

2. *Leishmaniasis humana.* *Un problema de salud pública*

Cristina Urmeneta Roncal

Diplomada en Enfermería
Navarra

Experto universitario en atención sanitaria urgente en situaciones extremas y catástrofes

1. ¿QUÉ ES LA LEISHMANIASIS?

La leishmaniasis o leishmaniosis es un conjunto de enfermedades causadas por un protozoo parásito del género *Leishmania*. El principal vector de infección son los insectos hembra de los géneros *Phlebotomus* en Europa, Asia y África y del género *Lutzomyia* en América. Hay unas 70 especies animales, entre ellas el humano, que son reservorios naturales. La enfermedad se presenta principalmente en tres formas: cutánea, mucocutánea y visceral.^{1,2,3}

1.1. Flebótomos

Los flebótomos también llamados Mosca de la arena, con nombre científico *Phlebotomus*, son insectos del género dípteros nematóceros de la familia *Psychodidae*, miden entre 1,5 y 3,5 mm, pueden tener diversos colores desde pajizo a marrón oscuro, grandes ojos negros, largas patas, son muy peludos y las alas forman un ángulo de 45° por encima del cuerpo. No emiten zumbido al volar y cuando van a picar, saltan con las alas erguidas sobre el cuerpo. Presentan una probóscide (apéndice alargado y tubular situado en la cabeza), esta estructura es la encargada de aspirar la sangre al picar y transmitir el parásito. Esto sólo son capaces de llevarlo a cabo las hembras infectadas. Los machos de flebótomos se alimentan del néctar de las plantas.

Las hembras realizan la hemossucción para emplear las proteínas de la sangre en cerrar los ciclos gonotróficos y producir huevos. Éstos son depositados en lugares oscuros, sin iluminación, con humedad, pero no acuáticos. Las larvas de flebótomos eclosionan una semana después de la puesta, existiendo cuatro estadios larvarios. A los 10 días los adultos maduran. El ciclo completo de huevo a adulto dura unos 2 meses. Una hembra pica unas 3 o 4 veces en su vida, pudiendo infectar hasta a 2 o 3 mamíferos.

Los flebótomos son malos voladores, con vientos fuertes no pueden volar (más de 1m/segundo), sin embargo, en condiciones favorables se pueden desplazar hasta 2 km de los lugares de cría.

Se sienten atraídos por la luz, lo que hace vulnerables a las viviendas, siendo lugares donde pueden picar. La temperatura y humedad también les influye. Los valores óptimos tanto para su desarrollo como para la hemossucción son entre 15° y 28° con un 60-100% de humedad. Su actividad hematófaga

suele ser nocturna y crepuscular, permaneciendo durante el día en grietas, oquedades y hendiduras, aunque algunas especies del continente sudamericano tiene patrones de alimentación diurna.

Se localizan en las regiones mediterráneas y tropicales.

Pican a mamíferos, por lo general a perros, roedores, marsupiales y perezosos, así como al humano. La picadura es dolorosa, suele producir prurito local con una duración desde horas hasta días. Además, pueden formarse vesículas similares a las de la varicela, que duran una semana.

Se conocen más de 90 especies de flebotominos transmisores de *Leishmania*. También están relacionados con la transmisión de bartonella y son vectores de la fiebre de Chagas.^{4,5}

1.2. *Leishmania*

La *Leishmania*, responsable de la enfermedad leishmaniasis, es un género de las llamadas protoctistas, es decir, eucariotas que no pueden ser clasificadas ni como animales, plantas u hongos. Son un grupo parafilético, lo que significa que no contienen a todos los descendientes de un antepasado común. Este parásito pertenece a la clase Kinetoplastea, familia Trypanosomatidae.

El género *Leishmania* fue descubierto en el siglo XIX por William Boog.

Hay diversas teorías respecto a sus orígenes. Una de ellas propone su origen en África con migración a las Américas, otra habla de un origen paleártico. Estas migraciones incluirían a los vectores. Una migración más reciente es la de la *L. infantum* desde Europa hasta Latinoamérica.

La infección humana es causada por 21 de las 30 especies distintas que existen, capaces de producir la infección en mamíferos. Todos presentan mecanismos moleculares bastante peculiares, destacando, por ejemplo, la extensa edición del RNA mitocondrial para generar mRNAs funcionales a partir de los transcritos derivados de criptogenes mitocondriales; la transcripción policistronica de los genes nucleares; y el procesamiento de los mRNAs mediante mecanismos de empalme en trans.

El genoma de estos parásitos está constituido por 34 a 36 cromosomas, según la especie. La mayoría, las denominadas del Viejo Mundo (Europa, Norte de África, Medio Este y Asia) cuentan con 36 cromosomas, algunas de estas son *L. donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi*, *L. major*. Las del Nuevo Mundo (del Sur EEUU hasta norte de Argentina) cuentan con 34 cromosomas *L. mexicana* y con 35 cromosomas *L. braziliensis*.⁶

1.2.1. *Morfología*

El ciclo de vida de la *Leishmania* es digenético, alternando así entre dos formas o estadios de desarrollo: el amastigote y el promastigote.

- *Amastigote*: de forma esférica u ovalada, con un flagelo muy corto que no sobresale de la bolsa flagelar y sólo visible al microscopio, inmóvil, posee una membrana, un

gran núcleo y mide de 2,5 a 3,5 micrómetros. Suelen invadir macrófagos, multiplicándose en ellos, así como otros tipos de células fagocíticas mononucleares del hospedador vertebrado.

- *Promastigotes*: flagelados, con forma alargada, miden entre 18 y 20 micrómetros y poseen un núcleo en posición excéntrica. Se multiplican de forma extracelular en el intestino del vector, adoptando diferentes estadios. El primero de ellos se da de la transformación de amastigotes a promastigotes, llamándose *P. procíclicos*, los cuales están recubiertos por una capa de glicocálix de 7 nm de grosor. En la siguiente transformación serán *P. nectomonados*, pasarán después a *P. lectomonados* y finalmente se diferenciarán bien en *P. haptomonados* o bien en *P. metacíclicos*, los cuales están recubiertos por glicocálix de 17 nm de espesor y son la forma infectiva del parásito.

La molécula de superficie predominante en este estadio de *Leishmania*, es el lipofosfoglicano (LPG), el cual juega un papel fundamental en la supervivencia del parásito y en la modulación de la respuesta inmunológica del hospedador.

Otra molécula que juega un importante papel es la glicoproteína 63 (gp63) o leishmanolisina o proteasa mayor de superficie. Ésta se relaciona con la entrada del parásito al macrófago, pues favorece su fagocitosis, y la supervivencia del amastigote dentro del macrófago.

Ambas formas, aunque puedan parecer muy distintos, poseen una estructura celular muy conservada. Tienen el kinetoplasto delante del núcleo, conectado con el cuerpo basal del que emerge el flagelo. En la base de éste, hay una invaginación de la membrana celular llamada bolsillo flage-

lar, conectado con el aparato de Golgi. En el bolsillo, se llevan a cabo los procesos de endocitosis y exocitosis.^{6,7}

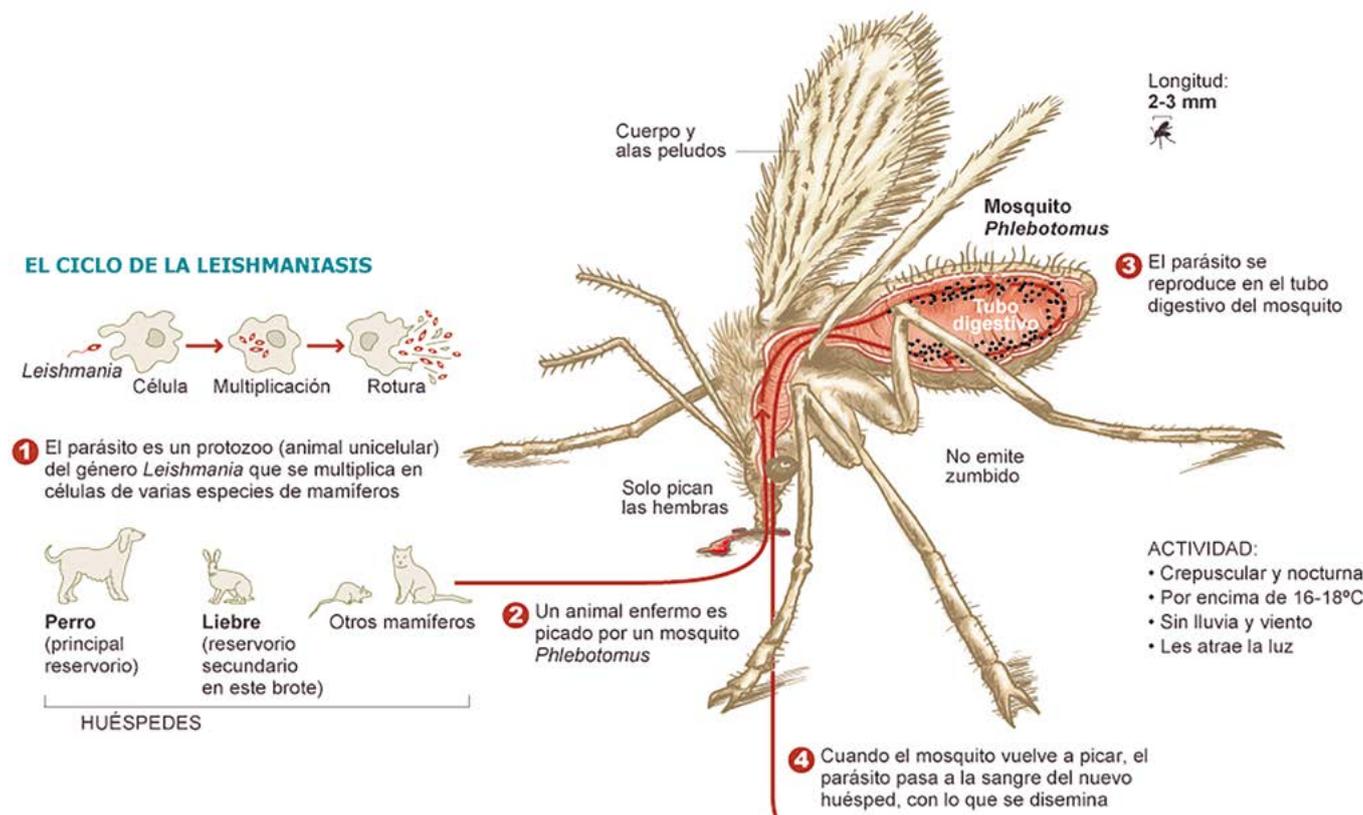
1.3. Ciclo biológico

El ciclo comienza cuando el vector hembra con sus estructuras bucales corta los tejidos dérmicos de un vertebrado infectado con *Leishmania*, generando un acúmulo de sangre y succionándolo después. Esta materia infectada porta amastigotes que se liberan en el intestino del vector y se adhiere a las microvellosidades de la pared luminal. A continuación, estos amastigotes se multiplican por varias generaciones hasta convertirse en promastigotes metacíclicos, que se anclan a la hipofaringe y probóscide del vector. Tal transformación se lleva a cabo en 24-48 h desde la succión.

El vector ya infectado, al picar a otro hospedador, le transmitirá los promastigotes metacíclicos. En cada picadura inocula entre 10 y 100 promastigotes. Éstos serán fagocitados por los macrófagos y por otros tipos de células fagocíticas mononucleares del huésped, siendo transformados en su interior en amastigotes. Al cabo de 36 horas aproximadamente se multiplican en las células infectadas llegando hasta 200, lo que ocasiona la ruptura del macrófago invadiendo a otros leucocitos y afectando otros tejidos, empezando de nuevo el ciclo.^{6,7}

2. HISTORIA

Las primeras referencias descritas de leishmaniasis en humanos se encuentran en el "Papiro de Ebers" (1600 a.C.). En estudios paleontológicos, se encontraron momias con lesiones características de esta enfermedad.



Sánchez D. (2015) El agente que transmite la leishmaniosis. Recuperado de: <https://medium.com/@UltimaHoracom/el-agente-que-trasmite>

Hay descripciones de leishmaniosis cutánea del año 650 a. C. en la antigua Babilonia. La misma enfermedad conocida en Oriente como "úlceras orientales" fue descrita por Avicena en el siglo X con el nombre de "úlceras de Balj"; por la ciudad situada al norte del actual Afganistán.

Posteriormente hay varios casos descritos en el Oriente Medio, por ejemplo, en Bagdad y Jericó, denominándola de diferentes formas.

En Alkanun Fi El-Tebb, libro de medicina del árabe islámico en el año 1037 de nuestra era se describe un capítulo acerca de la enfermedad donde es llamada úlcera de Balkh.

En los siglos XV y XVI, durante la colonización española de América, se describe la enfermedad en las zonas del actual Ecuador y Perú llamándola "lepra blanca"; en dichos lugares había evidencia de la presentación de la forma cutánea desde épocas preincaicas.

El-Razy de Iraq, realizó descripciones de esta patología alrededor del año 1500.

Fernando de Oviedo en 1535, Pedro Pizarro en 1571, Fernando de Santillán en 1572, fray Rodrigo de Loayza en 1586, Diego de Morales en 1602, Reginaldo Lizárraga en 1605, Bartolomé de la Vega y el médico Cosme Bueno, describen la enfermedad que afecta a los indígenas de la ladera oriental de la cordillera de Los Andes, en los valles cálidos y húmedos donde se produce coca, produciéndoles destrucción de nariz y cavidades nasales.

En 1756, Alexander Russell, al examinar un paciente turco en Alepo, describió una lesión que dejaba cicatriz de por vida y que durante su evolución rara vez daba mucho dolor. La llamó, "forúnculo de Alepo". Es la primera descripción en inglés, era conocida por los nativos como "Habbet El Sene", que significaba úlcera de medio año.

