Localizador web
03-088

Leishmaniasis en la infancia

Leishmaniasis in Childhood

Solange Castro Grüber, Olga Zerpa Rangel, Antonio Rondón Lugo
Cátedra de Dermatología. Escuela de Medicina J. M. Vargas UCV. Instituto de Biomedicina. Caracas. Venezuela.

Correspondencia:
Antonio Rondón Lugo
Instituto de Biomedicina. San Nicolás a Providencia. San José
Apartado postal 4043. CP 10104 Caracas. Venezuela
Fax: (+58) 2 8611258
e-mail: dermatol@cantv.net

Resumen

La leishmaniasis comprende un grupo de enfermedades infecciosas ocasionadas por protozoarios del género *Leishmania* y transmitidos al hombre por la picadura de un vector. Las manifestaciones clínicas incluyen formas cutáneas, mucosas y viscerales. Éstas dependen de la patogenicidad del agente causal y de la respuesta inmune del huésped. El espectro clínico de la leishmaniasis cutánea (LC) varía desde formas localizadas hasta difusas, ubicándose las formas crónicas y mucosas en el área intermedia. En la infancia, la leishmaniasis cutánea se presenta en porcentajes variables en diferentes zonas geográficas, representado el 13% de todos los casos en Venezuela, 39% en Brasil, 42% en Asia y 66% en África. En Venezuela al igual que en adultos, la forma localizada es la más frecuente (99%), seguida de la cutáneo-mucosa (0,34%), cutáneo crónica (0,27%) y difusa (0,25%). Con respecto a la leishmaniasis visceral, representa una de las primeras enfermedades parasitarias oportunistas en pacientes adultos con infección por HIV en el sur de Europa, y en áreas como Brasil, Venezuela y Albania los niños son los mayormente afectados. El diagnóstico de leishmaniasis se realiza mediante la demostración del parásito en frotis del tejido o cortes histológicos, cultivo, PCR o con pruebas de inmunodiagnóstico. El tratamiento de elección son los antimoniales y, como drogas de segunda línea, se plantean: pentamidine, anfotericina B, aminosidine e inmunoterapia. Recientemente se han publicado los beneficios del miltefosine como la primera droga por vía oral segura y efectiva en el tratamiento de la leishmaniasis tanto cutánea como visceral.

(Castro Grüber S, Zerpa Rangel O, Rondón Lugo A. Leishmaniasis en la infancia. Med Cutan Iber Lat Am 2003; 31(6): 351-361)

Palabras clave: leishmaniasis, infancia, miltefosine.

Summary

Leishmaniasis is an infection caused by a protozoan belongin to the genus Leishmania, and it is transmitted to man through the innoculation by a sandfly. The clinical manifestations include cutaneous, mucosal and visceral forms, and it depends on the virulence of the parasite or the immunity of the host. In infancy, the percentage of cutaneous leishmaniasis (CL) is variable depending on the geographic zone: 13% of the total of cases in Venezuela, 39% in Brazil, 42% in Asia and 66% in Africa are children. About the clinical form, in Venezuela the most frequent in children is the localized form (99%), followed by mucosal (0,34%), chronic cutaneous (0,27%), and diffuse cutaneous forms (0,25%) as seen in adults. With regards of visceral leishmaniasis (VL), it represents a frequent opportunistic infection in adults patients with HIV in Southest Europe; but in countries like Brazil, Venezuela and Albania children are the most affected. Diagnosis is made by demonstration of the parasite in the affected tissue or by immunodiagnostic tests. The treatment is with antimonials or alternative drugs such as amphotericin B, pentamidine, aminosidine or immunotherapy. Recently a new oral drug called miltefosine, seems to be efective and well tolerated in the treatment of CL and VL.

Key words: *leishmaniasis, childhood, miltefosine.*

La leishmaniasis es un grupo de enfermedades infecciosas, causada por protozoarios flagelados del género *Leishmania*, transmitidas al hombre por la picadura de un insecto vector que dependiendo del reservorio puede ser zoonótica o antroponótica. Se caracteriza por un espectro clínico, que depende de la patogenicidad de la *Leishmania* y de la capacidad inmunológica del huésped; las manifestaciones clínicas incluyen lesiones cutáneas, mucosas y viscerales.

Epidemiología

La leishmaniasis es endémica en 88 países, la población de riesgo es de aproximadamente 350 millones de personas. La prevalencia mundial es de 12 a 14 millones de pacientes y la incidencia es de 1,5-2 millones de casos nuevos por año, de los cuales 1-1,5 millones son leishmaniasis cutánea y 500.000 son leishmaniasis visceral. El 90% de los casos cutáneos ocurren en Afganistán, Irán, Arabia Saudita, Siria, Brasil y Perú; el 90% de los casos cutáneo-mucosos ocurren en Bolivia, Brasil y Perú; mientras que el 90% de los casos de leishmaniasis visceral se presentan en Bangladesh, Brasil, India, Nepal y Sudán[1, 2].

En las Américas la incidencia en la población general de leishmaniasis cutánea (LC) es variable siendo la tasa entre 11,2 - 60,9 por 100.000 habitantes, en países como

Venezuela (11,2), Ecuador (13,96), Panamá (43), Costa Rica (55,2) y Colombia (60,92)[3, 4]. En el Viejo Mundo las estadísticas en Irán reportan para el año 1998 una tasa de 5,9 por 100.000 habitantes[5].

En niños, el porcentaje de LC es variable también, siendo en América del 13,3% en Venezuela, 18% en Bolivia, 30% en Colombia y 39% en Brasil[3, 4, 6]. En el Viejo Mundo el porcentaje de pacientes con LC menores de 15 años es del 66% en Arabia Saudita y del 42% en Irán[5, 7]. Se presenta con una incidencia mayor en el sexo masculino, al igual que en adultos como consecuencia, posiblemente, del mayor riesgo a la exposición del vector por parte del hombre.

En cuanto a las formas clínicas presentes en niños, en Venezuela las estadísticas durante los últimos 30 años reportan a la leishmaniasis cutánea localizada (99,13%) como la más frecuente; seguido de las formas mucosa (0,34%), cutánea crónica (0,27%) y difusa (0,25%)[9].

Por otro lado, la leishmaniasis visceral (LV) presenta su mayor prevalencia a nivel mundial en América del Sur, en el Sur de Europa, África central y Asia[8]. De todos los casos con LV, el porcentaje de pacientes pediátricos es variable siendo desde 28% en Francia, 60% en Brasil, 70% en Albania y hasta un 80% en Venezuela[10-13].

Con respecto a los pacientes con HIV, la leishmaniasis es una de las infecciones oportunistas que con más frecuencia ataca a estos pacientes, sobretodo la forma visceral. Para 1999, 31 países reportaron casos de pacientes coinfectados con leishmaniasis-HIV, la mayoría de éstos casos son del sur de Europa; aunque se piensa de un subregistro en el resto de los países afectados por leishmaniasis. En España, del 6% del total de casos de coinfección leishmniasis-HIV se plantea como modo de transmisión a las transfusiones de sangre o sus derivados[14].

Agente causal

El parásito pertenece la familia *Trypanosomatidae* del género *Leishmania*. La clasificación actual incluye dos subgéneros (Tabla 1)[15, 16].

La enfermedad es causada principalmente por los agentes *L. mexicana* y *L. V. braziliensis* en el Nuevo Mundo y por *L. tropica* and *L. mayor* en el Viejo Mundo[15]. Las formas viscerales son producidas en América por *L. infantum / L. Chagasi,* en Europa y Africa por *L. Infantum*, y en la India por *L. donovani*[3, 8, 12].

