneous leishmaniasis in Venezuela: a combination of leishmanin skin test and PCR using blood clots improves detection and enables identification of species. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2020; <https://doi.org/10.1093/trstmh/trz130>
77. Garrido-Jareño M, Sahuquillo-Torralba A, Chouman-Arcas R, Castro-Hernández I, Molina-Moreno J, Llavador-Ross M, et al. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: experience of a Mediterranean hospital. *Parasites & Vectors* 2020; 13: 24.

78. Drugs for Neglected *Diseases initiative*. Towards a new generation of treatments for leishmaniasis. New partnerships and new R&D strategies. Geneva, Switzerland, 2018.
79. Organización Panamericana de la Salud. Manual de procedimientos para vigilancia y control de las leishmaniasis en las Américas. Washington D.C. OPS, 2019.
80. Conceição-Silva F, Morgado FN, Pimentel MIF, Vasconcellos E, Schubach A, Valete-Rosalino C, et al. Two women presenting worsening cutaneous ulcers during pregnancy: diagnosis, immune response, and follow-up. *PLoS Negl Trop Dis* 7(12): e2472.
81. Jaimes Á, Rodríguez, G. Leishmaniasis cutánea y embarazo. *Biomédica* 2018; 38:8-12.
82. Van Griensven J, Diro E. Visceral Leishmaniasis, Recent advances in diagnostic and treatment regimen. *Infect Dis Clin N Am* 2019; 33: 79-99.
83. Castaño MB, Consigli J, López V, Pereyra S. Leishmaniasis cutánea con buena respuesta al itraconazol. *Med Cutan Iber Lat Am* 2017; 45(2): 134-6.
84. Den Boer M, Das A, Akhter F, Burza S, Ramesh V, Amhed B-N, et al. Safety and effectiveness of short-course Ambisome in the treatment of Post-Kala-Azar dermal leishmaniasis: a prospective cohort study in Bangladesh. *Clinical Infectious Diseases* 2018; 67(5): 667-75.
85. Piccolo L, Pérez E, Álvarez L, Wang C, Sancho M. Leishmaniasis: opciones terapéuticas en la población pediátrica. *Medicina Legal de Costa Rica Edición Virtual* 2018; 35(1).
86. Berenguer D, Alcover M, Sessa M, Halbaut L, Guillén C, Boix-Montañes A, et al. Topical Amphotericin B semisolid dosage form for cutaneous leishmaniasis: physicochemical characterization, ex vivo skin permeation and biological activity. *Pharmaceutics* 2020; 12(149). doi: 103390/pharmaceutics12020149.
87. Marín E. Recursos vegetales: alternativa para el tratamiento de leishmaniasis cutánea o "uta" en una zona endémica del norte de Perú. *Arnaldoa* 2003; 10(1): 120-6.
88. Laundry de Mesquita M, Desrivot J, Bories C, Fournet A, Elias de Paula J, Grellier P, et al. Antileishmanial and trypanocidal activity of Brazilian Cerrado plants. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100(7): 783-7.
89. Pineda-Reyes R, Llanos-Cuentas A, Dancuart M. Tratamientos tradicionales usados en un área endémica de leishmaniasis cutánea en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2015; 32(4): 761-5.
90. Delgado-Altamirano R, Monzote L, Piñón-Tápanes A, Vibrans H, Rivero-Cruz J, Ibarra-Alvarado C, et al. In vitro antileishmanial activity of Mexican medicinal plants. *Heliyon* 2017; 3: e00394.
91. Marín E. Estudio fitoquímico preliminar de *Plumbago scandens* L. (Plumbaginaceae): planta de uso popular para el tratamiento de leishmaniasis cutánea o uta. *Acta Médica Orreguiana Hampi Runa* 2006; 6(2): 122-6.
92. Marín E, Pérez F, Sagástegui A. Actividad antileishmaniásica in vitro del extracto metanólico de las flores de *Tessaria integrifolia* R. et P. (Asteracea). *Pueblo cont* 2007; 18(1): 101-8.
93. Freitas M, Costa D, Couto R, Saraiva E. The in vitro antileishmanial activity of essential oil from *Aloysia gratissima* and guaiol, its major sesquiterpene against *Leishmania amazonensis*. *Parasitology* 2018; 145(9):1219-27.
94. Cos P, Janssens J, Piñón A, Cuesta-Rubio O, Yglesias-Rivera A, Díaz-García A, et al. Efficacy of four *Solanum spp* extracts in an animal model of cutaneous leishmaniasis. *Medicines* 2018; 5(49).
95. Yousaf R, Khan M, Ullah N, Khan I, Hayat O, Shehzad A, et al. Biosynthesis of antileishmanial natural products in callus cultures of *Artemisia scoparia*. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology* 2019; 47(1): 1122-31.
96. Gooma A, Nabil M, Sugimoto S, Matsunami K, Otsuka H. In vitro antileishmanial activity of methanolic extracts for some selected medicinal plants. *Pharmacognosy Magazine* 2019; 15(S1): 34-7.
97. Intakhan N, Chanmol W, Somboon P, Bates M, Yardley V, Bates P, et al. Antileishmanial activity and synergistic effects of amphotericin B deoxycholate with allicin and andrographolide against *Leishmania martiniquensis* in vitro. *Pathogens* 2020; 9(49).