En 1854, Villemin acuñó esta enfermedad como "Botón de Oriente".

En 1885, David Douglas Cunningham fue el primero en hablar del parásito *Leishmania*, aunque sin relacionarlo con la enfermedad.

En 1898, Piotr F. Borovsky, médico ruso, hizo la primera descripción etiológica del agente causante presente en lesiones cutáneas. Sus escritos al respecto, hechos en ruso, pasaron inadvertidos.

En 1901, William Boog Leishman, haciendo un examen patológico del bazo de un paciente en India fallecido por leishmaniasis visceral, observó cuerpos ovales. Esto lo publicó en 1903.

Charles Donovan del Indian Medical Service Independent, encontró que dichos cuerpos ovales se hallaban en otros pacientes con la misma patología. Hoy en día, se conocen como cuerpos de Leishman-Donovan. Pero fue Ronald Ross quien propuso que estos cuerpos eran las etapas intracelulares de un nuevo parásito, al que llamó *Leishmania Donovanii*.

En 1901, además, Giemsa desarrolló la técnica de tinción para visualización por microscopía. Y en 1908, Nicolle desarrolló la técnica de cultivo del parásito en agar sangre.

Dos años después, en Túnez, Nicolle sugiere que el perro es el reservorio.

Entre 1911 y 1913, Vianna clasificó el parásito como *Leishmania braziliensis*, y experimentó con tratamientos antimoniales para intentar paliar los síntomas. En la misma época, Bates describió el primer caso de leishmaniasis mucocutánea.

En 1911, Wenyon sugirió que el mosquito era el vector. En 1921 los hermanos Sergent confirmaron esta teoría con voluntarios a los que se le realizó picadura experimental y desarrollaron la forma cutánea.

Es en 1925 cuando Adler y Theodor confirman el agente causal y el vector.

En 1926 un test cutáneo fue desarrollado por Montenegro, quien introdujo la prueba intradérmica de una suspensión de organismos muertos obtenidos de cultivos.

En 1942 Vilanova introduce el tratamiento intralesional con antimonio.

En 1945 Pessoa sugiere en Brasil que el hombre enfermo es el reservorio de la leishmaniasis.

En 1968, Gunders y cols. descubren el carácter zoonótico de la leishmaniasis.

En 1977 Walton y col. caracterizan como *Leishmania braziliensis* spp. a una cepa aislada de un paciente procedente de la región este de Perú que presentaba una "espundia".

En 1985, De La Loma y cols. describen la relación de coinfección entre la *Leishmania* y el VIH. Ese mismo año, Lumbreras y Guerra escriben que la *Leishmania braziliensis* y la *Leishmania braziliensis guyanensis* son los agentes que causan la espundia.

En 1986 Llanos Cuentas y col. reportan la identificación de *Leishmania braziliensis braziliensis* en pacientes con espundia utilizando técnicas de hibridación con k-DNA e isoenzimas.

En 1996, Alvar y cols. describen algún caso de transmisión antroponótica en coinfectados, a través de jeringas.

Esta convivencia a lo largo de los años ha provocado una adaptación entre parásito y hospedador, desarrollando mecanismos de supervivencia y colonización del entorno.^{8,9}

3. EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología de la leishmaniasis depende de las características de las especies del parásito y de los flebotomos, de las características ecológicas de los lugares donde se transmite, de la exposición previa y actual de la población humana al parásito y del comportamiento humano.

Según las OMS, la leishmaniasis es una de las siete enfermedades tropicales más importantes del mundo y representa un serio problema de salud a nivel mundial. Su prevalencia es entre 12 y 15 millones de personas en el mundo, 350 millones se encuentran en riesgo de infectar-

se y se estima que entre 700.000 y un millón de casos nuevos ocurren cada año. Entre 26.000 y 65.000 personas mueren anualmente a causa de esta enfermedad.

La leishmaniasis tiene distribución mundial, excepto en Oceanía. Se encuentra en unos 89 países. Es endémica en Asia, África, América, y algunas regiones del Mediterráneo.^{3,10}

Según sus tres formas principales de presentación, la OMS aporta los siguientes datos epidemiológicos³:

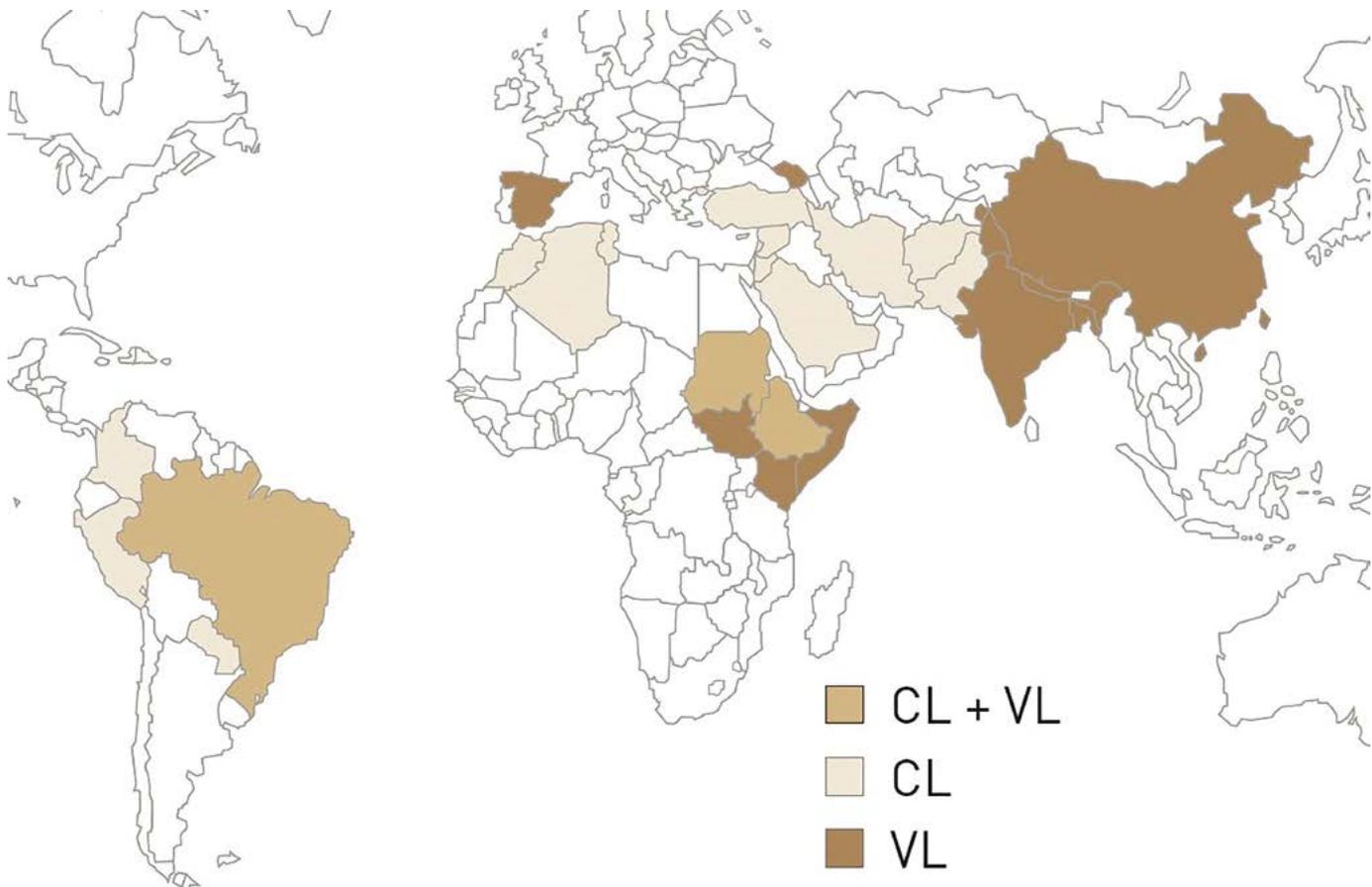
- *Leishmaniasis visceral*:
 - » Endémica en India y África oriental.
 - » Casos nuevos al año en el mundo: 50.000-90.000.
 - » Distribución de los casos nuevos notificados en 2017: Bangladesh, Brasil, China, Etiopía, India, Kenia, Nepal, Somalia, Sudán y Sudán del Sur.
- *Leishmaniasis cutánea*:
 - » Endémica en América, Mediterráneo, Oriente Medio y Asia Central.
 - » Casos nuevos al año en el mundo: 600.000-1.000.000.
 - » Distribución de los casos nuevos notificados en 2017: Afganistán, Argelia, Brasil, Colombia, República Islámica de Irán y República Árabe de Siria.

- *Leishmaniasis mucocutánea*:
 - » Más del 90% de los casos se producen en Brasil, el Estado Plurinacional de Bolivia, Etiopía y Perú.

Especificidades según la región de la OMS³:

- *África*: las tres formas principales de leishmaniasis son endémicas en Argelia y muy endémicas en países de la parte oriental. Los brotes de *L. visceral* son habituales.
- *América*: la epidemiología de la *L. cutánea* es muy compleja, debido a que se observan variaciones en los ciclos de transmisión, los reservorios, los flebótomos vectores, la sintomatología y la respuesta al tratamiento. Además, cohabitan varias especies de *Leishmania* en la misma zona. Brasil concentra el 90% de los casos de *L. visceral*.
- *Mediterráneo Oriental*: en Iraq, Somalia y Sudán es muy endémica la *L. visceral*. El 70% de la *L. cutánea* de mundo, se encuentra en esta zona.
- *Europa*: son endémicas la *L. visceral* y *L. cutánea*.
- *Asia Sudoriental*: son endémicas la *L. cutánea* y *L. visceral*, siendo esta última la principal forma de la enfermedad en esta zona. Es la única región donde hay una iniciativa regional para eliminar la *L. visceral* como problema de salud pública.

A pesar de tratarse de una patología endémica sobre todo en países de ingresos medios-bajos, su prevalencia e in-



DNDi: Drugs for Neglected Diseases initiative (2016) About leishmaniasis. Recuperado de: <https://www.dndi.org/diseases-projects/leishma->

cidencia va en aumento a nivel mundial. Se han reportado muchos casos de *L. cutánea* en países no endémicos, en pacientes jóvenes que resultan infectados tras viajes de aventura a zonas endémicas.

Otra casuística común son los brotes de leishmaniasis en militares que han actuado en zonas en conflicto donde la enfermedad es endémica. Algunos ejemplos de esto son: Colombia con más de 45.000 soldados afectados entre 2005 y 2010, Afganistán e Irak donde se infectaron unos 2.000 militares de EEUU y Reino Unido, o en Turquía y Líbano provocado por la guerra de Siria.

4. FACTORES DE RIESGO

La pobreza es el mayor factor de riesgo de la leishmaniasis.

Como dice la OMS, "las malas condiciones de vivienda y un saneamiento deficiente de los hogares pueden promover el desarrollo de los lugares de cría y reposos de los flebótomos y aumentar su acceso a la población humana. Los flebótomos se ven atraídos por el hacinamiento, ya que constituye una fuente de ingesta de sangre."³

La anemia y la malnutrición dificultan una resolución favorable de la enfermedad. Dietas bajas en proteínas, hierro, vitamina A y zinc, aumentan el riesgo de que la enfermedad progrese.

La falta de asistencia sanitaria o un coste elevado de la misma, hace que haya muchos casos sin diagnosticar o sin tratamiento adecuado.

Además de esto, son factores de riesgo: el cambio climático, procesos de urbanización y deforestación, aumento de reservorios como los roedores, guerras, grandes movimientos migratorios, viajes de aventura a zonas endémicas, la aparición de resistencias a los fármacos anti-Leishmania y aumento de huéspedes inmunodeprimidos, ya que en estos pacientes se da la asociación con enfermedades oportunistas como es el caso de coinfección con el VIH/SIDA.^{3,4,11}

5. TIPOS DE LEISHMANIASIS Y CLÍNICA

Las distintas manifestaciones clínicas en humanos dependen de la respuesta inmune generada por el individuo, la cual depende a su vez de sus características genéticas e inmunológicas. Influye también el perfil isoenzimático y la especie de *Leishmania* que cause la infección. Cada especie de este parásito, presenta diferente tropismo por determinadas partes del organismo infectado.

Al menos 20 especies de *Leishmania* son responsables de las distintas formas clínicas con que puede presentarse la enfermedad:

5.1. Leishmaniasis visceral

Es la forma más grave de la enfermedad. Está producida por *L. Donovanii* en el este de África e India, *L. Infantum* y *L. Chagasi* en Europa, norte de África y Latinoamérica. Las manifestaciones clínicas incluyen: fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, pancitopenia e hi-

pergammaglobulinemia.

A esta patología se le conoce también con el nombre *Kala-azar* o enfermedad negra, debido a la hiperpigmentación de la piel que suele producirse.

El período de incubación es muy variable, va desde los 10 días hasta varios años, aunque lo más habitual es de 3 a 8 meses. Suele tener un curso lento y crónico e incluso con tratamiento, puede llevar a la muerte. Ésta se debe generalmente a las infecciones bacterianas secundarias, cuando la enfermedad está avanzada.

Suele afectar a niños menores de 5 años, malnutridos, y pacientes inmunodeprimidos.

En los pacientes con leishmaniasis visceral, la respuesta inmune protectora depende de la activación de la respuesta de los linfocitos Th1, a través de la producción de IL-12, con la consecuente producción de IFN- γ , lo que induce a la activación de los macrófagos para destruir a los parásitos.