La *Leishmania* es un parásito digénico, que realiza parte de su ciclo biológico en el vector en forma flagelar o promastigote y en los fagocitos mononucleares de los huéspedes vertebrados en forma de amastigotes. Cuando el vector infectado ingurgita sangre de un huésped, inocula con su saliva las formas promastigotes del parásito, las cuales ingresan a la circulación sanguínea de éste. Posteriormente el parásito es fagocitado por los macrófagos, quienes tratan de eliminarlo través de hidrolasas lisosomales o por activación de metabolitos del óxido nítrico[17]. Si los parásitos sobreviven en los monocitos pueden ser ingurgitados por otro vector, realizando un nuevo ciclo en su interior, quedando listos para ser inoculados en otro huésped.

Tabla 1. Clasificación taxonómica de los subgéneros de *Leishmania*.

Subgénero Vianna	Subgénero Leishmania
Especies:	Especies:
braziliensis	*dnovani*
pruviana	*achibaldo*
gyanensis	*infantum-chagasi*
pnamensis	*tropica*
sawi	*killicki*
linsoni	*major*
nifi	*gerbilli*
*colombiensis**	*arabica*
equatoriensis	*aethiopica*
	mexicana (syn. pifanoi)
	amazonensis (syn. gharnami)
	aristidesi
	enrietti
	hertigi
	deanes
	*turanica**
	*venezuelensis**

* sometidas a reclasificación

Vector

Los vectores de *Leishmania* son dípteros de la familia *Psychodidae*. En América el responsable de la transmisión es del género *Lutzomyia* y en el Viejo Mundo del género *Phlebotomus*. Los vectores habitan en selva húmeda y/o muy árida, se distribuyen desde el nivel del mar hasta los 1.500 metros. La actividad de éstos insectos que son de vuelo corto comienza al atardecer y culmina cerca de la media noche. Viven a temperaturas de más de 18°C y son de difícil control epidemiológico[18].

Reservorio

La infección por leishmaniasis puede ser zoonótica en la cual el reservorio son animales salvajes (roedores, perezas) y domésticos (perros); o antroponóticas, donde el hombre es el huésped reservorio; tal es el caso de leishmaniasis visceral por *L. donovani* y leishmaniasis cutánea causada por *L. tropica*, en el Viejo Mundo[8, 20, 21].

Clínica

Leishmaniasis cutánea

La leishmaniasis cutánea (LC) presenta un espectro clínico determinado por características clínicas, histopatológicas e inmunológicas[22, 23]. En el polo inmunocompetente del

Figura 1. *Escolar con LCL que presenta úlcera de forma redondeada, bordes infiltrados eritematovioláceos, fondo granulomatoso, no dolorosa, localizada en dorso de mano derecha.*

Figura 2. *Escolar con LCI que presenta placa de aspecto verrugoso, eritematosa e infiltrada localizada en dorso de 3er dedo de pie izquierdo.*

espectro se ubica la forma localizada de la enfermedad o leishmaniasis cutánea localizada (LCL), caracterizada por la presencia de una o pocas lesiones generalmente ulceradas. En el polo opuesto encontramos la forma anérgica o leishmaniasis cutánea difusa (LCD), caracterizada por múltiples lesiones tipo pápulas, nódulos o placas que ocasionalmente se ulceran. En el área intermedia del espectro se encuentran las formas mucosas o Leishmaniasis cutáneo-mucosa (LCM) y las formas crónicas de la enfermedad o leishmaniasis cutánea crónica (LCC) que incluye las formas verrugosas, además de las recurrentes[23].

Se distinguen las siguientes formas clínicas:

Leishmaniasis cutánea localizada

Producida en América por *Leishmanias* del subgénero *Vianna* y *Leishmania* y en el Viejo Mundo por *L. major*, *L. tropica* y *L. aethiopica*[24]. Esta forma clínica representa el 99,13% de los casos en la población pediátrica en Venezuela[9]. Usualmente afecta áreas del cuerpo expuestas a las picaduras de los mosquitos, incluyendo la cara, el cuello y las extremidades. En América se presenta como una lesión primaria solitaria, mientras que en el Viejo Mundo como múltiples lesiones primarias. Después de un período de incubación de 1 semana a 3 meses, aparece una pápula eritematosa, la cual crece hasta convertirse en un nódulo o una placa, que evoluciona a una úlcera bien circunscrita, con bordes infiltrados, eritematovioláceos levemente elevados. La base de la úlcera es granulomatosa, con costras y los márgenes son hipertróficos. También se manifiesta con eritema e inflamación de los trayectos linfáticos y adenopatías satélites regionales; esta última presentación es frecuente en niños[7]. En caso de existir infección bacteriana sobreagregada esta úlcera se torna dolorosa pudiendo simular muchas enfermedades dermatológicas[22, 25] (Figura 1).

La prueba intradérmica con *Leishmanina* (test de Montenegro) es positiva y el título de anticuerpos en sangre periférica es alto, al igual que en las otras formas clínicas[26]. Histopatológicamente encontramos la presencia de un granuloma inmune típico con diferenciación epitelioide, éste infiltrado puede ser difuso o focal y se encuentra rodeado y/o invadido por cantidades variables de células linfoides y plasmáticas. Se observan de escaso a moderado número de células gigantes tipo Langhans y la observación de parásitos en el interior de los macrófagos es relativamente frecuente[27]. Los amastigotes deben ser buscados en el interior de los macrófagos y en esta forma de leishmaniasis son escasos[28, 29].

Desde el punto de vista inmunológico, las lesiones de LCL se caracterizan por una elevada expresión de MHC-II e ICAM-1 por parte del epitelio. A nivel de la lesión el granuloma presenta un patrón de citocinas mixto Th1 y Th0, con predominio Th1. Los subgrupos de Linfocitos T presentes en la lesión, indican que mecanismos efectores como activación macrofágica y lisis de células infectadas, están asociados con el control de la enfermedad[30]. Por otra parte, la presencia de parásitos en la piel induce producción local de IFN-γ, lo cual promueve la expresión de moléculas como ICAM-1 y HLA-DR por los queratinocitos[31]; además de la migración de linfocitos T epidermotrópicos hacia la lesión. La respuesta al tratamiento convencional es satisfactoria. El diagnóstico diferencial debe realizarse con: Piodermitis, Cromomicosis, Esporotricosis, Carcinomas cutáneos, Tuberculosis cutánea, Úlceras de cualquier etiología.

Leishmaniasis cutánea crónica (LCC)

Convit et al. describen la forma intermedia de la leishmaniasis cutánea que incluyen placas verrugosas, úlceras crónicas con pobre respuesta al tratamiento y recaídas con lesiones extensas (Figura 2).

Algunos autores consideran esta forma como Leishmaniasis cutánea crónica, también llamada leishmaniasis cutánea intermedia (LCI). Sin embargo, trabajos como el de Díaz et al. demuestran que el patrón inmunológico de estos pacientes es diferente al de la LCL[32]. Representa el 0,27% de los casos de LC en niños en Venezuela[24]. Zerpa et al. encontraron que esta forma de leishmaniasis es producida por parásitos tanto del género *Leishmania* como *Vianna*[33]. La histología es similar a la forma localizada, siendo menos intensa la diferenciación epitelioide y más frecuentes las alteraciones epidérmicas como proliferación epitelial, hiperqueratosis, paraqueratosis y escamo-costras. Los parásitos son observados en número variable y deben ser buscados en el interior de los macrófagos[28].