98. Badirzadeh A, Heidari-Kharaji M, Fallah-Omrani V, Dabiri H, Araghi A, Chirani A. Antileishmanial activity of *Urtica dioica* extract against zoonotic cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis* 2020; 14(1): e0007843.
99. Akpunarlieva S, Weidt S, Lamasudin D, Naula C, Henderson D, Barret M, et al. Integration of proteomics and metabolomics to elucidate metabolic adaptation in *Leishmania*. *Journal of Proteomics* 2017; 155: 85-98.
100. Atan N, Koushki M, Ahmadi N, Rezaei-Tavirani. Metabolomics-based studies in the field of *Leishmania / Leishmaniasis*. *Alexandria Journal of Medicine* 2018; 54: 383-90.
101. Sundar S, Singh B. Understanding *Leishmania* parasites through proteomics and implications for the clinic. *Expert Rev Proteomics* 2018; 15(5): 371-90.
102. Veras P, Ramos P, de Meneses J. In search of biomarkers for pathogenesis and control of leishmaniasis by global analyses of *Leishmania*-infected macrophages. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018; 8: 326.
103. Marques C, Machado J, Melo L, Andrade L, dos Santos A, e Cruz M, et al. Use of pharmaceutical nanotechnology for the treatment of leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2019; 52: e20180246.
104. Saleem K, Khursheed Z, Hano C, Anjum I, Anjum S. Applications of nanomaterials in Leishmaniasis: a focus on recent advances and challenges. *Nanomaterials* 2019; 9: 1749.
105. Shiravand B, Hanafi-Bojd A, Dehghani A, Reza M, Almodarresi A, Mirzaei M. Climate change and potential distribution of zoonotic cutaneous leishmaniasis in Central Iran: Horizon 2030-2050. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2019; 12(5): 204-15.
106. Da Silva Neto A, de Oliveira E, Encina C, de Figueiredo H, Paranhos A, de Oliveira A. Effects of El Niño-Southern Oscillation on human visceral leishmaniasis in the Brazilian State of Matto Grosso. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2020; 115: e190298.
107. Ibarra-Meneses A, Moreno J, Carrillo E. New strategies and biomarkers for the control of visceral leishmaniasis. *Trends in Parasitology* 2020; 36(1): 29-38.
108. Jhonson B, Hugo L, Churcher T, Ong O, Devine G. Mosquito age grading and vector control programmes. *Trends in Parasitology* 2020; 36(1): 39-51.

FINANCIAMIENTO

Los autores reportan que el estudio fue autofinanciado.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores niegan conflictos de interés.

AUTORÍA

Concepción, diseño del trabajo, redacción del manuscrito, revisión crítica y aprobación de su versión final: Edgard H. Marín-Sánchez.