Estudios de infecciones con especies de *Leishmania* que se asocian a leishmaniasis visceral, muestran un desequilibrio en la producción de citoquinas como respuesta a la infección. Los niveles de IL-10 y TGF- β están aumentados, quedando de esta manera bloqueada la respuesta de los Th1, siendo por tanto muy bajos los niveles de IL-12 e IFN- γ y en consecuencia los macrófagos no son activados para la destrucción del parásito. La baja proliferación de linfocitos y la ausencia de IFN- γ son factores predictivos de una evolución fulminante de la enfermedad.

La curación de la enfermedad, va seguida de una fuerte inmunidad protectora en los pacientes.^{1,3,4,7}

5.1.1. Leishmaniasis dérmica post-kala-azar

Es una variante de la *L. visceral*, causada por *L. Donovanii* en India, Sudán y Etiopía. Se caracteriza por aparecer después de un cuadro resuelto de *L. visceral* o tras un período de interrumpir el tratamiento. Aparecen máculas eritematosas o hipopigmentadas, que pueden evolucionar a pápulas o nódulos. Suelen ser de distribución peribucal inicialmente, para diseminarse posteriormente por el resto del cuerpo.

Los factores de riesgo para desarrollar esta forma de la enfermedad son: el estado inmunológico del paciente, la cepa del parásito que le infectó y la eficacia del tratamiento.⁷

5.2. Leishmaniasis cutánea

Es también conocida como Botón de Oriente, Úlcera de los Chicleros o Botón de Bahía. Es la manifestación más común de la enfermedad.

En Europa, Asia y África suele estar causada por *L. Major* y *L. Tropica* y en menor medida por *L. Infantum* o *L. Aethiopica*, mientras que en América el agente suele ser *L. Amazonensis*, *L. Mexicana* y pertenecientes al subgénero *Viannia*, donde se encuentran las especies *L. Braziliensis* y *L.V. Guyanensis* que se consideran complicadas debido al riesgo que tienen de desarrollar la forma mucocutánea de

la enfermedad.

Afecta a la piel, localizándose sobre todo en las zonas más expuestas ya que el vector es donde más fácil tiene para picar. Se debe a la replicación de macrófagos infectados en la dermis. Se caracteriza por la aparición de una pápula ulcerosa con exudado seroso, de fondo limpio, aspecto granular y bordes hiperémicos y engrosados. Se resuelve lentamente, en varias semanas y con un importante componente pruriginoso. En ocasiones cura de forma espontánea, dejando una cicatriz permanente.

La respuesta inmune frente a este tipo de leishmaniasis se caracteriza por ser de tipo celular, pero con una importante participación de la inmunidad humoral.^{1,3,4,7}

5.2.1. Leishmaniasis cutánea localizada

Causada generalmente por *L. Mexicana*, *L.V. Braziliensis*, *L. Major* o *L. Tropica*.

Se caracteriza por la aparición de una o múltiples pápulas de color rosado que aumentan de tamaño y pasan a formar una lesión nodular. Se dan en áreas expuestas y suelen ulcerarse, sin dolor y con endurecimiento periférico. Las úlceras producidas por los parásitos de Europa, Asia y África se cubren por escaras hiperqueratósicas y las ocasionadas por la *Leishmania* típica de América, tienen una cubierta fibrinosa. Es frecuente que se diseminen apareciendo lesiones satélite y linfadenopatías, así como infecciones secundarias bacterianas.

El período de incubación oscila entre 2 y 6 semanas. La evolución normal suele ser de curación gradual pudiendo tardar de meses a años, deja cicatrices atrópicas deprimidas o que-loides. Tras la resolución de la lesión primaria, puede darse una reactivación durante el próximo año.

En este tipo de leishmaniasis hay un mayor número de linfocitos T CD8+ que de linfocitos T CD4+, estando ambos aumentados y la respuesta Th1 es mayor que la Th2.⁷

5.2.2. Leishmaniasis cutánea diseminada

Esta forma de la enfermedad es poco frecuente, se suele dar al comienzo de infecciones causadas por *L. Aethiopica*, *L. Mexicana* y *L. Amazonensis*.

Comienza con una lesión localizada que no se ulcera, para posteriormente diseminarse por la piel en forma de nódulos cargados de parásitos en forma de amastigotes. Generalmente se forman en la cara y en la superficie de los miembros extensores, aunque pueden diseminarse a cualquier parte del cuerpo.

Esto se produce por una respuesta inmune celular muy escasa. Hay predominio de células T CD8+ y mayor respuesta inmune Th2.

El tratamiento eficaz es complicado.⁷

5.2.3. Leishmaniasis recidivante

Es una forma poco común de *L. cutánea*, causada por *L. Tropica*. Ocurre una vez curada la lesión primaria, momento a partir del cual se desarrolla una intensa respuesta inmune que lleva a la formación de nuevas pápulas en torno a la cicatriz.

Un posible desencadenante sería un traumatismo en la zona de la cicatriz, sin importar el tiempo transcurrido desde la resolución de esa lesión.⁷

5.3. Leishmaniasis mucocutánea

Es también conocida como Espundia. Algunos autores la incluyen como un tipo de *L. cutánea*, siendo en tal caso, su forma más grave.

Es causada por las especies del subgénero *Viannia*, aunque también se ha descrito en pacientes inmunodeprimidos infectados con *L. Amazonensis*, *L. Infantum* y *L. Aethiopica*.

El período de incubación suele ser de 1 a 3 meses.



L. visceral

L. mucocutánea

L. cutánea

Campos Salinas, JK. (2008) Caracterización de las proteínas LABC1 y LABC5 de *Leishmania*: implicación en el tráfico intracelular de hemo y en la infección de macrófagos. Recuperado de: https://www.researchgate.net/publication/46590665_Caracterizacion_de_las_proteinas_LABC1_y_LABC5_de_Leishmania_implicacion_en_el_trafico_intracelular_de_hemo_y_en_la_infeccion_de_macrofagos

Su principal característica es la destrucción de las mucosas del tracto respiratorio superior como consecuencia de la migración de los parásitos a esa zona, originando hiperemia, edema, hemorragia, aumento de secreciones, ulceración y necrosis. Aun así, no suele afectar a la función respiratoria. Además de en las zonas propias del tracto respiratorio, como nariz, faringe, paladar, epiglotis, laringe y tráquea, también puede darse en los genitales.

La consecuencia más típica de esta forma de la enfermedad, suele ser desfiguración por la destrucción del cartílago nasal. Esto suele conllevar importantes consecuencias psicológicas y sociales. Su letalidad en sí misma es baja, aunque pueden darse infecciones bacterianas secundarias en las áreas cercanas a la necrosis, así como dificultar la ingesta de alimento, provocando la muerte.

Este tipo de *Leishmania* a nivel inmunológico se caracteriza por tener una respuesta excesiva de tipo Th1, observándose in situ altas concentraciones de IL-2 e IFN- γ . La presencia de parásitos en la lesión es escasa y hay predominio de células T CD4⁺.^{1,3,4,7}

6. CASOS ESPECIALES DE LEISHMANIASIS

6.1. Coinfección por leishmaniasis y VIH/SIDA

La coexistencia de leishmaniasis con VIH es un motivo de grave preocupación. La inmunosupresión que causa este virus, lleva a quien lo padece a una mayor susceptibilidad a las infecciones. Los pacientes con SIDA tienen entre 100 y 1000 veces más riesgo de desarrollar leishmaniasis visceral. Esta forma de leishmaniasis, así como la cutánea, se aprecian cada vez más como una infección oportunista potencial en pacientes con SIDA. El primer caso de coinfección con el VIH fue publicado en 1985, desde entonces el número de casos ha ido aumentando rápidamente. La asociación de leishmaniasis/VIH ha sido descrita en más de 35 países en el sur de Europa, la cuenca del Mediterráneo, América Central y del Sur y la India, registrándose tasas elevadas según datos de los OMS en Brasil, Etiopía y el estado indio de Bihar. La incidencia de coinfección en países desarrollados ha disminuido notablemente debido a la terapia antirretrovírica de gran actividad (TARGA), sin embargo, el problema se ha extendido a otros importantes focos de leishmaniasis en el mundo.

En pacientes coinfectados, las pruebas diagnósticas dan resultados poco fiables. La prueba de Montenegro, por ejemplo, en estos pacientes puede salir tanto positiva como negativa. En pruebas serológicas, la respuesta humoral específica a *Leishmania*, resulta parcial, débil o ausente debido a que la inmunidad celular se encuentra afectada tras la infección con el virus y la serología es positiva sólo en la mitad de los casos aproximadamente.

Para las biopsias, es posible encontrar amastigotes en este tipo de pacientes en localizaciones inusuales como pulmones, hígado, laringe, amígdalas, tracto digestivo, recto, líquido cefalorraquídeo, etc.

Las manifestaciones clínicas en pacientes con *I. visceral* coinfectados, son las típicas de esa forma de la enfermedad, aunque la esplenomegalia suele estar ausente.

La pandemia de VIH/SIDA ha modificado la historia natural de esta enfermedad. La infección por VIH aumenta el riesgo de desarrollar *I. visceral*, disminuye las expectativas de eficacia del tratamiento e incrementa la posibilidad de recaídas.

Las recomendaciones de la OMS para el tratamiento de coinfección de *I. visceral*/VIH en Europa son: como tratamiento preferido la anfotericina B liposomal. Desoxicolato de anfotericina B o cualquiera de las formulaciones lipídicas de anfotericina B son la primera opción, mientras que los antimoniales pentavalentes pueden ser empleados en zonas donde no haya resistencias significativas al antimonio y en aquellas áreas donde la anfotericina B liposomal sea inasequible. Se recomiendan formulaciones lipídicas infundidas a una dosis de 3-5 mg/kg diaria o intermitentemente durante 10 dosis (1-5, 10, 17, 24, 31 Y 38) hasta una dosis total de 40 mg/kg.^{12,13}

6.2. Leishmaniasis y embarazo

No hay datos de mayores tasas de *I. visceral* en mujeres embarazadas, no obstante, sí se describen abortos espontáneos en mujeres que la padecen. Diversos estudios demuestran que la *I. visceral* es de transmisión congénita, el transcurso de la enfermedad adquirida por esta vía parece similar al de la picadura del flebotomo, sin embargo, la forma exacta de transmisión se desconoce, aunque se cree que es por vía transplacentaria. La transmisión congénita de la leishmaniasis visceral fue descrita por primera vez por Low y Cooke en África. En Brasil, por ejemplo, ha habido casos de mujeres embarazadas que desarrollaron síntomas durante la gestación. El diagnóstico se realizó mediante el examen visual de los parásitos de *Leishmania* en los aspirados de médula ósea de las madres y mediante la detección del parásito kDNA en muestras de médula ósea de los recién nacidos mediante la reacción en cadena de la polimerasa.

Según la OMS, la mejor opción para tratar la *I. visceral* tanto en embarazo como en lactancia es la anfotericina B liposomal. En cualquier caso, no está demostrado que su uso durante el embarazo esté exento de peligros. Así pues, sólo se debe usar cuando la necesidad de la madre sea mayor que el presunto riesgo del feto.

En cuanto a otros fármacos, las contraindicaciones son las siguientes:

- Los antimoniales parece que se asocian con el aborto espontáneo y parto prematuro.
- La paromomicina se ha asociado con la ototoxicidad fetal y materna.
- La pentamidina está contraindicada en el primer trimestre por producir aborto.
- La miltefosina está contraindicada, ya que es potencialmente embriotóxica y teratogénica. Las pacientes de-

ben usar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los seis meses posteriores.

En cuanto a la transmisión de la l. cutánea, la escasa documentación encontrada al respecto sugiere bajo riesgo.^{12,13,14,15,16}

7. INMUNOLOGÍA Y PATOGENESIS

En los últimos años, se han hecho estudios que demuestran la importancia de los componentes de la saliva del vector como un factor determinante entre el sistema inmune del hospedador, en la infectividad del parásito y en el desarrollo de la enfermedad. Al picar, el insecto corta los vasos sanguíneos de la dermoepidermis. Esto provoca que el sistema inmune del mamífero intervenga de manera innata con el fin de detener el proceso de sangrado y de reorganizar el tejido dañado, mediante la activación del complemento, la activación de la coagulación y la llegada de macrófagos y neutrófilos al lugar de la lesión. Sin embargo, la saliva de los flebotomos contiene gran actividad antihemostática gracias a antiagregantes plaquetarios y a apirasa, posee también sustancias vasodilatadoras como maxadilan en el caso de *Lutzomya* o adenosina en los *Phlebotomus*, así como moléculas inmunomoduladoras que pueden inducir directamente cambios en las funciones efectoras de los macrófagos y facilitar el establecimiento de la infección con *Leishmania* en el hospedador vertebrado.

La *Leishmania* es un parásito que ha evolucionado con el tiempo para conseguir su supervivencia tanto en el vector como en el hospedador, desarrollando diferentes estrategias para evadir al sistema inmune.

Los neutrófilos son las primeras células sanguíneas en acudir al lugar de la lesión. *Leishmania* ha conseguido sobrevivir en su interior. Estas células fagocitarias emplean como medida de ataque el estallido respiratorio o explosión oxidativa, un mecanismo dependiente de oxígeno del que *Leishmania* ha conseguido protegerse. Estos parásitos también son capaces de interferir en la vía de señalización de IFN- γ y retrasar la apoptosis del neutrófilo hasta varios días para poder usarlo como refugio contra la lisis mediada, hasta que haya una buena cantidad de macrófagos que será donde se hospede definitivamente.

La entrada de *Leishmania* a los macrófagos del huésped vertebrado es facilitada por el propio parásito a través de varios procesos que inducen a la opsonización y fagocitosis. Éste entra en los macrófagos del mamífero por medio de endocitosis mediada por receptores de LPG, los cuales pueden interactuar con la proteína C reactiva y favorecer la fagocitosis a través del receptor de dicha proteína, sin provocar la activación del macrófago.