Estos pacientes presentan disminución en la participación de las células de Langerhans epidérmicas y un granuloma con patrón mixto en la producción de citocinas tipo Th1 y Th2. La *Leishmanina* es positiva y en la mayoría de los casos es hiperreactiva[22, 32]. El diagnóstico diferencial debe establecerse con piodermitis, esporotricosis, cromomicosis, cáncer de piel, tuberculosis cutánea.

Leishmaniasis cutánea difusa (LCD)

Fue descrita por primera vez en América; en 1948 por Barrientos en Bolivia y en Venezuela por Convit y Lapenta[34]. Se presenta como casos aislados en áreas de América Latina como Venezuela, República Dominicana, Brasil, México, Bolivia, Colombia y Perú; además en Estados Unidos y Africa[35, 36, 37]. En Venezuela representa el 0,1% de todos los casos de LC y el 0,25% de éstos corresponden a menores de 15 años[24]. En América es producida por parásitos del subgénero *Leishmania* comúnmente *L. amazonensis*, aunque existen casos descritos de LCD producida por *L.V. brazilienzis*; en el Viejo Mundo el agente causal es *L. aethiopica*[36]. Es una presentación relativamente rara de leishmanasis que se caracteriza por una falta de respuesta inmune mediada por células y por la gran producción de anticuerpos séricos no protectores.

Se caracteriza clínicamente por la aparición de pápulas, placas o nódulos eritematosos o de color piel que generalmente están en áreas localizadas, estas lesiones pueden ser simétricas o asimétricas y casi siempre limitadas a miembros superiores o inferiores[22, 25]. Las lesiones no tienden a ulcerarse a menos que sufran traumatismos. En otros casos aparece una lesión tipo úlcera que posterior a una completa cicatrización presenta recaída con aparición de nódulos en el borde de la cicatriz y a distancia de la misma. Las lesiones pueden permanecer sin modificaciones durante meses o años, para luego diseminarse[22] (Figura 3). En etapas avanzadas es frecuente la invasión a mucosas nasales pero sin reacción inflamatoria severa. La respuesta a la Leishmanina intradérmica es negativa, excepto en raras ocasiones donde luego se negativiza; y los títulos séricos de anticuerpos anti-leishmania son muy altos y tienden a disminuir con el tratamiento. Se sabe que estos anticuerpos no tienen papel protector sino que tienen valor diagnóstico y de seguimiento, además de ser reflejo de la carga parasitaria[25].

En el estudio histológico se observa atrofia y rectificación del epitelio, la dermis está ocupada por un denso infiltrado macrofágico vacuolado, con escasa o moderada cantidad de células linfoides y células plasmáticas. El tejido afectado muestra gran cantidad de parásitos que se encuentran en el interior de los macrófagos[28]. Desde el punto de vista inmunológico, representa el modelo tolerogénico de la leishmaniasis cutánea[30]. Se sabe que el epitelio de éstas lesiones expresa muy pocas células de Langerhans CD1a+ y CD83+; las cuales presentan un déficit en la expresión de citocinas como IL-1β y TNF-α y ausencia de IL-6[38]. También hay déficit en la expresión de moléculas como HLA-DR e ICAM-1 por parte de los queratinocitos[39]. Lo anterior indica un posible defecto en la producción de citocinas por parte de las células presentadoras de antígenos y de señales accesorias en el epitelio que inducen una anergia parásito-específica. El granuloma se caracteriza por una respuesta predominante del tipo Th2, con una gran cantidad de linfocitos T vírgenes y linfocitos T infiltrantes CD11a+; mayor al observado en la LCL[40].

La respuesta inicial al tratamiento con antimoniales es favorable, pero las recaídas son frecuentes y los tratamientos subsiguientes no son efectivos. El curso es indolente y persiste por años sin modificaciones. El diagnóstico diferencial debe establecerse con la Lepra lepromatosa, Linfomas cutáneos, Neurofibromatosis y Xantomatosis.

Leishmaniasis cutánea-mucosa

Es una de las formas clínicas más severas por las secuelas que produce en el tracto respiratorio superior como consecuencia del daño a nivel de las mucosas. Aproximadamente 5 al 7% del total de pacientes con Leishmaniasis Cutánea desarrollan Leishmaniasis mucosa[41, 42]; en Venezuela éste porcentaje es menor (1%)[24]. Esta forma clínica en niños representa el 0,34% de los casos con LC en Venezuela y en Brasil el 3,5%[24, 43]. Es producida por *Leishmanias* del subgénero *Vianna*, más frecuentemente por *L.V. braziliensis*. Generalmente se presenta una lesión cutánea previa, y luego el parásito se disemina por vía hematógena o linfática hacia

las mucosas; o más raramente se produce por la extensión a mucosas de una lesión en cara. En algunos pacientes no se encuentra la cicatriz de la lesión cutánea, lo que sugiere que la lesión fue transitoria[41]. La afectación mucosa puede verse simultánea a las lesiones en piel, o aparecer de meses a años después de la curación de una LCL.

En el 90% de los casos la mucosa afectada es la nasal, específicamente el septum. Las lesiones se inician con molestias nasales tales como obstrucción, rinorrea mucosa, epistaxis, aparición de costras serohemáticas, trastornos de la olfación y cacosmia, aunque también con molestias en la cavidad oral como odontalgia, caída espontánea de los dientes y epistaxis. Al examen físico se aprecia eritema e infiltración en la mucosa nasal, principalmente en el septum y ocasionalmente en los cornetes inferiores (Figura 4). A medida que progresa la enfermedad, se produce una úlcera recubierta de costras serohemáticas con infiltración difusa de la mucosa, afectando la porción cartilaginosa del septum y produciendo perforación e incluso destrucción total del mismo. Ocasionalmente se observa rinorrea purulenta por infección bacteriana, degeneración polipoidea de la mucosa nasal y rinitis atrófica. La parte anterior de la nariz se deforma creando el aspecto de "nariz de tapir", dado por la infiltración granulomatosa del ala nasal y destrucción del septum; además retracción importante del ala nasal y colapso de la narina correspondiente[41-43]. En los estadios más avanzados de la enfermedad puede encontrarse destrucción del tercio medio facial. La enfermedad puede afectar también paladar, faringe y laringe y labio superior. En casos severos de compromiso del tracto respiratorio puede producirse la muerte[44].

La *Leishmanina* intradérmica es fuertemente positiva en la mitad de los pacientes, presentando niveles altos mayores a 30 mm. El título de anticuerpos séricos es variable y se correlaciona con el grado de afectación clínica[22, 45]. El estudio histopatológico revela un granuloma que se caracteriza por un infiltrado difuso, constituído por linfocitos, histiocitos y células plasmáticas; los macrófagos presentan un grado de diferenciación epitelioide de leve a moderado. Los amastigotes son escasos y difíciles de identificar[28, 29]. Inmunológicamente hay ausencia de células de Langerhans CD1a+ y CD83+ en el epitelio de la mucosa[46], al contrario de una marcada expresión de MHC-II e ICAM-1, lo cual confirma el estado de hipersensibilidad asociado a ésta forma clínica de leishmaniasis[30]. El granuloma de LCM presenta un patrón de citocinas mixto Th1 y Th2, caracterizado por la abundante expresión de IFNγ, IL-2, IL-4, IL-5 e IL-10[47]. También una alta relación de Linfocitos T CD4/CD8 como resultado de un aumento de los Linfocitos T CD4+ a nivel de las lesiones[30].