Un estudio reciente explica que la mayor infectividad de los *P. metacíclicos* es a causa de la elevada exposición en su membrana de un fosfolípido conocido como Fosfatidilserina. La externalización de este elemento es uno de los procesos que requiere la *Leishmania* para infectar al macrófago e inhibir su respuesta microbicida.

Los parásitos, tras unirse a los macrófagos, son endocitados en un fagosoma llamado "Vacuola parasitófora", cuyo medio

ácido e hidrolítico hace vulnerable al promastigote. Éste, para mantener su supervivencia y poder comenzar su degradación a amastigote, ha desarrollado estrategias que retrasan la maduración del fagosoma y su unión al lisosoma. Estas estrategias se llevan a cabo gracias a la presencia de calcio, la inhibición de la proteína C quinasa (CPK), la LPG y la gp63.

Además, el macrófago produce especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, que son sus moléculas más microbicidas. Sin embargo, esto no supone un problema para el parásito, ya que ha desarrollado capacidad para reducir las y neutralizarlas, gracias a dos moléculas de peroxidoxinas (LcPxn1 y LcPxn2) y una de superóxido dismutasa.

Utilizando todas estas estrategias, los amastigotes son capaces de reproducirse dentro de las células infectadas, y cuando estas se deterioran, los amastigotes liberados infectarán células adyacentes.

La llegada de las células dendríticas al lugar de lesión y por tanto de inflamación, marca el inicio de la respuesta adaptativa, debido a que son potentes moléculas presentadoras de antígenos, siendo estos fundamentales para la respuesta innata y adaptativa a través de la activación de las células T.

Una vez en el tejido linfóide, la célula dendrítica madura, interactúa sobre todo con las células Th (CD4+). Los linfocitos CD4+ se decantarán hacia una respuesta Th1, que tiene un papel protector. Para poder llevarlo a cabo secreta cantidades suficientes de IL-2, lo que a su vez activa la secreción de IFN- γ y TNF-alfa, que son citoquinas esenciales para activar el macrófago infectado y hacerle capaz de destruir al parásito.

Si, por el contrario, la respuesta va hacia Th2, que no tiene respuesta protectora, se producen grandes cantidades de anticuerpos. Los Ac facilitan la fagocitosis del parásito por más macrófagos y por tanto la diseminación de la enfermedad. Además, la Th2 secreta citoquinas como IL-10 y TGF- β , que inhiben la producción de IL-2 y IFN- γ y por tanto la producción de óxido nítrico.

Añadido a lo anterior, una forma que tiene el parásito de permanecer en el mamífero durante mucho tiempo, es infectando células llamadas "blancos seguros", cuya actividad microbiana es reducida, como son los fibroblastos y los hepatocitos.

Por otro lado, el parásito *Leishmania* necesita sobrevivir en el intestino medio del vector para luego ser capaz de infectar al hospedador, esto es posible gracias a la LPG y gp63 en la superficie de los promastigotes, que lo protegen de las enzimas hidrolíticas del intestino del insecto. Además, el LPG establece uniones con lectinas del epitelio del intestino, lo que permite a los promastigotes procíclicos mantenerse adheridos al mismo evitando así ser excretados. Cuando los promastigotes se diferencian a la forma metacíclica, las moléculas LPG sufren unas modificaciones que las hace menos afines a las lectinas y adquieren de esta manera la capacidad de migrar a la faringe y la proboscide del vector, desde donde poder infectar al nuevo hospedador. Durante la metaciclogénesis, el proceso de apoptosis

permite eliminar los parásitos no aptos para la transmisión del parásito al nuevo hospedador. Este es un ejemplo de evolución y adaptación de la *Leishmania* al huésped.^{6,7,12}

8. DIAGNÓSTICO

Para llegar al diagnóstico de leishmaniasis lo primero que habrá que tener en cuenta son los antecedentes epidemiológicos del paciente: si habita o lo ha hecho en una zona endémica de *Leishmania* o si ha viajado a un lugar que lo sea, antecedentes ocupacionales, o si es conviviente con reservorio de la enfermedad como por ejemplo un perro infectado. También habrá que tener en cuenta si ha padecido anteriormente lesiones cutáneas que tardaron en cicatrizar diagnosticadas o no de leishmaniasis.

Tras estas consideraciones, se procederá al diagnóstico clínico. Si existen lesiones cutáneas se estudiarán histopatológicamente para ver la compatibilidad con esta enfermedad y para hacer un diagnóstico diferencial con otras patologías. La confirmación se hará por visualización directa del parásito bien por cultivo a partir de muestras de tejido o aspirados de médula ósea, bien por examen microscópico en el que se puede usar tinción de Giemsa, por ejemplo, para identificar amastigotes. Las muestras de tejido se pueden tomar del borde de las úlceras en el caso de la leishmaniasis cutánea y en el caso de la l. visceral de médula ósea, bazo y ganglios linfáticos. Existen más pruebas como son los métodos moleculares o inmunodiagnóstico que detectan la respuesta inmune humoral y/o celular. Con éstas, se consiguen identificar biomarcadores de la enfermedad activa o cura del individuo. Existen biomarcadores asociados al patógeno, como por ejemplo los ácidos nucleicos, y otros asociados al hospedador, como son los marcadores bioquímicos, o inmunológicos.

a) Histopatología de la leishmaniasis cutánea^{1,17,18}

Los cambios histopatológicos característicos de la leishmaniasis guardan un patrón general que facilita su sospecha y reflejan la relación existente entre la multiplicación del parásito y la respuesta inmune del paciente. Aun existiendo un patrón general, la imagen histológica varía en función de la forma clínica, tiempo de evolución, localización, tipo de parásito, respuesta del huésped, infección secundaria o coinfección y tratamientos previos.

a.1) Lesiones clínicas papulosas o nodulares no ulceradas

Corresponden al comienzo de la enfermedad, cuando sólo llevan 2 o 3 semanas de evolución. No existe a penas modificación epitelial, en toda la dermis hay importante infiltrado de histiocitos y plasmocitos, sin cambios en los vasos. Si hacemos biopsia puede verse gran número de amastigotes fagocitados.

a.2) Úlceras activas

Las úlceras están ocupadas por detritus celulares y tejido de granulación, los bordes tienen diferentes grados de hiperplasia epitelial. La dermis está totalmente inflamada y puede penetrar a la hipodermis. Existe infiltrado de histiocitos y plasmocitos. En la biopsia los parásitos son escasos.

a.3) Úlceras en regresión

Se dan en casos de cicatrización espontánea o ya tratadas. Existe una fibrosis importante, tejido de granulación. En la biopsia se observa abundancia de macrófagos que contienen gránulos de hemosiderina en su citoplasma, plasmocitos en grupo y en ocasiones, células gigantes que fagocitan detritus.

a.4) Úlceras de recidiva

Ocurren por reactivación de una lesión previa que se trató de forma insuficiente. Las biopsias muestran procesos granulomatosos epitelioides, con abundantes linfocitos y difícil visualización de amastigotes.

b) Técnicas parasitológicas

La combinación con técnicas de inmunohistoquímica como la inmunoperoxidasa o la tinción con anticuerpos monoclonales fluorescentes aumentan la sensibilidad.

Para la l. cutánea se realiza frotis directo de la lesión. Si existen más de una, se debe escoger para el examen la que sea más reciente y por tanto tenga menor tiempo de evolución. El frotis se puede llevar a cabo raspando el borde interno de la úlcera o haciendo una incisión y raspando el borde activo. Ambas formas tienen la misma sensibilidad y la primera de ellas es menos dolorosa, más sencilla y con menor coste.

En los casos de l. visceral, la muestra se toma por aspiración sobre todo de bazo y médula ósea. Para poder biopsiar el bazo, el paciente debe tener una esplenomegalia que llegue como mínimo a la porción inferior del hipocondrio izquierdo, palpar el bazo y localizar su punta para evitar puncionarla ya que puede ocasionar importantes hemorragias. Si tomamos como muestra de tejido el bazo, un aspirado de 1 ml sería suficiente, si es de médula ósea nos valdría con 0,5 ml.

b.1) Examen microscópico

El examen microscópico es una prueba barata, sin embargo, el resultado depende de la pericia del técnico de laboratorio y puede contaminarse fácilmente.

Una vez tomada las muestras y colocadas en diferentes láminas portaobjetos, se dejan secar, se fijan con metanol y tras el secado de éste, se tiñen con colorante de Giemsa al 10% en solución amortiguada de fosfatos pH 7,2. Según protocolos la tinción se hará durante 10 o 30 minutos. Una vez transcurrido este tiempo, se observa en el microscopio para buscar amastigotes. Para identificarlos se deben observar formas ovaladas o redondeadas y distinguir con claridad el núcleo del cinetoplasto.

Existen otros métodos de tinción como, por ejemplo, hematoxilina-eosina y leishman.

En las l. cutáneas, este método es el más empleado según protocolos de diferentes países. Sin embargo, en la l. cutánea recidivante o en la l. mucocutánea, su rendimiento es muy bajo.

La detección microscópica de amastigotes en l. visceral, es la mejor técnica diagnóstica, con una sensibilidad que puede llegar al 94%, tanto en pacientes inmunocompetentes como en coinfectados con VIH.

Las interpretaciones del examen directo para l. cutánea, según protocolos estudiados, son: positivos cuando se encuentra uno o más amastigotes y negativo si éstos no se identifican tras recorrer un mínimo de 100 campos. Si da negativo, pero se sospecha de leishmaniasis, habrá que repetir el procedimiento y si de nuevo da negativo y se mantiene sospecha clínica, habrá que practicar biopsia de piel.^{17,18,19}

b.2) Cultivo de *Leishmania*

Parte del material aspirado o de la biopsia se puede cultivar en medio específico. El parásito crece bastante bien en medios como el agar sangre, el LIT-BHI y el NNN (Novy-Nicolle-McNeal). Con esta prueba podemos aislar la cepa para su caracterización bioquímica, bien con fines diagnósticos, epidemiológicos o para estudios de susceptibilidad a fármacos.

Los cultivos se incuban a unos 26 °C, o a temperatura ambiente si esto no es posible. Cada semana se examinan buscando promastigotes y se vuelven a sembrar en medio fresco. Si al cabo de 4 semanas no aparecen flagelados, puede considerarse negativo.

L. Mexicana y las especies relacionadas crecen bien, sin embargo, L. Braziliensis tiene un crecimiento pobre.^{17,18,19}

b.3) Xenodiagnóstico

En España existe una modalidad del diagnóstico parasitológico para determinadas enfermedades, entre ellas las leishmaniasis, según una publicación de Aparicio et al. del Centro Nacional de Medicina Tropical y el Instituto de Salud Carlos III, el xenodiagnóstico consiste en aislar al agente patógeno por inoculación en sus hospedadores invertebrados o animales de laboratorio. Concretamente para la leishmaniasis existe una variante mejorada que evita la picadura del paciente e implica la alimentación del flebótomo a partir de su sangre, a través de una membrana natural de piel de pollo o artificial, de látex.

Tiene muy buena sensibilidad, pero presenta algunos inconvenientes, como disponibilidad de los vectores.²⁰

c) Técnicas moleculares¹⁷

Las técnicas moleculares tienen gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de l. visceral, son rápidas, poco invasivas y baratas. Permiten la detección del ADN del parásito por métodos de amplificación, esto se lleva a cabo a partir de una muestra sanguínea periférica del paciente, pudiendo emplearse también muestras de médula ósea, ganglios linfáticos, piel...

Tienen como inconvenientes, entre otros, que necesitan cadena de frío y son costosas.

c.1) Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Una de las mayores aportaciones en el diagnóstico de la leishmaniasis visceral es su alta sensibilidad en muestras de sangre periférica (70-100%), lo que permite realizar un diagnóstico de muestras biológicas obtenidas mediante procedimientos poco invasivos.

c.2) Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR)

Permite la cuantificación del ADN diana presente al comienzo de la reacción. Esto es debido a que el producto de amplificación es monitorizado en tiempo real, ciclo a ciclo, y no es necesaria ninguna manipulación una vez acabada la reacción.