Se sabe que el daño en la mucosa puede suceder en meses o años a la lesión cutánea, y se piensa que este daño tisular es provocado por mecanismos de reactivación del parásito y/o de la memoria inmunológica; tal vez por reinfección, traumatismos, inmunosupresión o por la acción de un péptido vasoactivo presente en la saliva del flebótomo en el caso de picaduras recurrentes[30]. La evolución es crónica y el tratamiento difícil. El diagnóstico diferencial debe realizarse con: traumatismos, infecciones bacterianas, sífilis, uso de cocaína, intoxicación por cromo, granuloma maligno medio facial, paracoccidioidomicosis, pólipos nasales, rinosporidiosis, rinoescleroma, lepra, carcinoma espinocelular y basocelular, tuberculosis. Las complicaciones observadas en éstos pacientes pueden ir desde lesiones conjuntivales con distorsión de la fisura palpebral, celulitis en cara por sobreinfección bacteriana, hasta extensión de la lesión a la base del cráneo provocando meningitis y osteomielitis de origen bacteriano[48].

Otras formas descritas de leishmaniasis cutánea:

Leishmaniasis cutánea angio-lupoide

Se trata de una forma clínica inusual que se presenta en pacientes atópicos. Se caracteriza clínicamente por placas eritematosas con edema e infiltración Se piensa que es el desbalance entre las respuestas Th1 y Th2 presente en éstos sujetos y la consecuente producción de IL-4, lo que puede contribuir con la alta susceptibilidad a infecciones oportunistas en éstos pacientes[49].

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de leishmaniaisis se basa en la demostración del parásito por métodos directos o indirectos.

Métodos Directos

- — Frotis por escarificado y/o aposición: Mediante la tinción del parásito con coloración de Giemsa. Utilizando material obtenido por biopsia cutánea o por escarificado de la lesión sospechosa. Los amastigotes pueden observarse de forma intra o extracelular[50-52].
- — Cultivo: Es utilizado cuando se desea aislar una cepa para fines diagnósticos o de clasificación taxonómica. La muestra se coloca en un medio de agar sangre de conejo al 15% (NNN) y los promastigotes de *Leishmania* crecen en varios días.
- — Inoculación en animales de experimentación: Se reserva para obtener parásitos de casos en que es imposible demostrarlo por otros métodos.

Figura 3. *Escolar con LCD que presenta múltiples pápulas y nódulos color piel que confluyen en placa infiltrada localizada en cara externa de brazo derecho con presencia de lesiones satélites.*

Figura 4. *Pre-escolar con LCM que presenta placa eritematosa e infiltrada, de aspecto granulomatoso en vestíbulo nasal derecho.*

— Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): Se basa en la complementariedad de las dos hebras de ADN; para ello se utilizan iniciadores de la reacción de polimerización de la segunda cadena de ADN, estos son sintetizados en el laboratorio a partir de secuencias conocidas y se unen a la hebra molde en el caso de ser complementaria[52, 53].

Pruebas de Inmunodiagnóstico

Serología: Utilizada para medir el nivel de anticuerpos antileishmanias en sangre. Las técnicas utilizadas son:

a. Inmunofluorescencia indirecta: es la técnica más utilizada y la negativización de los títulos se correlaciona con curación clínica[26]. Puede haber falsos positivos, por lo que hay que considerar otros métodos para el diagnóstico.
b. Inmunoensayo enzimático (ELISA): utiliza como antígenos extractos crudos de promastigotes. Es una técnica altamente sensible, estudios publicados muestran positividad de hasta 92% en LCL, 88% en LCM y 89% en LCD[22, 45, 54].

Intradermoreacción:

— Intradermoreacción de Montenegro o Leishmanina: Se basa en la evaluación de la respuesta inmune celular del paciente hacia el parásito. La técnica consiste en la inyección intradérmica de una suspensión autoclavada de promastigotes de *L. mexicana* a concentración de 6.25 x 10^6. La lectura se realiza a las 48 horas, usando la técnica del bolígrafo, es positiva si es mayor o igual a 5 mm[54, 55].

Tratamiento

El tratamiento de elección de la LC son los antimoniales pentavalentes, que deben aplicarse una vez confirmado el diagnóstico.

Antimoniales pentavalentes

Existe en dos presentaciones diferentes, como estibogluconato de sodio (Pentostan®) y antimoniato de meglumina (Glucantime®). El primero contiene 100 mg sb/ml y el segundo 85 mg sb/ml. El mecanismo de acción del fármaco se basa en la inhibición de la glicólisis y la beta-oxidación de ácidos grasos en el metabolismo del parásito, provocando una disminución en la generación de ATP y GTP[56].

La dosis recomendada es de 20 mg sb/kg por vía I.V. o I.M. La duración del tratamiento depende de la forma clínica a tratar; generalmente por 20 días en el caso de las formas cutáneas y por 28 días en el caso de las formas mucosas[57-60]. Las reacciones adversas incluyen síntomas locales como dolor en el sitio de la inyección, síntomas gastrointestinales, mialgias, dolores articulares y trastornos electrocardiográficos (como aplanamiento e inversión de la onda T y prolongación del intervalo QT) que aunque son reversibles pueden causar arritmias graves. Puede observarse aumento de las transaminasas y hay casos reportados de pancreatitis, neumonitis y toxicidad renal por el uso de éste medicamento[57, 58, 61]. Se recomienda evaluación cardiovascular con electrocardiograma basal y laboratorio antes y después de cada ciclo de tratamiento.

En el caso de resistencia o de efectos colaterales severos a los antimoniales, como drogas de segunda línea se recomienda:

Anfotericina B: Antibiótico macrólido poliénico activo contra hongos y *Leishmania*. El mecanismo de acción es uniéndose

a los esteroles y ésteres de colesterol de la membrana del parásito produciendo alteraciones en la permeabilidad, con pérdida de potasio, aminoácidos y purinas, lo que lo convierte en un fuerte leishmanicida. Existen además de la forma convencional, otras tres presentaciones de ésta droga: la Anfotericina B liposomal (AmBiosome®), en complejo lípidico (Abelcet®) y en dispersión coloidal (Amphotec®). Se recomienda para las formas mucosas en las cuales ha fallado el tratamiento con antimonial o éste último esté contraindicado. La administración debe ser por vía I.V y la dosis recomendada depende de la presentación a utilizar. Para Anfotericina B: 1 mg/kg/día por 20 días; AmBiosome: 3-4 mg/kg/día interdiario por 5 días luego 3 mg/kg/día a los días 14 y 21 (las concentraciones séricas deben ser de 0,2-0,5 mg/ml); Abelcet: 3 mg/kg/día interdiario por 5 días y Amphotec: 2 mg/kg/día por 10 días[62, 63]. La infusión debe prepararse en solución glucosada al 5% y la dosis acumulada no debe ser mayor de 2 gramos.

Los efectos colaterales incluyen: fiebre, escalofríos, cefalea, nauseas, vómitos, malestar general, convulsiones, flebitis en sitios de venoclisis, hiperazoemia, pérdida de potasio y magnesio, anemia microcítica-hipocrómica. Tiene como ventaja ser un tratamiento de corta duración y comprobado efectivo, pero muy costoso para los países en desarrollo.