Además, la qPCR es capaz de cuantificar la carga parasitaria de la muestra, que permite su aplicación en el estudio de la eficacia de tratamientos y vacunas, el apoyo al diagnóstico y en el seguimiento de los pacientes coinfectados para confirmar las recaídas.

d) Técnicas inmunodiagnósticas:^{17,18,19,21}

Los métodos de diagnóstico inmunológico permiten la valoración de la respuesta inmune humoral y la respuesta inmune celular desarrollada por el hospedador frente al parásito.

d.1) Respuesta inmune humoral, técnicas serológicas

El diagnóstico serológico está basado en detección de anticuerpos generados frente al parásito, lo que las hace muy útiles en el diagnóstico de la l. visceral. Sin embargo, no hay que olvidarse de llevar a cabo la titulación del suero ya que individuos asintomáticos o curados tras una infección pueden presentar anticuerpos, por tanto, en el caso de recaídas de l. visceral no se pueden diagnosticar con esta técnica. Por otra parte, la serología como diagnóstico de l. cutánea no es de utilidad, ya que los niveles de anticuerpos son muy bajos o inexistentes. A esto habría que añadir que estas técnicas varían en su especificidad, porque suelen presentar reacciones cruzadas en sueros de pacientes de otras enfermedades como tripanosomiasis africana, malaria, esquistosomiasis, lepra y sífilis. Y sin olvidarnos que una proporción significativa de individuos sanos que viven en zonas endémicas y sin historia de leishmaniasis, pueden presentar Ac.

d.1.1) Inmunofluorescencia indirecta (IFI)

En España, así como en Perú y en otros países, es la técnica serológica de referencia, ya que detecta Ac circulantes en el suero a niveles muy bajos. Se considera positiva si posee en el suero un título de anticuerpos mayor o igual a 1/80. Después de la cura, los títulos caen tanto para l. cutánea como visceral, lo que le hace ser una prueba de utilidad como criterio de cura.

d.1.2) Enzimoimmunoensayo (ELISA)

Este método es también muy efectivo, y al igual que el anterior, es especialmente útil en casos de lesiones extensas o múltiples y en el diagnóstico precoz de lesiones mucosas primarias o secundarias. También se emplea para el seguimiento post-tratamiento.

d.1.3) Ensayo inmunocromatográfico-rK39 (rk39-ICT)^{17,22}

Utiliza el antígeno recombinante rK39, el cual es un indicador serológico que se detecta durante la enfermedad activa y también en los casos subclínicos que progresan a l. visceral. Es una prueba sencilla, rápida y barata, sin embargo, existen estudios en Brasil, Sudán e India que reportan positividad de la prueba hasta 24 meses después del tratamiento.

d.1.4) Ensayo de aglutinación directa (DAT)

Puede realizarse sobre un portaobjetos, en tubos de ensayo o en placas de microtitulación. Se prepara una suspensión del microorganismo (antígeno). Al enfrenar la suspensión al suero del paciente, si hay anticuerpos, las partículas microbianas aglutinan. La ventaja que presenta esta técnica es que no requiere de cadena de frío, debido a que el antígeno se utiliza en su forma liofilizada, por lo que puede almacenarse a temperatura ambiente durante al menos dos años. No obstante, las reacciones de aglutinación presentan menor sensibilidad que las pruebas ELISA e IFI.

d.2) Respuesta inmune celular

d.2.1) Prueba de Montenegro

Es un método indirecto de diagnóstico basado en la reacción de hipersensibilidad tardía, similar al mantoux para tuberculosis. El primero en aplicarla fue Joao Montenegro en 1924. También es conocida como la prueba o ensayo de Leishmania en piel (LST). Consiste en la aplicación de 0,1 ml de un antígeno extracto soluble preparado a partir de promastigotes procedentes de cultivo. La leishmanina se aplica intradérmicamente en la cara anterior del antebrazo del paciente. A las 48 o 72 horas como máximo, se deben medir el diámetro de la induración. Se considera positiva si es igual o mayor a 5mm. Esto sólo indica que ha habido contacto con el parásito, pero no diagnostica la enfermedad.

La prueba aparece positiva entre el primer y tercer mes después de haber adquirido la infección y puede permanecer indefinidamente positiva aún después de haber curado las lesiones.

La prueba puede ser negativa (falsos negativos) antes de los 3 a 4 meses de iniciada la lesión cutánea, en la leishmaniasis cutánea difusa y en la l. visceral y en pacientes inmunosuprimidos. Los falsos positivos se pueden presentar en pacientes con enfermedad de Chagas y tuberculosis. En pacientes coinfectados con leishmaniasis y VIH el resultado de la prueba puede ser tanto positiva o negativa.

Algo a tener en cuenta es el almacenamiento del antígeno (leishmanina), este debe ser conservado entre 2 a 8 °C. Weigle y col. han demostrado que el antígeno sometido a condiciones adversas del clima, pierde su potencia, más no su

sensibilidad.

Este ensayo presenta una serie de limitaciones y por ello, en numerosos países como los de la Unión Europea, no está aprobado su uso. La principal limitación está relacionada con el antígeno, ya que no se produce en buenas prácticas de fabricación, puede tener importantes efectos colaterales como fiebre, adenopatías, ulceraciones y necrosis. Además, la inoculación de la leishmanina genera sensibilización del individuo para una próxima prueba.

d.2.2) Ensayo de linfoproliferación (CPA)

Es una prueba que evalúa la respuesta inmune celular *in vitro*. Esta prueba determina la capacidad de proliferación linfocitaria frente a antígenos de Leishmania, lo que nos aporta información sobre la competencia del sistema inmune de desarrollar una respuesta celular específica frente al parásito. Este método no es útil para diagnosticar la enfermedad activa, a causa del descenso de células T que se da en este caso. Sin embargo y gracias a la recuperación de la respuesta celular tras el tratamiento, la CPA sirve como marcador de cura y seguimiento del paciente.

Hace pocos años, se demostró también su utilidad en la detección de la infección asintomática, esto le hace ser la técnica de referencia para la detección de la infección frente a Leishmania y el seguimiento de los pacientes hasta su cura en el Centro Colaborador de la OMS para la Leishmaniasis del ISCIII (BOE, 2017). No obstante, presenta algunos inconvenientes que la incapacitan para ser instrumento diagnóstico en campo, algunos de ellos son: es laboriosa, requiere de personal especializado e instalaciones particulares que permitan trabajar en condiciones de esterilidad. Además, se necesitan aproximadamente 6 días para conocer los resultados.

d.2.3) Prueba de aglutinación KAtex en orina

Se trata de una prueba no invasiva de aglutinación en látex, que detecta el antígeno carbohidratado de bajo peso molecular, estable al calor, en la orina de los pacientes con l. visceral. Según estudios de Fernández-Roldán et al., esta prueba tiene buena especificidad y buenos valores predictivos positivos y negativos, pero la sensibilidad es baja en nuestro medio y en las zonas de mayor prevalencia, lo que hace necesario el uso de otros métodos para el diagnóstico si la sospecha es elevada. Como concluyen en su investigación, "el estudio de los pacientes con sospecha de l. visceral no debe limitarse al uso de detección de Ag en orina, sino que debe completarse con otras pruebas."²³

9. PREVENCIÓN

La prevención y el control de la leishmaniasis requiere de un conjunto de medidas, debido a la complejidad de la enfermedad. Como hemos visto, se trata de una patología en la que intervienen muchos reservorios, huéspedes, vectores y un parásito con múltiples especies que ha ido evolucionando a lo largo del tiempo para lograr su supervivencia.

Las principales estrategias van encaminadas a un diagnóstico temprano y una gestión eficaz de los casos existentes y su tratamiento, el control de los vectores para reducir o interrumpir la transmisión del parásito, una eficaz vigilancia epidemiológica, control de reservorios animales...

La mejor prevención es evitar la picadura del insecto. Para ello se recomiendan unas medidas concretas de protección²⁴:

- En el domicilio, sobre todo en viviendas como chalets o bajos y primeros pisos:
 - » Aplicar periódicamente insecticidas residuales o de larga duración, especialmente en los cercos de puertas y ventanas como posible vía de entrada, así como en leñeras y muros.
 - » Aplicar en los enchufes de las habitaciones difusores antimosquitos eléctricos, nunca dispositivos emisores de ultrasonidos por no ser eficaces.
 - » Evitar la acumulación de restos vegetales y escombros en las proximidades de la vivienda.
 - » Realizar adecuadas medidas de limpieza y conservación de aquellos lugares que pudieran servir de refugio al mosquito-flebótomo.
 - » Instalar en puertas y ventanas telas mosquiteras de malla fina (como máximo de 1 mm²). Las habituales son de malla más gruesa y no sirven.
 - » En las habitaciones y dormitorios, se pueden aplicar alguna vez al día, los sprays insecticidas y antimosquitos de uso común.
 - » El uso de aire acondicionado y ventiladores dificulta la presencia del mosquito-flebótomo en el interior de las viviendas.
- Para protegerse del vector fuera de casa:
 - » Llevar ropa protectora, que cubra la mayor parte del cuerpo, sobre todo en las horas de actividad del flebótomo. Recordemos que su actividad es crepuscular y nocturna en la mayoría de los casos.
 - » Usar repelentes sobre todo a partir del anochecer.
 - *Repelentes recomendados para niños*: Icaridina, IR3535 (etil-butil-acetilaminopropionato) o Citriodiol.
 - *Repelentes para niños mayores de 2 años y adultos*: además de los anteriores, también se puede usar DEET (N, N-Dietil-meta-toluamida).

El control del reservorio es una medida de prevención eficaz. En nuestra sociedad, el principal reservorio es el perro, por eso es importante un buen cuidado de estos animales y una prevención frente a la picadura del mosquito. Debido a que ninguna medida preventiva no asegura el 100% de efectividad, se recomienda el uso combinado de ellas, entre las cuales nos encontramos:^{4,24,25,26}

- *Uso tópico de insecticidas*: los piretroides y en especial la deltametrina y la permetrina son los agentes que han de-

mostrado mayor eficacia. Los podemos encontrar en forma de collares, aerosoles o formulaciones spot on. Los collares de liberación lenta de deltametrina reducen la picadura del Phlebotomus hasta en un 80%, la protección comienza una semana después de su colocación y dura hasta 34 semanas.

- *Vacunación*: es el mayor avance en prevención y control de la leishmaniasis canina. Desde el año 2017 existen dos tipos de vacunas.
 - » *Canileish*: de laboratorios Virvac, fue la primera en comercializarse. Esta vacuna son proteínas completas de Leishmania Infantum. En la primovacunación son necesarias 3 dosis separadas entre sí por tres semanas y posteriormente un recuerdo anual.
 - » *Letifend*: de laboratorios Leti, se trata de una vacuna recombinante. Está compuesta por una molécula que contiene cinco partes de diferentes proteínas del parásito Leishmania. En la primovacunación sólo es necesaria 1 dosis, y posteriormente una cada año. Esta vacuna parece que es menos alérgica, pero tiene un coste mayor.

Un perro que esté infectado de leishmaniasis no podrá ser vacunado, por ello es importante realizar previamente controles diagnósticos, para los cuales será suficiente una muestra sanguínea del can, ya que las técnicas diagnósticas son ELISA e IFI.

En España se está trabajando en un plan estratégico de prevención. Los ayuntamientos están ejecutando un plan de acción en colaboración con la Comunidad de Madrid y la asesoría de expertos entomólogos y parasitólogos en los municipios de mayor riesgo, cuyas principales actividades son:²⁴

- *Vigilancia del reservorio*: respecto a perros, mantenimiento de la vigilancia serológica en Centros de Protección Animal (chequeo sistemático en todos los ingresos). Control de las poblaciones de liebres y conejos en las zonas de riesgo. Además, se investiga la presencia de otra fauna que pudiera estar implicada como reservorio.
- *Vigilancia del vector*: captura de flebotomos mediante trampas, identificación de la especie e identificación de la presencia del parásito.
- *Control ambiental*: identificación de zonas de riesgo y aplicación de medidas de saneamiento ambiental (escombreras, parques, vertederos, etc.), desinsectación de focos potenciales de riesgo y recogida de animales abandonados.
- *Educación sanitaria*: edición y distribución de folletos informativos sobre la enfermedad y su prevención, realizados en colaboración con el Colegio de Veterinarios de Madrid.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), también tiene sus actividades de prevención, control y lucha a nivel mundial frente a la leishmaniasis. Son las siguientes:³

- Apoyo financiero y técnico a los programas nacionales de lucha contra la leishmaniasis, a fin de elaborar directrices actualizadas y planes de lucha contra la enfermedad, que incluyen sistemas de vigilancia sostenibles y eficaces y sistemas de preparación y respuesta ante epidemias.
- Supervisión de las tendencias epidemiológicas y evaluación del impacto de las actividades de lucha contra la enfermedad, lo cual ayuda a sensibilizar, a promover la reducción de la carga mundial de morbilidad y a fomentar el acceso equitativo a los servicios de salud.
- Elaboración de directrices, estrategias y normas políticas basadas en datos científicos para la prevención y la lucha contra la leishmaniasis, y vigilancia de su aplicación.
- Fortalecimiento de la colaboración y coordinación entre los asociados, las partes interesadas y otros organismos.
- Promoción de investigaciones sobre los medios para luchar eficazmente contra la leishmaniasis, especialmente en lo que respecta a medicamentos, herramientas de diagnóstico y vacunas seguros, eficaces y asequibles.
- Apoyo a los programas nacionales de lucha contra la leishmaniasis, a fin de garantizar el acceso a medicamentos de calidad garantizada.

10. TRATAMIENTO

Existen diversos tratamientos para la leishmaniasis, es de gran importancia la sospecha clínica, un diagnóstico adecuado y temprano, identificar que especie lo causa, forma clínica en que se desarrolla la enfermedad y su extensión, así como la zona geográfica en que se produjo la infección, para lograr que sea un tratamiento individualizado y obtener su máxima optimización.

Según el Comité de expertos de los OMS, el tratamiento debe seguir las directrices nacionales y regionales del lugar donde se lleve a cabo.

Para tratar esta enfermedad existen medidas tanto farmacológicas, como no farmacológicas.

10.1. Tratamientos farmacológicos

a) Compuestos antimoniales pentavalentes

Existen dos compuestos comercializados: antimonio de meglumina (Glucantime) y estibogluconato de sodio (Pentostam). Su composición química es bastante similar, no así su toxicidad y eficacia que derivan de la cantidad de antimonio que poseen. El antimonio de meglumina contiene 85 mg/ml y el estibogluconato sódico 100 mg/ml de antimonio, por lo que este segundo sería más efectivo.

En cuanto a su mecanismo de acción, estos fármacos actúan inhibiendo la actividad oxidativa del ácido glicólico y los ácidos grasos del parásito, resultando en la disminución de la síntesis de ATP y GTP. Este proceso parece que eventualmente conduce a la muerte de *Leishmania*.

Según la OMS en su informe de medicamentos utilizados en las enfermedades parasitarias, "ambas formas son ineficaces contra las formas flageladas libres *in vitro*."¹⁶ No es seguro que tengan un efecto selectivo contra las formas intracelulares ni que pequeñas cantidades del mismo se conviertan intracelularmente en un potente inhibidor trivalente de las enzimas glucolíticas del parásito.

Como se absorbe mal y es sumamente irritante para el tracto gastrointestinal, hay que administrarlo parenteralmente o por inyección local. Más del 80% de la dosis se elimina sin transformarse por la orina en un plazo de seis horas.