Pentamidina: Es una droga de primera línea en el tratamiento de la LC (excepto para *L. mexicana*). Las diaminas inhiben la síntesis de proteínas y la de los fosfolípidos produciendo daños irreversibles en la mitocondria del parásito, además interfieren la captación de poliaminas e inhibe la fosforilación oxidativa. La dosis recomendada es 2 mg/kg/día por vía I.V. en días alternos durante 5 semanas o por 7 dosis. Los efectos colaterales son: anorexia, astenia, nauseas, dolor abdominal, hipoglicemia, taquicardia, hipotensión y pancreatitis que puede desencadenar en diabetes[8, 64]. Existen estudios que la utilizan combinada con allopurinol en casos de LCD resistentes al antimonial[65].

Miltefosine: Es una nueva droga por vía oral planteada para el tratamiento de LC y LV, que por su vía de administración facilita el tratamiento y disminuye los costos. Es un fosfolípido alkilado análogo de la fosfocolina, que se encuentra en estudios clínicos fase III, los cuales han utilizado una dosis de 100 mg/día por 4 semanas con una tasa de curación del 96% en La India y de 150 mg/día por 3 a 4 semanas con una tasa de respuesta del 94% en América[66]. Los efectos secundarios reportados son vómitos y diarrea, así como aumento transitorio de las transaminasas, urea y creatinina. Es la primera droga por vía oral que ha resultado efectiva y segura en el tratamiento de la LC y LV. Los estudios de este medicamento en niños están en progreso, sin embargo, la dosis hasta ahora planteada es de 2,25 mg/kg/día por 3-4 semanas[8, 67].

Inmunoterapia: Vacunas: en 1987 fueron publicados por Convit et al los primeros resultados de terapia con una vacuna hecha a base de promastigotes de *Leishmania* muertos + BCG en pacientes con LCL, con resultados terapéuticos comparables al empleo de antimoniales pentavalentes, y sin los efectos secundarios de los mismos[68]. En un segundo estudio randomizado, doble ciego, se compararon tres grupos de pacientes, uno que recibió 3 ó 4 dosis de la combinación de promastigotes de *Leishmania* + BCG, otro grupo recibió tres series de 20 días de antimoniales pentavalente y otro grupo recibió 3 ó 4 dosis de BCG solo. Los resultados fueron comparables para los que usaron la combinación de vacuna y los que recibieron los antimoniales (90-95% de curación). Los antimoniales fueron más efectivos a las 18-20 semanas. El grupo tratado con BCG solo mostró un bajo porcentaje de curación a las 32 semanas (42,9%). La diferencia fundamental fue respecto a los efectos adversos: de los que recibieron antimoniales, 48% presentaron efectos secundarios de variable intensidad, mientras que sólo el 4.8% de los que recibieron la combinación de vacuna y siendo estos efectos de tipo local por el uso de BCG[68-71]. Estos datos sugieren que la inmunoterapia es una excelente terapéutica para la LCL, con escasos efectos secundarios y bajo costo en la administración. Actualmente se usa en tres dosis con intervalos de 6 semanas. En LCM y LCD se han obtenido mejores resultados con terapia combinada (inmunoterapia + antimoniales)[67]. Las contraindicaciones son: PPD mayor a 30 mm, embarazo y enfermedades inmunosupresoras.

Otros medicamentos que han sido empleados con resultados variables son: Ketoconazol, terbinafina, itraconazol, paromicina tópica en *L. Tropica* e Interferón-gamma recombinante[57, 72].

Tratamiento quirúrgico

La reconstrucción plástica de las secuelas en pirámide nasal y porción cutánea del labio superior es recomendable luego de confirmar que no existe enfermedad activa por un periodo de un año o más[48].

Leishmaniasis visceral (LV) o Kalazar

Resulta de la infección sistémica del hígado, bazo y médula ósea por parte del parásito. Los niños se encuentran en mayor riesgo que los adultos en áreas endémicas. Se sabe que la malnutrición es un factor que contribuye para el desarrollo de la enfermedad. Clínicamente se caracteriza por un cuadro de fiebre intermitente acompañado de palidez, anorexia, pérdida de peso, distensión abdominal y hemorragias. Al examen físico se aprecia hepato-esplenomegalia, adenopatías gene-

ralizadas y los exámenes paraclínicos revelan la presencia de pancitopenia, hipergammaglobulinemia, hipoalbuminemia y aumento de las transaminasas. Otras manifestaciones menos frecuentes son síndrome hemofagocítico, hepatitis aguda y colecistitis. El diagnóstico se realiza mediante la demostración del parásito; en niños, el aspirado de médula ósea es el método más seguro y sensible para obtención del tejido. Sin embargo, actualmente la demostración de anticuerpos por ELISA usando antígenos específicos como el rk39, muestra sensibilidad y especificidad de más del 90% convirtiendo este método de diagnóstico en una herramienta altamente confiable[73]. La *Leishmanina* generalmente es negativa. El diagnóstico diferencial debe establecerse con: Paludismo, TBC miliar, Síndrome de esplenomegalia tropical, Hipertensión Portal, Bilharzia, Enfermedades linfoproliferativas, Anemia Drepanocítica.

Tratamiento

Antimonial pentavalente: Es la droga de elección ya que permanece como la más accesible y es efectiva (excepto en La India). La dosis es de 20 mg/kg/día por vía I.V. durante 30 días[1, 8].

Anfotericina B: Es la droga de segunda línea y debe ser utilizada en caso de falla al tratamiento con antimonial. Las dosis son iguales que para LCM.

Pentamidina: Es una droga alternativa en el tratamiento de la LV y la dosis es de 4 mg/kg vía I.V administrada 3 veces por semana por 15-25 dosis.

Aminosidine: Indicada para casos de LV por *L. aethiopica* ya que ésta es resistente a los antimoniales; se utiliza sóla o combinada con éstos últimos. La dosis es de 14 mg/kg/día por vía I.V. por 60 días[74].

Miltefosine: Las dosis planteadas son igual que para la LC.

Leishmaniasis dérmica post-Kalazar

Esta forma clínica se reporta en países de Asia como India (10% de los casos de leishmaniasis) y Nepal; y de Africa como Sudán (2% de los casos)[8, 75, 76]. Se presenta como lesiones cutáneas que aparece después de la curación espontánea o posterior al tratamiento de la LV. Es más frecuente en niños entre 4 y 8 años de edad, aunque tiene un curso más severo en los niños menores de 3 años, afecta ambos sexos por igual. El rash aparece desde pocos meses hasta años después de la cura de la LV. El cuadro clínico es variable presentando lesiones generalizadas desde máculas hipopigmentadas o pápulas que progresan durante años a nódulos localizados en tronco y extremidades respetando cara; también pueden haber lesiones en mucosa oral, nasal, faríngea y laríngea. También se presenta linfadenopatías generalizadas sin visceromegalia[75, 76].

El tiempo de evolución es de 9 ± 4,7 meses, la persistencia de las lesiones por más tiempo está asociada a altos niveles de anticuerpos en sangre y a una Leishmanina negativa. El diagnóstico se basa en los antecedentes de kalazar, los hallazgos clínicos, la evidencia de los parásitos tanto en frotis de tejido como en los cortes histológicos teñidos con Giemsa; y la presencia de anticuerpos específicos en sangre. La respuesta al tratamiento con antimoniales es satisfactoria, y se utilizan a la misma dosis que para LCL. Debe hacerse diagnóstico diferencial con Lepra lepromatosa, LCD y sífilis.

Bibliografía

1. Desjeux P. Leishmaniasis Public Health Aspects and Control. Clin Dermatol 1996; 14: 417-23.
2. Desjeux P. Programme for the surveillance and control of leishmaniasis 1999. World Health Organization Department of Communicable Disease Surveillance and Response (CSR). 1999 (fecha de acceso 20 de agosto 2003). Disponible en: http://www.who.int/emc/diseases/leish/index.html.
3. Arias J, Beltrán F, Desjeux P, Walton B. Epidemiología y control de la leishmaniasis en las Américas, por país o territorio. Oficina sanitaria Panamericana. Washington, D.C.: OPS, 1996. Cuaderno Tecnico n° 44, ix, p 52.
4. Vélez I, Hendrickx E, Robledo S, Agudelo S. Gender and cutaneous leishmaniasis in Colombia. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro 2001; 17: 171-80.
5. Zare S, Baghestani S. Cutaneous leishmaniasis in Hormozgan, Iran. Int J Dermatol 2001; 40: 629-31.
6. De Castro EA, Soccol VT, Membrive N, Luz E. Epidemiological and clinical study of 332 cases of cutaneous leishmaniasis in the north of Parana State from 1993 to 1998. Rev Soc Bras Med Trop 2002; 35: 445-52.
7. Bittencourt A, Barral A, Costa J. Tegumentary leishmaniasis in childhood. Pediatr Dermatol 1996; 13: 455-63.
8. Kafetzis DA. An Overview of Paediatric Leishmaniasis. J Postgrad Med 2003; 49: 31-8.
9. Estadísticas del Departamento de Informática del Servicio Central de Dermatología Sanitaria del Ministerio de Salud y Desarrollo Social de Venezuela.
10. Zerpa O, Ulrich M, Borges R, Rodríguez V, Centeno M, Negrón E et al. Epidemiological aspects of human and canine visceral leishmaniasis in Venezuela. Rev Pan Am Sal Pub 2003; 13.
11. Lito G, Davachi F, Sulcebe G, Bregu H, Basha M. Pediatric visceral leishmaniasis in Albania. Int J Infect Dis 2002; 6: 66-8.
12. Marty P, Leger I, Albertiri M et al. La leishmaniose viscérale infantile dans les Alpes Maritimes de 1985 a 1992. Bull Soc Pathol Exot 1994; 87: 105-9.
13. Manual de control, diagnóstico y tratamiento de Leishmaniasis Visceral (Calazar). Normas

técnicas. Ministerio de salud de Brasil. 1994. p12.

14. Leishmaniasis and Leishmania/HIV co-infection in: Communicable Disease Surveillance and Response 2001. WHO Report on Global Surveillance of Epidemic-prone Infection Diseases Disponible en: http://www.who.int/emc-documents/surveillance/docs/whocdscsrisr2001.html/Leishmaniasis/Leishmaniasis.htm.
15. Grimaldi GJR, Tesh RB, McMahon-Pratt D. A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the new world. Am J Trop Med Hyg 1989; 41: 687-725.
16. Rodríguez N, Guzman B, Rodas A, Takiff H, Bloom BR and Convit J. Diagnosis of Cutaneous Leishmaniasis and Species Discrimination of Parasites by PCR and Hybridization. J Clin Microbiol 1994: 2246-52.
17. Alvar EJ. "El Protozoo" Las Leishmaniasis de la Biología al Control. Junta de Castilla de León 1997: 17-31.
18. Killick-Kendrick R, Wilkes TJ, Bailly M, Bailly I and Righton LA. Preliminary Field Observations on the Flight Speed of a Phebotomine Sandfly. Trans R Soc Trop Med Hyg 1986; 80: 138-42.
19. Furtado T. Criterios para o Diagnóstico da Leishmaniose Tegumentar Americana. An Bras Dermatol 1980; 55: 81-6.
20. OMS. "Control of the Leishmaniasis". Technical Report Series 793. Geneva 1990: 25.
21. De Lima H; Rodriguez N; De Guglielmo Z; Rodriguez A ans Convit J. "Cotton Rats and Black Rats as Possible Reservoirs of Cutaneous Leishmaniasis in an Endemic area in Lara State, Venezuela". En Prensa.
22. Convit J and Pinardi ME. "Cutaneous Leishmaniasis The Clinical and Inmunopathological Spectrum in South America". Published (1974) by ASP (Elsevier-Excerpta Medica-North Holland), Amsterdam p. 160-6.
23. Convit J, Ulrich M, Fernández CT, Tapia FJ, Cáceres-Dittmar G, Castés M and Rondón AJ. The Clinical and Inmunological Spectrum of American Cutaneous Leishmaniasis. Trans R Soc Trop Med Hyg 1993; 87: 444-8.
24. Dowlati Y. Cutaneous Leishmaniasis: clinical aspects. Clin Dermatol 1996; 14: 425-31.
25. Rondón Lugo AJ. Leishmaniasis tegumentaria americana. Clín Dermatol Venez 1993; 31: 12-17.
26. Bray RS, Lainson R. The Immunology and Serology of Leishmaniasis the Fluorescent Antibody Staining Technique. Trans R Soc Trop Med Hyg 1965; 59: 535-44.
27. Al-Gindan Y, Kubba R, El-Hasssan AM. Dissemination in cutaneuos leishmaniasis.3. Lymph node involvement. Int J Dermatol 1989; 28: 248-539.
28. Reyes Flores O. Histopatología de la Leishmaniasis. Derm Ven 1993; 31: 22-3.
29. Ridley DS, Marsden PD, Cuba CC and Barreto AC. A Histological Classification of Mucocutaneous Leishmaniasis in Brazil and Its Clinical Evaluation. Trans R Soc Trop Med Hyg 1980; 74: 508.
30. Castés M y Tapia FJ. Inmunopatología de la Leishmaniasis Tegumentaria Americana. Acta Científica Venezolana 1998; 49: 42-56.
31. Tapia FJ, Cáceres-Dittmar G, Sánchez MA, Fernández CT, Rondón AJ and Convit J. Adhesion Molecules in Lesions of American Cutaneous Leishmaniasis. Exp Dermatol 1994; 3: 17-22.
32. Díaz N.L, Zerpa O, Ponce L, Convit J, Rondón A, Tapia F. Intermediate or chronic cutaneous leishmaniasis: Leukocyte immunophenotypes and cytokine characterisation of the lesion. Exp Dermatol 2002; 11: 34-41.
33. Zerpa O, Convit J, Tapia J, Díaz N, Ponce L. Inmunocitos y citocinas en el espectro intermedio de la leishmaniasis cutánea. Libro de resúmenes de la XXXVI Reunión anual de la Sociedad Venezolana de Dematología y Cirugía Dermatológica; 2000 Nov 09-11; Maracaibo, Venezuela p 11.
34. Convit J, Lapenta P. Sobre un Caso de Leishmaniasis Tegumentaria de Forma Diseminada. Rev Policlínica Caracas 1948; 17: 153-8.
35. Franke E, Lucas C, Tovar A, Kruger J.H, Seminario V, Wignall F.S. Diffuse cutaneous Leishmaniasis acquired in Peru. Am J Trop Med Hyg 1990; 43: 260-2.
36. Bryceson A.D.M. Diffuse cutaneous Leishmaniasis in Ethipoia. I. The clinical and histological features of the disease. Trans R Soc Trop Med Hyg 1969; 63: 708.
37. Convit J, Pinardi M, Rondón A. Diffuse cutaneous leishmaniasis: a disease due to an immunological defect of the host. Trans R Soc Trop Med Hyg 1972; 66: 603-10.
38. Cáceres-Dittmar G, Tapia FJ, Sánchez M, Yamamura K, Uyemura RL, Modlin RL et al. De-termination of the cytokine profile in American cutaneous leishmaniasis usin the polymerase chain reaction. Clin Exp Immunol 1993; 91: 500-5.
39. Cáceres-Dittmar G, Sánchez MA, Rondón AJ, Tapia FJ. Immunocytochemical characterization of epidermal cells in American cutaneous leishmaniasis. Acta Micros 1995 b; 1: 118-21.
40. Tapia FJ, Cáceres-Dittmar G, Sánchez MA. Epidermal immune privilege in American cutaneous leishmaniasis. In: "Molecular and immune mechanisms in the pathogenesis of cutaneous leishmaniasis". Tapia FJ, Cáceres-Dittmar G, Sánchez MA editores. RG. Landes Co. Bioscience Publishers, Austin, Texas, 1996, p 139-52.
41. Marsden PD. Mucosal Leishmaniasis ("Espudia" Escomel, 1911). Trans R Soc Trop Med Hyg 1986; 80: 859-76.
42. El-Hassan AM, Meredith SEO, Yagi HI, Khalil EAG, Ghalib HW, Abbs K et al. Sudanese Mucosal Leishmaniasis: Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Immune Responses and Treatment. Trans R Soc Trop Med Hyg 1995; 89: 647-52.
43. Marsden PD and Nonata RH. Mucocutaneous Leishmaniasis: A Review of Clinical Aspects. Rev Soc Bras Med Trop 1975; 6: 325-6.
44. Rondón AJ. "Leishmaniasis Tegumentaria Americana". Dermatología Rondón Lugo, Reinaldo Godoy Editor (1995) Tomo I p537-547.
45. Ulrich M. La Respuesta Humoral en Leishmaniasis Americana. Derm Ven 1993; 31: 31-3.
46. Sánchez M, Cáceres-Dittmar G, Oriol O. Epidermal Langerhans Cells Dendritic Epidermal T Cells in Murine Cutaneos Leishmaniasis Immunocytochemical Study. Acta Microsc 1993; 2: 180-7.
47. Lewis RE, Buchsbaum M, Whitaker D, Murphy GF. Intercellular adhesion molecule expression in the evolving human cutaneous delayed hypersensitivity reaction. J Invest Dermatol 1989; 93: 672-7.
48. Rondón A, Zerpa O, Capozzi E. "Leishmaniasis cutáneo-mucosa". En: Iturriaga E, Torres JR, Ríos A editores. Enfermedades tropicales en otorrinolaringología. Venezuela. Publigráfica 66 c.a.; 2001, p39-56.
49. Guarneri C, Vaccaro M, Cannavo SP, Borgia F, Guarneri B. Erythematous-edematous-infiltrative plaque on the face: cutaneous angio-lupoid leishmaniasis. Eur J Dermatol 2002; 12: 597-9.
50. Weigle KA, De Davalos M, Heredia P, Molineros R, Saravia NG and D' Alessandro A. Diagnosis of Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis in Colombia: A Comparasion of Seven Methods. Am J Trop Med. Hyg 1987; 36: 489-96.
51. Reed PhD SG. Diagnosis of Leishmaniasis. Clin Dermatol 1996; 14; 5: 471-8.
52. Cuba CA, Marsden P, Barreto AC, Rocha R, Sampaio RR, Patzlaff L. Diagnóstico Parasitológico e Inmunológico de Leishmaniasis Tegumentaria Americana. Bol of Sanit Panam 1980; 89: 195-206.
53. López M, Inga R, Cangalaya M, Echevarria J, Llanos Cuentas A, Orrego C, Arevalo J. Diagnosis of Leishmanina Using The Polymerase Chain Reaction: A Simplified