Se usan para las formas de leishmaniasis visceral, la leishmaniasis cutánea (excepto las infecciones por *L. aethiopica*, que no responden), la leishmaniasis cutánea difusa por *L. amazonensis* y la leishmaniasis cutánea y mucocutánea por *L. braziliensis*.

Estos fármacos llevan utilizándose desde los años 30 y hoy en día son tratamiento de primera línea en muchos países, sobre todo para las formas visceral y cutánea. Sin embargo, se ha descrito la aparición de resistencia por parte del parásito, además de su alta toxicidad, lo que le hace estar contraindicado en pacientes con insuficiencia renal, hepática y/o cardíaca. Sus efectos adversos pueden ser: anorexia, vómitos, náuseas, dolor abdominal, malestar general, pancreatitis, mialgias, artralgias, cefalea, sabor metálico, disnea, letargo, alteraciones cardíacas dosis-dependientes siendo las más frecuentes: inversión de onda T, prolongación del intervalo QT y arritmias (Torsade de Pointes, fibrilación ventricular) Además puede darse insuficiencia renal aguda, alteración hepáticas como aumento de transaminasas y/o fosfatasa alcalina, y puede producir anemia y leucopenia.

La dosificación intramuscular se expresa en función de la cantidad de antimonio y la pauta es igual para adultos y niños. En los casos de administrarlo por esta vía, se recomienda alternar la zona de punción por el dolor que produce, preferiblemente zona glútea.^{1,12,16,27,28,29,30}

Pauta según las formas de leishmaniasis, según informe de la OMS:¹⁶

- *L. visceralis*: 20mg/kg/día (hasta un máximo de 850 mg de antimonio) durante 20 días como mínimo. Hay que proseguir el tratamiento hasta que no se descubran parásitos en dos exámenes de pulpa esplénica aspirada realizados con 14 días de intervalo. A los pacientes que sufran recaídas tras el primer ciclo de tratamiento se les debe volver a tratar inmediatamente utilizando las mismas dosis diarias.
- *Leishmaniasis cutánea excepto L. braziliensis y L. aethiopica*: En las lesiones nodulares precoces son eficaces las inyecciones intralesionales. La infiltración debe ser completa y producir un blanqueamiento completo de la base de la lesión. La inyección será de 1 a 3 ml en la base de la lesión, repetida una o dos veces a intervalos de uno o dos días si no hay respuesta patente. Hay que recurrir al tratamiento sistémico cuando las lesiones están inflamadas, ulceradas o situadas en zonas donde su cicatriza-

ción pueda originar invalidez o desfiguración, particularmente cuando hay obstrucción linfática o afectación del cartilago. En estos casos se procede a tratamiento general con una inyección i.m. de 10 a 20 mg antimonio/kg al día hasta que hayan pasado algunos días tras la curación clínica y los frotis obtenidos por incisión cutánea sean negativos. Las recaídas son raras.

- *Leishmaniasis cutánea causada por L. braziliensis*: 20 mg/kg/día hasta que se cure la lesión y durante cuatro semanas por lo menos. Las recaídas suelen producirse cuando la dosificación es insuficiente o se interrumpe el tratamiento. En caso de recaída tras un ciclo completo de tratamiento habrá que recurrir a la pentamidina.
- *Leishmaniasis mucocutánea causada por L. braziliensis*: 20 mg/kg/día hasta que los frotis obtenidos por incisión cutánea sean negativos y durante cuatro semanas como mínimo. En caso de toxicidad o de respuesta insuficiente, habrá que administrar 10-15 mg/kg cada 12 horas durante el mismo tiempo. En los pacientes con recaídas habrá que hacer un nuevo tratamiento de doble duración por lo menos. A los que no respondan se les administrará anfotericina B o pentamidina.
- *Leishmaniasis cutánea difusa a causa de L. amazonensis*: 20 mg/kg/día durante varios meses después de haberse producido la mejoría clínica. Mientras no se establezca la inmunidad pueden producirse recaídas.

En embarazo y lactancia, no está suficientemente estudiada su actividad en humanos, no así en animales donde sí se ha demostrado toxicidad reproductiva. La OMS, a pesar de ello recomienda tratar la l. visceral debido a su potencial letalidad.

Además, se recomienda durante todo el tratamiento, administrar una alimentación rica en proteínas y, si es posible, corregir previamente cualquier deficiencia específica, en particular la carencia de hierro. Siempre que sea posible, se harán controles electrocardiográficos y de las funciones renal y hepática. Debe reducirse la dosificación si se observan anomalías.^{16,31}

b) Anfotericina B

Antibiótico poliénico, lipofílico y anfipático, con actividad tanto leishmanicida como fungicida. Existen la forma convencional, deoxicolato de anfotericina B, y la forma liposomal. La primera es más económica que la segunda, por lo que se emplea más en países con menos recursos económicos o como primera opción dentro de este tratamiento.

Debido a las resistencias creadas a los antimoniales, la anfotericina B ha pasado a ser el tratamiento de elección para l. visceral y mucocutánea en aquellos pacientes que fallen los antimoniales.

Este compuesto es producido por el hongo *Streptomyces nodosus*. Una de las propiedades más relevantes que posee es la de su estado de agregación ya que condiciona la toxicidad, la actividad y la farmacocinética del mismo. La formación de estructuras agregadas depende de la concentración del fármaco, así como del empleo de agentes surfactantes y excipientes como el desoxicolato sódico que lo favorecen.

Su mecanismo de acción se basa en la unión al ergosterol de la membrana celular, aumentando su permeabilidad, lo que ocasiona la pérdida de los componentes intracelulares. Además, es capaz de generar estrés oxidativo y posee acción proinflamatoria. A pesar de estar fuertemente ligada a lipoproteínas, penetra en las cavidades serosas y atraviesa la barrera placentaria. Se elimina por la orina sin experimentar transformación alguna durante varias semanas.

La resistencia a anfotericina B es poco frecuente.

A causa de su mala absorción gastrointestinal y su alta toxicidad, se usa la vía parenteral en infusión lenta (de 30 a 60 minutos), preferiblemente por catéter venoso central para evitar tromboflebitis de la vena periférica. La administración de 5 mg de succinato sódico de hidrocortisona una hora antes de la perfusión permite reducir la gravedad de las reacciones agudas, especialmente los escalofríos, la fiebre y los vómitos. Otros posibles efectos adversos son: anafilaxis, enrojecimiento facial, dolores musculares y articulares, cefalea, diarrea, dispepsia, anorexia, vértigo transitorio, visión borrosa. Con frecuencia estos síntomas son más acusados en los dos primeros días del tratamiento. Además de éstos, la anfotericina B suele producir nefrotoxicidad, hipopotasemia y miocarditis. Por ello, hay que mantener una ingestión abundante de líquidos. Para compensar las pérdidas urinarias puede ser necesario administrar suplementos de potasio. Debe reducirse la dosis si la función renal se deteriora apreciablemente y, sobre todo, si el nivel de creatinina sérica aumenta por encima del 50%. En tales casos pueden ser útiles las perfusiones de un diurético osmótico, tal como el manitol.

Debe vigilarse a intervalos regulares el recuento sanguíneo, dado que a menudo se produce una depresión de la médula ósea. A veces es necesario recurrir a la transfusión sanguínea. Una anemia normocrómica progresiva puede ser indicio de depresión medular. Con menos frecuencia se observan leucopenia selectiva y trombocitopenia.

La toxicidad de la anfotericina B se debe a su interacción con las moléculas de colesterol de las membranas celulares de los mamíferos.

No está demostrado que el empleo de la anfotericina B durante el embarazo esté exento de peligros. Así pues, sólo se debe usar cuando la necesidad de la madre sea mayor que el presunto riesgo del feto.

El líquido empleado en la perfusión debe estar recién preparado y se obtiene disolviendo 50 mg en 10 ml de agua estéril y completando luego hasta 500 ml con glucosa al 5% para obtener una concentración final de 100 µg de anfotericina B/ml. Las soluciones que contienen electrólitos o agentes conservadores son incompatibles porque provocan la precipitación.

En los adultos, según la OMS¹⁶, "la dosis inicial de 5 a 10 mg se va aumentando entre 5 y 10 mg diarios hasta un máximo de 0,5 a 1 mg/kg. Esta dosis se administra a partir de entonces en días alternos. Por lo general se requiere una dosis acumulativa total de 1-3 g."

Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios³¹, "en la forma liposomal (AmBisome), en el tratamiento de la leishmaniasis visceral, se puede utilizar la dosis de 1 a 1,5 mg/kg/día durante 21 días o alternativamente una dosis de 3 mg/kg/día durante 10 días. En pacientes inmunocomprometidos (ej. HIV positivos) con leishmaniasis visceral, se puede utilizar la dosis de 1 a 1,5 mg/kg/día durante 21 días. Debido al riesgo de recurrencias, puede que se necesite una terapia de mantenimiento o de reinducción. Los pacientes pediátricos han recibido este medicamento a dosis comparables a las utilizadas en adultos, según kg de peso corporal, sin ningún caso de aparición de reacciones adversas inusuales."^{2,12,16,27,28,30,31,32}

c) Pentamidina

Es un antimicrobiano con buena capacidad leishmanicida. Se ha usado como tratamiento de segunda línea de l. visceral en aquellos pacientes resistentes a antimoniales, aunque su elevada toxicidad y la aparición de resistencias lo están colocando en segundo plano, usándose en la actualidad principalmente como tratamiento combinado.

Se puede aplicar además en l. cutánea, leishmaniasis cutánea difusa y en la leishmaniasis mucocutánea por *L. aethiops*; en la leishmaniasis cutánea por *L. guyanensis*; y en la l. mucocutánea por *L. braziliensis* que no responde a los antimoniales.

Debe administrarse por vía parenteral, pues no es seguro que se absorba en el tracto gastrointestinal. La inyección intramuscular profunda constituye la forma de administración preferible. Las perfusiones intravenosas deben administrarse al menos durante 60 minutos a fin de evitar el riesgo de colapso cardiovascular.

Durante muchos meses pueden quedar pequeñas cantidades fijadas selectivamente en el hígado y el riñón, por ello los tratamientos en l. visceral, y también en l. mucocutánea, suelen ser prolongados de hasta 25 semanas o más. La dosificación tanto para adultos como niños es de 3-4 mg/kg y se inyecta entre 1 y 3 veces por semana dependiendo la forma de leishmaniasis.

La pentamidina no penetra en el líquido cefalorraquídeo. Sólo una pequeña fracción se elimina por la orina sin sufrir ninguna modificación. En embarazadas en principio está contraindicado porque provoca el aborto, sin embargo, en los casos de l. visceral debido a su mortalidad, su uso está permitido prevaleciendo la vida materna a la del feto.

Se trata de un medicamento de elevada toxicidad, ataca principalmente al páncreas destruyendo sus células, en consecuencia, provoca hipoglucemias severas y puede que diabetes mellitus tipo 1. Otros efectos adversos son nefrotoxicidad leve y por tanto reversible, taquicardia, hipotensión, síncope, hipocalcemia, síntomas gastrointestinales, sabor metálico, confusión, alucinaciones, disritmias cardíacas, induración local, abscesos. En raros casos se han observado trombocitopenia, leucopenia, pruebas de función hepática anormales y síndrome de Stevens-Johnson.^{12,16,27,33,34}

d) Miltefosina

Es una alquilfosfolina, desarrollada como antineoplásico. En España se usa para un tipo de lesiones cutáneas malignas en cáncer de mama con infiltraciones linfagíticas. Sin embargo, en los ensayos clínicos se observó que, a dosis inferior respecto a su función anticancerígena, era menos tóxico y tenía actividad antileishmania. En 2002, en la India, este fármaco bajo el nombre comercial de Impavido, comenzó a emplearse como tratamiento contra la leishmaniasis visceral, siendo bien tolerado para todas las formas de leishmaniasis y con altos índices de eficacia. Sin embargo, tras una década de uso, se registraron recidivas y disminución de eficacia.

Es de administración oral, con una dosificación de 2,5 mg/kg/día (máximo 150 mg/día) durante 28 días. No es especialmente tóxico, pero sí teratogénico, no debiéndose utilizar en mujeres embarazadas, ni en edad de procrear cuando no se pueda asegurar anticoncepción durante el tratamiento ni tres meses después de acabarlo.

Los efectos adversos son relacionados sobre todo con el aparato digestivo, anorexia, náuseas, vómitos y diarrea. En algunos casos también se dan reacciones cutáneas, elevación de transaminasas e insuficiencia renal.^{12,27,28,33,34}

e) Paromomicina

Antibiótico aminoglucósido que ha sido usado con eficacia para l. visceral y l. cutánea. Suele administrarse por vía intramuscular y en forma tópica para la l. cutánea. Es el tratamiento de segunda elección, solo o combinado con antimonio. Su principal ventaja, es el bajo coste en comparación con el resto de tratamientos. Tiene una efectividad variable dependiendo del tipo de Leishmania. En la l. cutánea en formulación tópica tiene una alta tasa de curación tanto para para Leishmania del Nuevo como del Viejo Mundo.

Además, no tiene muchos efectos adversos, los más destacables son nefrotóxicos, hepatotóxicos y una ototoxicidad reversible.

Su mecanismo de acción se basa en su capacidad para acumularse en los fagolisosomas, donde se multiplica la Leishmania.^{12,27}

f) Imidazoles orales

Algunos de ellos han demostrado acción contra la Leishmania, siendo efectivos sobre todo en la l. cutánea, solos o combinados con otros tratamientos. Estos compuestos son: metronidazol, ketoconazol, miconazol, cotrimazol, posaconazol, itraconazol, fluconazol y terbinafina.

El ketoconazol ha sido incluido en el manual de diagnóstico y control de la leishmaniasis en Centroamérica en donde lo recomiendan en dosis de 600 mg vía oral todos los días por un periodo de 28 días para lesiones causadas para *L. mexicana*. Su mecanismo de acción es inhibiendo la síntesis de ergosterol e impidiendo el paso de desmetilación del lanosterol a ergosterol en el carbono 14; la enzima blanco es la lanosterol-14-alfa-desmetilasa, la cual es

una de las especies del citocromo p450, que se encuentra localizada en el retículo endoplasmático; el resultado es la acumulación de esteroides 14 α -metil dentro de la célula por la pérdida de esteroides normales lo que deriva en el efecto antimicrobiano, principalmente hongos y en este caso Leishmania que también posee un alto contenido de ergosterol.^{12,35}

g) Amiodarona

Antiarrítmico, que se está estudiando como posible tratamiento antileishmania. De bajo costo y escasos efectos adversos, este fármaco parece ser efectivo contra los promastigotes y macrófagos infectados de amastigotes. Su mecanismo de acción se basa en la disrupción de la homeostasis intracelular del calcio.¹²

h) Chalconas

Son una clase de flavonoides. Parece según los estudios, que actúan a nivel mitocondrial, alterando su función e inhibiendo los procesos de respiración celular. Existe una línea de investigación para poder emplearlas como tratamiento tópico para las lesiones de l. cutánea. Presentaban un problema en el paso a través de la piel, para solucionarlo se ha investigado la posibilidad de administrarlo en forma de nanoemulsión.^{36,37}

10.2. Tratamientos no farmacológicos^{27,37,38}

a) Termoterapia

Se basa en la restricción de la multiplicación de los amastigotes a través de calor. Hay ciertas especies de Leishmania que son termosensibles, todas dermatotróficas: L. mexicana, L. major y L. tropica. Este mecanismo se puede llevar a cabo a través de compresas calientes, rayos infrarrojos alternados con luz ultravioleta y ultrasonido. La agencia del gobierno de EE.UU, FDA, aprobó el tratamiento de leishmaniasis con un dispositivo basado en la liberación de calor por medio de radiofrecuencias, con elevadas tasas de curación tras dos o tres meses de tratamiento. Es un dispositivo que alcanza temperaturas de hasta 50 °C y se aplica en contacto directo con la lesión en intervalos de 30 segundos, se llama Thermo-Med. Como inconveniente, puede ocasionar quemaduras de segundo grado.

b) Crioterapia

Este método se basa en el empleo de nitrógeno líquido en lesiones de l. cutánea del Viejo Mundo, ya que estas especies desarrollan menor riesgo de metástasis y provocan menor trofismo linfocutáneo. Se aplica mediante spray durante 10-15 segundos sobre lesiones con una evolución menor a tres meses y con un tamaño inferior a 3 cm. El nitrógeno líquido causa la formación de hielo intracelular, necrosando la zona. Es importante tratar la zona perilesional. Un buen signo de un correcto tratamiento es el blanqueamiento de la lesión.

Las reacciones adversas más frecuentes son edema, hipo o hiperpigmentación y la formación de queloides.

Este tratamiento se puede emplear solo o en combinación con antimoniales pentavalentes intralesional. En ambos casos, se han registrado tasas elevadas de curación.

c) Fototerapia

Esta terapia se basa en la citólisis de los parásitos a través de la luz, generando especies reactivas de oxígeno, las cuales interfieren con el funcionamiento normal de la célula. Combina un fotosensibilizador que se acumula en el tejido a tratar, el cual se activa con la luz a longitudes de onda de 600-800 nm y con intensidades de 150 mW/cm². Los fotosensibilizadores que se han probado son entre otros, ácido-delta-amino-levulínico, las ftalocianinas, las porfirias y las fenotiacinas. Estas últimas, han demostrado la estimulación de la respuesta inmune Th1.

Parece que esta terapia es una alternativa rápida y efectiva en pacientes seleccionados de leishmaniasis del Viejo Mundo.

d) Láser de CO₂

Funciona mediante dióxido de carbono y emisión de calor concentrado en pequeños puntos que penetran hasta la dermis, evaporando las moléculas de agua del interior de la piel. Tiene una alta eficacia y se ha usado también con éxito para mejorar las escaras consecuentes de la l. cutánea.

e) Compuestos naturales

Los tratamientos actuales contra Leishmania, en su mayoría tiene un coste muy elevado. El mayor porcentaje de leishmaniasis en todas sus formas, se da en países con bajos recursos. Esto unido a los efectos adversos y a las resistencias que van produciéndose, hace que las vías de investigación para nuevas terapias se centren en extractos o fracciones de origen vegetal. Algunos compuestos estudiados y con eficacia demostrada son:

- *Arrabidaea chica*: es una planta medicinal usada en Brasil para distintas patologías. Se ha demostrado que su extracto hexánico tiene efecto leishmanicida en los promastigotes de L. Amazonensis y L. Infantum, causantes de l. cutánea y l. visceral.^{27,39}
- *Artemisa*: este compuesto vegetal se ha empleado como tratamiento del paludismo, a partir de ahí se ha estudiado para la leishmaniasis. La administración tanto oral como intramuscular resultó efectiva, no obstante, el mejor efecto se halló con la inyección intralesional en l. cutánea.²⁷
- *Cumarina*: extracto que se puede obtener de diferentes plantas, de uso tópico con efecto leishmanicida.²⁷
- *Curcumina*: de uso en la medicina hindú. En un estudio en hámsteres se empleó en nanoformulación junto con miltefosina para tratar la l. visceral. Se demostró que tiene un efecto sinérgico con aumento de la actividad microbiana in vivo, que favorece la producción de especies reactivas de oxígeno, metabolitos de nitrógeno y que

umenta la actividad fagocítica y la proliferación de linfocitos.³⁸

- *Piperaceae*: diferentes compuestos de esta familia de plantas, también han demostrado ser efectivos contra *Leishmania*. Es el caso del compuesto 2,6-dihidroxi-4-metoxichalcona aislado de la inflorescencia de *Piper aduncum*, que presentó actividad contra *L. amazonensis* a concentraciones de 0.5 a 24.0 µg/ml. Otro estudio muestra que el aceite esencial de *Piper hispidinervum* tuvo también actividad contra *Leishmania infantum*, con un CI50 de 1.43 µg/ml. Así como se reportó que el espectro de masas del trans-Z-alfabisaboleno presentó actividad contra *Leishmania* sp. con un valor de CI50 de 50.00 µg/ml.⁴⁰
- *Quercetina*: las investigaciones in vitro han indicado que la quercetina ejerce sus efectos antileishmaniasis a través de la inhibición de la actividad catalizadora del ADN topoisomerasa I y II, que estimula la interrupción del ciclo celular y resulta en apoptosis de los promastigotes de *L. donovani*. Varios estudios demuestran que tiene un fuerte efecto parasitario contra esta especie de *Leishmania*. Además, puede ser efectiva sobre la *L. amazonensis* mediante la inhibición de la enzima arginasa. Igualmente válida parece ser contra los promastigotes in vitro de *L. major*. Entre ellos, los análogos de la quercetina con mayor actividad lipofílica y quelante del hierro mostraron mayor actividad antiparasitaria.^{41,42}
- *Tanacetum parthenium*: se han estudiado varias fracciones de esta planta, demostrando efectos antileishmania al ser inyectadas intralesionalmente.²⁷

f) Vacunas:^{1,43,44,45,46}

El desarrollo de vacunas se considera el mejor método preventivo y más eficaz tratamiento. Actualmente no podemos decir que exista ninguna vacuna efectiva y eficaz como medida profiláctica contra la *Leishmania* en humanos.

f.1) Vacunas de primera generación

La primera generación de vacunas antileishmania se compone de tres subgrupos principales:

- Parásitos muertos enteros: Las vacunas de parásitos muertos enteros tienen un bajo costo y lograron el primer éxito en el modelado animal; sin embargo, ninguna de las vacunas humanas en este subgrupo ha logrado la validez de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Patógenos vivos atenuados.
- Antígeno fraccionado de *Leishmania*: a este subgrupo pertenece la vacuna LiESP/QA-21 o CaniLeish (CaniLeish, Virbac, Francia), vacuna con licencia de *Leishmania* en Europa, de uso animal. Esta vacuna fue producida a través de proteínas extraídas de *Leishmania infantum* (LiESP). Estas proteínas purificadas fueron derivadas en cultivos celulares y libres de suero. Además, esta se asoció con una parte altamente purificada de una fracción de saponina, que se llamó QA-21. Los perros vacunados con CaniLeish podrían desarrollar una respuesta inmunitaria Th1 en un plazo de 3 semanas. Parece que las vacunas fraccionadas

de *Leishmania* podrían utilizarse eficazmente en zonas en las que existe una necesidad crucial de controlar la infección por Leishmaniasis.

f.2) Vacunas de segunda generación

Las vacunas de segunda generación son proteínas recombinantes que se producen a través de células modificadas genéticamente. En este grupo encontramos a la primera vacuna ADN recombinante comercializada en España para perros, LetiFend, que contiene antígenos de determinadas proteínas de *L. Infantum*.

Por otro lado, según un informe de la OMS, se han investigado muchas proteínas recombinantes diferentes para su uso como candidatas a vacunas preventivas y terapéuticas en humanos. El primer candidato de este tipo en llegar a los ensayos clínicos de fase I y II fue LEISH-F1, anteriormente llamado Leish-111f, del Instituto de Investigación de Enfermedades Infecciosas (IDRI, Seattle, WA). LEISH-F1 está compuesto por tres proteínas que se conservan a través de varias especies de Leishmaniasis; que incluye a *L. donovani* y *L. chagasi*, agentes causantes de la leishmaniasis visceral del Nuevo Mundo; y *L. braziliensis*, un agente causal de la leishmaniasis tanto mucosa como cutánea en el Nuevo Mundo. Se han realizado múltiples ensayos de fase I con la vacuna LEISH-F1 en los Estados Unidos, Colombia, Brasil, Perú e India, dirigidos a la leucemia linfocítica viral y la leucemia linfocítica crónica, y han demostrado que la vacuna es inmunogénica, segura y bien tolerada en poblaciones con y sin subpoblación seropositiva. Además, la vacuna LEISH-F1 también ha demostrado cierta importancia terapéutica en pacientes con LM cuando se utiliza con quimioterapia.

Con los grandes éxitos preliminares de la vacuna LEISH-F1, el IDRI rediseñó esta vacuna candidata y ha llevado su nueva construcción (LEISH-F2) a través de un ensayo tanto de fase I como de fase II. El nuevo candidato incluye una construcción sin la etiqueta de histidina en el terminal N, así como la sustitución del Lys274 por Gln, en un esfuerzo por superar las posibles preocupaciones regulatorias y ayudar en el proceso de fabricación. Los hallazgos positivos relacionados con la inmunogenicidad y la seguridad del ensayo de fase I condujeron a un ensayo de fase II en el que se estudió la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna después de tres administraciones de LEISH-F2 (10 µg) + MPL-SE (25 µg) para tratar a adultos y adolescentes con leishmaniasis cutánea, en comparación con el tratamiento con quimioterapia estándar.

IDRI estudia actualmente otra nueva vacuna LEISH-F3, para uso contra la VL, en un ensayo de fase I de voluntarios adultos sanos. La vacuna LEISH-F3 es un polipéptido de fusión compuesto por la unión en tándem de dos proteínas de *Leishmania*: residuos 1-314 de la proteína nucleósido hidrolasa (NH) no específica de *Leishmania infantum/donovani* y residuos 2-353 de la proteína 24-c-metiltransferasa (SMT) de *Leishmania infantum*. La vacuna LEISH-F3 se administra con GLA-SE, un novedoso adyuvante basado

en TLR-4, y se compara con la administración de LEISH-F3 no adyuvante.

Dos proteínas recombinantes llamadas "enzima esteroil 24-c-metiltransferasa" (SMT) y "nucleósido hidrolasa" (NH) también podrían valer para el desarrollo de vacunas anti-leishmania. La combinación de proteínas SMT y NH llamada NS fue formulada con la "nanoemulsión de aceite en agua estable de glucopiranosilo A" (GLA-SE), que fue considerada como un potente ligando TLR-4. Esta estructura se aplicó en un estudio de Fase I de ensayo clínico realizado entre individuos sanos y no infectados que vivían en los Estados Unidos. Los resultados del estudio mostraron que la combinación de la proteína NS y el adyuvante GLA-SE podría inducir una inmunidad segura y robusta contra la infección por Leishmania.

f.3) Vacunas de tercera generación

Son las vacunas basadas en ADN. Muchos investigadores se han centrado en este tipo, debido a los beneficios de las células T CD8+ en el tratamiento y prevención de la l. visceral y post-kala-azar,

En este sentido, se está estudiando una vacuna que emplea adenovirus semiautónomos, se trata de ChAd63-KH. Los investigadores resaltan que es segura e induce altos niveles de células T CD8+. En un estudio realizado por Osman et al., el ChAd63-KH fue seguro en dosis intramusculares de 1×10^{10} y 7.5×10^{10} vp. El perfil transcriptómico de la sangre entera indicó que el ChAd63-KH indujo respuestas inmunitarias innatas caracterizadas por una firma de interferón y la presencia de células dendríticas activadas. Se indujeron respuestas amplias y cuantitativamente sólidas de células T CD8+ mediante la vacunación en el 100% (20/20) de los sujetos vacunados. De momento, parece que nos encontramos ante un enfoque prometedor para la prevención y tratamiento de la leishmaniasis.

11. RED NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y SITUACIÓN EN ESPAÑA

Se estima que la incidencia en Europa es del 2% respecto a la carga global, con una distribución bastante localizada, encontrándose el 75% de la enfermedad en Albania, España, Georgia e Italia.