Procedure for Field Work. Am J Trop Med. Hyg 1993; 49: 34-42.
54. Ulrich M, Rodriguez V, Centeno M. Differing Antibody IgG Isotypes in The Polar Forms of Leprosy and Cutaneous Leishmaniasis Characterized By Antigen Specific T Cell Anergy. Clin Exp Immunol 1995; 100: 54-8.
55. Restrepo Isaza M. La Reación de Montenegro en la Epidemiología de la Leishmaniasis Sudamericana. Bol of Sanit Panam 1980; 89: 130.
56. Tracy JW, Webster Jr LT. Fármacos usados en la quimioterapia de las infecciones causadas por protozoos. Cap 41. En: Hardman J, Limbird L, Morlinoff P, Ruddon R, Goodman Gilman A (editores). Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Nov Ed. Vol II. México. MacGraw-Hill Interamericana; 2001 p 1062-5.
57. Berman JD. Treatment of New World Cutaneous and Mucosal Leishmaniasis. Clin Dermatol 1996; 14: 519-22.
58. Sampaio RNR, Sampaio JHD, Marsden PD. Pentavalent Antimonial Treatment in Mucosal Leishmaniasis. The Lancet. 1985: 1097.
59. Marsden PD, Raimunda N, Sampaio R, Carvalho EM, Veiga J, Costa J et al. High Continuous Antimony Therapy in Two Patients With Unresponsive Mucosal Leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg 1985; 34: 710-3.
60. Franke PhD ED, Wignall FS, Cruz ME, Rosales E, Tovar A, Lucas C et al. Efficacy and Toxicity of Sodium Stibogluconate for Mucosal Leishmaniasis. Annals of Internal Medicine 1990; 113: 12: 934.
61. Veiga JPR, Wolff ER, Sampio RN. Renal Tubular Dysfuction in Patients With Mucocutaneous Leishmaniasis Treated With Pentavalent Antimonials. Lancet 1983; 2: 569.
62. Gaeta GB, Maisto A, Di Caprio D, Scalone A, Pasquale G, Felaco FM, et al. Efficacy of amphotericin-B colloidal dispersion in the treatment of Mediterranean visceral leishmaniasis in immunocompetent patients. Scand J Infect Dis 2000; 32: 675-7.
63. Sundar S, Agrawal G, Rai M, Makharia MK, Murray HW. Treatment of Indian visceral leishmaniasis with single or daily infusions of low dose liposomal amphotericin-B: randomized trial. BMJ 2001; 323: 419-22.
64. Soto J, Buffet P, Grogl M. Successful Treatment of Colombian Cutaneous Leishmaniasis With 4 Injections of Pentamidine. Am J Trop Med Hyg 1994; 50: 107-11.
65. Becker I, Volkow P, Velasco-Castrejon O, Salaiza-Suazo N, Berzunza-Cruz M, Domínguez JS et al. The efficacy of pentamidine combined with allopurinol and immunotherapy for the treatment of patients with diffusse cutaneous leishmaniasis. Parasitol Res 1999; 85: 165-70.
66. Fischer C, Voss A, Engel J. Development status of miltefosine as first oral drug in visceral and cutaneous leishmaniasis. Med Microbiol Immunol (Berl) 2001; 190: 85-7.
67. Soto J, Toledo J, Gutierrez P, Nicholls R.S, Padilla J, Engel J et al. Treatment of American Cutaneous Leishmaniasis with Miltefosine, an Oral Agent. Clin Infect 2001; 33: 57-61.
68. Convit J, Castellanos PL, Rondón AJ, Pinardi ME, Ulrich M, Castés M, et al. Immunotherapy Versus Chemotherapy in Localized Cutaneous Leishmaniasis. Lancet 1987; I: 401-5.
69. Convit J. Leishmaniasis Inmunological and Clinical Aspects and Vaccines in Venezuela. Clin Dermatol 1996; 14: 479-87.
70. Convit J, Ulrich M, Castellano P, Castés M, Pinardi ME, De Lima H et al. Desarrollo de Inmunoterapia de la Leishmaniasis Cutánea Americana en el Instituto de Biomedicina. Gaceta Médica Caracas 1996; 104: 232-46.
71. Convit J, Castellanos PL, Rondón A. Inmunotherapy of Localized, Intermediate, and Diffuse forms of American Cutaneous Leishmaniasis. J Infect Dis 1989; 160: 104-15.
72. Murray HW. Clinical and experimental advances in treatment of visceral leishmaniasis. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2185-97.
73. Da Matta VL, Hoshino-Shimizu S, Dietze R, Corbett CE. Detection of specific antibody isotypes and subtypes before and after treatment of American visceral leishmaniasis. J Clin Lab Anal 2000; 14: 5-12.
74. Teklemariam S, Hiwot AG, Frommel D, Miko TL, Ganlov G, Bryceson A. Aminosidine and its combination with sodium stibogluconate in the treatment of diffuse cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania aethiopica. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994; 88: 334-9.
75. Kumar V, Agrawal S, Rani S, Joshi A, Agarwalla A, Lal das M et al. Post-kala-azar dermal leishmaniasis in Nepal. Int J Dermatol 2001; 40: 179-84.
76. Musa AM, Khalil EA, Raheem MA, Zijlstra EE, Ibrahim ME, Munkhtar MM et al. The natural history of Sudanese post-kalazar dermal leishmaniasis: clinical, immunological and prognostic features. Ann Trop Med Parasitol 2002; 96: 765-72.

Cuestionario de autoevaluación

1. ¿Cuál es la incidencia a nivel mundial de LC?
   a. 2-3 millones de casos nuevos por año.
   b. 1,5-2 millones de casos nuevos por año.
   c. 3 millones de casos nuevos por año.
   d. 3-5 millones de casos nuevos por año.

2. Los países con mayor porcentaje de casos de LCM son:
   a. Bolivia, Brasil y Perú.
   b. Venezuela, Bolivia, Colombia y Brasil.
   c. Afganistán, Irán, Arabia Saudita, Siria, Brasil y Perú.

3. Porcentaje de pacientes menores de 15 años con diagnóstico de LC en el Viejo Mundo:
   a. 55%
   b. 40-60%
   c. 35-40%
   d. 42-66%

4. Porcentaje de pacientes pediátricos con LV en el Viejo Mundo:
   a. 28-70%
   b. 30%
   c. 25-45%
   d. 15%

5. Agente causal de LV en Europa:
   a. *L. infantum.*
   b. *L. donovani.*
   c. *L. braziliensis.*
   d. *L. longipalpis.*

6. Forma clínica de LC más frecuente en niños:
   a. Cutáneo-crónica.
   b. Kalazar.
   c. Localizada.
   d. Todas las anteriores.

7. Forma intracelular del parásito se conoce como:
   a. Promastigote.
   b. Amastigote.
   c. Quinetoplasto.
   d. Ninguna de las anteriores.

8. Hallazgos en frotis de tejido de una lesión de LCL:
   a. Escasa cantidad de parásitos y de forma intracelular.
   b. Moderada cantidad de parásitos y de forma intracelular.
   c. Abundante cantidad de parásitos y de forma intracelular.

9. Los hallazgos inmunopatológicos de la LCL son:
   a. Sobreexpresión de ICAM-1, MHC-II y HLA-DR en epitelio.
   b. Granuloma con patrón de citocinas mixto Th1 y Th0 con predominio Th1.
   c. Ausencia de células de Langerhans CD1a+ y CD83+.
   d. b y c son correctas.
   e. a y b son correctas.

10. Agente causal de LCD en el Viejo Mundo:
   a. *L. aethiopica.*
   b. *L. donovani.*
   c. *L. braziliensis.*
   d. *L. infantum.*

11. Característica inmunológica principal de las lesiones de LCD:
   a. Déficit de CMH-II e ICAM-1 en epitelio.
   d. Déficit de células Langerhans CD1a y CD83+.
   c. Déficit en la expresión IL-1β y TNF-α y ausencia de IL-6.
   d. Todas las anteriores.

12. Dosis de antimonial en LCM:
   a. 10 mg/kg/día por 10 días.
   b. 20 mg/kg/día por 28 días.
   c. 20 mg/kg/día en ciclos de 20 días con 7 días de descanso hasta curación.
   d. Ninguna de las anteriores.

13. Paraclínicos a seguir antes y durante el tratamiento con antimoniales:
   a. Transaminasas, electrolitos, glicemia, urea, creatinina, amilasas y ECG.
   b. Hematología, glicemia, urea, creatinina y ECG.
   c. Hematología, glicemia, pruebas de coagulación y ECG.
   d. Todas las anteriores.

14. Lugar de afectación principal en LCM:
   a. Septum nasal.
   b. Vestíbulo nasal.
   c. Faringe y laringe.
   d. Paladar óseo.

15. Manifestaciones más frecuentes de LV:
   a. Síndrome hemofagocítico, hepatitis aguda, colecistitis.
   b. Fiebre, hepato-esplenomegalia, linfadenopatías generalizadas y hemorragias.
   c. Pancitopenia, hipergammaglobulinemia, hipoalbuminemia y aumento de las transaminasas.
   d. a y b son correctas.
   e. b y c son correctas.

16. Dosis de miltefosine en niños:
   a. 2,25 mg/kg/día V.O. por 3-4 semanas.
   b. 100 mg/día V.O. por 4 semanas.
   c. 150 mg/día V.O. por 4 semanas.
   d. Todas las anteriores.

17. Efectos secundarios del pentamidine:
   a. Anorexia, astenia, nauseas, dolor abdominal, hipoglicemia, taquicardia, hipotensión, pancreatitis y diabetes.
   b. Vómitos, diarrea, aumento de transaminasas, urea y creatinina.
   c. Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y mielosupresión.
   d. Ninguna de las anteriores.

18. Indicación de aminosidine en leishmaniasis:
   a. LC resistente a antimonial.
   b. LV por *L. aethiopica*.
   c. LV resistente a antimonial.
   d. Todas las anteriores.

19. Dosis de pentamidina en LV:
   a. 2 mg/kg/día por vía I.V. en días alternos por 7 dosis.
   b. 4 mg/kg vía I.V. administrada 3 veces por semana por 15-25 dosis.
   c. 20 mg/kg/día por vía I.V. durante 28 días.
   d. Ninguna de las anteriores.

20. Clínica de la leishmaniasis dérmica post-Kalazar:
   a. Lesiones aparecen meses o años después de la curación de Kalazar.
   b. Máculas hipopigmentadas, pápulas o nódulos color piel.
   c. Lesiones localizadas en tronco y extremidades, respetando cara.
   d. Puede tener afectación mucosa.
   e. Todas las anteriores.

Respuestas del cuestionario

1b 2a 3d 4a 5a 6c 7b 8a 9e 10a 11d 12b 13a 14a 15e 16a 17a 18b 19b 20e