En España la leishmaniasis es una zoonosis endémica, la forma predominante es la visceral, causada por la especie *Leishmania Infantum*, transmitida por *Phlebotomus* de las especies *Perniciosus* y *Ariasi*, teniendo como principal reservorio el perro y con distribución focal en la Península, a excepción de la cornisa Cantábrica, e Islas Baleares. La densidad poblacional y nuestro modelo urbanístico con las consecuentes alteraciones ambientales, han hecho que el ciclo de transmisión tenga lugar fundamentalmente en la urbe y su periferia.

La leishmaniasis fue Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) a nivel nacional desde 1982, con un registro de 1574 casos en 13 años. En 1995 se incluyó como enfermedad endémica de ámbito regional, dándose una descentralización del sistema de vigilancia sanitaria, otorgando esta com-

petencia y la decisión de mantener la obligatoriedad de declaración a cada comunidad autónoma. Entre los años 1997 y 2011, si consultamos los registros tanto de altas hospitalarias como de altas en atención especializada ambulatoria, en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del Sistema Nacional de Salud español, de pacientes con diagnóstico principal de esta enfermedad, tenemos más de 4900 casos. La mayor incidencia se da en el litoral mediterráneo y en la Meseta Central. El incremento de leishmaniasis, un brote ocurrido en Fuenlabrada, la falta de información al respecto, etc. han sido motivo de nueva inclusión de la enfermedad en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica como EDO para todo el país, así se dictaminó la Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, por la que se modifica los anexos I, II y III del Real Decreto 2210/1995, de 28 diciembre, por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, relativos a la lista de enfermedades de declaración obligatoria, modalidades de declaración y enfermedades endémicas de ámbito general.

A mediados de 2009, en la zona noroeste de la Comunidad de Madrid se produjo un brote de leishmaniasis, con un máximo de casos en 2011 y un descenso posterior, que continúa activo y hasta 2016 ha afectado a 690 personas. A raíz de este suceso, se estudiaron posibles reservorios a parte del perro, comprobándose que los conejos y liebres juegan un papel secundario como reservorios activos. El porcentaje de perros seropositivos oscila entre el 3,7% y el 34,6%, llegando al 67% en zonas endémicas como Mallorca, lo que pone de manifiesto la importancia en la prevención de la enfermedad en estos animales.

Actualmente en España existe un gran incremento en la incidencia de coinfección con patologías inmunosupresoras, por ejemplo, pacientes con trasplante de órganos, personas con enfermedades autoinmunes en tratamiento continuado con metotrexato o antagonistas del factor de necrosis tumoral-alfa como infliximab o etanercept, y por supuesto VIH.

Según el informe anual del 2016 que muestra los resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles⁴⁸, durante ese año hubo un registro de 193 casos, 4 de ellos importados. Los casos se notificaron todo el año, con máximos en enero-febrero y mayo-junio, y mínimos en noviembre-diciembre. La Comunidad Autónoma con mayor número de casos notificados fue la de Madrid con 66 casos, seguida de Baleares con 36 y Cataluña con 35. La tasa más alta correspondió a Baleares siendo 3,15 por 100000 habitantes. Los niños menores de 5 años presentaron las tasas más elevadas, especialmente los menores de 1 año con tasa de incidencia de 2,85 casos por 100000 habitantes.^{47,48,49,50}

BIBLIOGRAFÍA

1. Torres-Guerrero E, Romano Quintanilla-Cedillo M, Ruiz-Esmenjaud J, R Arenas. Leishmaniasis: a review. NCBI [Internet] 2017 [citado: 03 Ago 2019]; 6:750 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5464238/>

2. Romero Álvarez E. La anfotericina B en el tratamiento de la Leishmaniosis [Trabajo fin de grado] Madrid: Universidad Complutense de Madrid. 2015
3. OMS: Organización Mundial de la Salud. Leishmaniasis [Internet] Suiza [última revisión 14 Mar 2019; citado 01 Ago 2019] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>
4. Stopleishmania.org [Internet] Madrid [citado: 01 Ago 2019] Disponible en: <http://www.stopleishmania.org/es/leishmaniosis-humanos.php>
5. WRBU: The Walter Reed Biosystematics Unit. Sand fly identification resources [Internet] USA [citado en 02 Ago 2019] Disponible en: http://www.wrbu.org/Ve-cID_SF.html
6. Wikipedia, La enciclopedia libre. Leishmania [Internet] 2019 [citado: 01 de agosto del 2019]. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Leishmania&oldid=114966518>
7. García-Trevijano Cabetas M. Inmunoparasitología de Leishmania [Trabajo fin de grado] Madrid: Universidad Complutense de Madrid. 2017.
8. D'Suze C. Leishmaniasis: generalidades históricas. *Bitácora Med* [Internet] 2012 [citado: 03 Ago 2019] Disponible en: <https://bitacoramedica.com/leishmaniasis-generalidades-historicas/>
9. Ul Bar A. Chronology of cutaneous leishmaniasis: An overview of the history of the disease. *J Pakistan Association of Dermatol.* [Internet] 2006 [citado: 03 Ago 2019]; 16: 24-27 Disponible en: https://web.archive.org/web/20131015140653/http://www.jp.ad.org.pk/jan%20mar%202006/6cl__an_overview_of_history__ra_.pdf
10. TDNDi: Drugs for Neglected Diseases initiative. About Leishmaniasis [Internet] Suiza [actualizado 2019; citado: 01 Ago 2019] Disponible en: <https://www.dndi.org/diseases-projects/leishmaniasis/>
11. WHO: World Health Organization. Interregional meeting on leishmaniasis among neighbouring endemic countries in the Eastern Mediterranean, African and European regions [Internet] Jordan [23-25 Sep 2018; citado 20 Ago 2019].
12. Mayor Moro M. Avances en la terapia oral de leishmaniasis. [Trabajo Fin de Grado] Madrid: Universidad Complutense de Madrid. 2016.
13. Gradoni L, López-Vélez R, Mokni M. Manual on case management and surveillance of the leishmaniasis in the who european region [Internet] Regional Office for Europe. WHO. Dinamarca. 2017 [citado 20 Ago 2019].
14. Jaimes A, Rodríguez G. Leishmaniasis cutánea y embarazo. *Biomed* [Internet] 2018 [citado: 10 Ago 2019]; 38(2): 8-12. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-4157201800060008&lng=pt&nrm=iso&tlng=es
15. Tertulino CF, Lopes Correia I, Clitson Sousa OF, Queiroz Thiago I. Visceral leishmaniasis in pregnant women from Rio Grande do Norte, Brazil: A case report and literature review. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2019 [citado: 08 Ago 2019]; 52: e20180233. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822019000100704&lng=en. Epub Feb 21, 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0233-2018>
16. OMS: Organización Mundial de la Salud. Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos: Medicamentos utilizados en las enfermedades parasitarias - Segunda edición. <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2924s/2.4.3.html>
17. Ibarra Meneses AV. Desarrollo y validación de nuevas pruebas de campo de inmunidad celular y molecular para la detección de la infección por *Leishmania infantum* [Tesis Doctoral] Madrid: Universidad Complutense de Madrid. 2018.
18. Ampuero Vela JS. Leishmaniasis. [Internet] Ministerio de Salud de Perú. Lima; 2000 [citado: 08 Ago 2019].
19. Ministerio de Salud de Colombia– Dirección General de Promoción y Prevención. Anexo 1. Leishmaniasis técnicas y procedimientos en leishmaniasis [Internet] [citado: 01 Ago 2019] Disponible en: <https://www.policia.gov.co/sites/default/files/54-LEISHMANIAANEXO1.pdf>
20. Aparicio P, Bayona JF, Fuentes I, Rodríguez E, Gárate T, Puente S, et al. Atención sanitaria al paciente inmigrante y con enfermedades importadas. *SEIMC* [Internet] [citado: 08 Ago 2019] Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/parasitologia/Enftrop.pdf>
21. Salazar-Mejía PG, Tejada-Aguirre CR, López-Moreno HS. Reacción de antígenos de *Leishmania* (Leishmania) mexicana con sueros de pacientes con leishmaniosis cutánea de Sinaloa, México. *Salud Publ Mex* [Internet] 2010 [citado: 11 Ago 2019]; 52 (2), 165-169 Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/salpubmex/sal-2010/sal102i.pdf>
22. Compañy L, Trela DE, Calvano ML, Rizzotti C, Schmid A, Méndez GA, et al. Leishmaniasis visceral: experiencia de tratamiento en cinco años. *Rev Arg Med* [Internet] 2016 [citado: 01 Ago 2019]; 4 (11): 144-147 Disponible en: <http://revistasam.com.ar/index.php/RAM/article/view/94>
23. Fernández-Roldán C, Rodríguez-Grangér J, Martínez RJ, López-Ruz MA, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Comportamiento de la prueba KAtex en el cribado y diagnóstico de la leishmaniasis visceral en un hospital de referencia. *Rev Esp Quimioter* [Internet] 2017 [citado: 12 Ago 2019]; 30(6): 464-467 Disponible en: <https://seq.es/resumen-del-articulo/rev-esp-quimioter-2017-november-21/>
24. Madrid.org [Internet] Leishmaniasis en la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Dirección General de Salud Pública. 2014 [citado: 06 Ago 2019] Disponi-

- ble en: <http://www.comunidad.madrid/servicios/salud/leishmaniasis>
25. López E. Cómo prevenir la leishmaniosis canina. Uncomo [Internet] 2017 [citado: 12 Ago 2019] Disponible en: <https://animales.uncomo.com/articulo/como-prevenir-la-leishmaniosis-canina-25883.html>
 26. Ferrer LL, Roura X. La prevención de la leishmaniosis canina. Portal Veterinaria. [Internet] 2011 [citado: 12 Ago 2019] Disponible en: <https://www.portalveterinaria.com/articoli/articulos/21671/la-prevencion-de-la-leishmaniosis-canina.html>
 27. De Guglielmo S, Rodríguez N, Oviedo H. Tratamientos para la Leishmaniasis. Rev Fac Med Univ Central Venezuela [Internet] 2018 [citado: 1 Ago 2019] 41 (1). Disponible en: http://190.169.30.98/ojs/index.php/rev_fmef/article/view/16092
 28. Richard D. Pearson. Leishmaniasis. MSD [Internet] 2017 [actualizado Feb 2017; citado: 01 Ago 2019] Disponible en: <https://www.merckmanuals.com/es-us/professional/enfermedades-infecciosas/protozoos-extraintestinales/leishmaniasis>
 29. Chang P, Attili CD, Calderón PG, López R. Leishmaniasis labial. DCMQ [Internet] 2019 [citado: 02 Ago 2019]; 17(1): 30-35. Disponible: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2019/dcm191g.pdf>
 30. Grill F, Zurmendi M. Leishmaniasis visceral en Uruguay. Arch. Pediatr. Urug. [Internet] 2017 [citado: 13Ago 2019]; 88(1): 32-38. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492017000100007&lng=en
 31. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Ambisome [Internet] España [fecha última revisión junio 2017; citado: 08 Ago 2019] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61117/61117_ft.pdf
 32. Navarrete-Dechent C, Cevallos C, Jercic MI, Saldias-Fuentes C, González S, Labarca J. Leishmaniasis cutánea causada por *Leishmania braziliensis* y uso de anfotericina B liposomal. Comunicación de un caso clínico importado. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2018 [citado: 07 Ago 2019]; 35(5): 612-616. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000500612&lng=es <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000500612>
 33. Soto J. Situación actual y perspectivas en el tratamiento de las leishmaniasis tegumentarias en América. Biomed [Internet] 2019 [citado: 05 Ago 2019]; 39 (2):237-40 Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/5111/4283>
 34. López-Carvajal L, Mazo Hoyos LC, Cardona-Arias JA. Sistematización de estudios clínicos sobre la eficacia de tratamientos para la leishmaniasis cutánea 1980-2015. Arch Med [Internet] 2016 [citado: 05 Ago 2019]; 12(3): 8 Disponible en: <http://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/sistematizacioacuten-de-estudios-cliacutenicos-sobre-la-eficacia-de-tratamientos-para-la-leishmaniasis-cutaacutenea-19802015.php?aid=10939>
 35. López-Carvajal L, Palacio- Barco MA, Cardona-Arias JA. Eficacia de Los Azoles en el Tratamiento de la Leishmaniasis Cutánea. Arch Med [Internet] 2016 [citado: 10 Ag 2019] 12 (2):4. Disponible en: <http://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/eficacia-de-los-azoles-en-el-tratamientode-la-leishmaniasis-cutnea.php?aid=9043>
 36. Insuasty-Obando B. Las chalconas y su uso como precursores en la síntesis de compuestos heterocíclicos nitrogenados. Rev. Acad. Colomb. Cienc. Ex. Fis. Nat [Internet] 2016 [citado 11 Ago 2019] 40(155): 234-243. Disponible en: <https://www.raccefyn.co/index.php/raccefyn/article/view/309>
 37. Pérez Pérez F. Actualidad y perspectivas en el tratamiento tópico y local de la Leishmaniasis Cutánea. [Trabajo fin de grado] Madrid. Universidad Complutense de Madrid; 2016.
 38. Torres-Guerrero E, Arenas R. Leishmaniasis. Alternativas terapéuticas actuales. Dermatol. Rev Mex [Internet] 2018 [citado: 1 Ago 2019] 62(5): 400-409. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2018/rmd185e.pdf>
 39. Rodrigues IA, Azevedo MB, Chaves F, Alviano C, Alviano D, Vermelho A. Arrabidaea chica Hexanic Extract Induces Mitochondrion Damage and Peptidase Inhibition on *Leishmania* spp. BioMed Res Int [Internet] 2014 [citado: 03 Ago 2019] 2014(5):985171 Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/985171/>
 40. Rodríguez-Chaves D, Bagnarello-Madrugal V, Alpizar-Cordero J, Calvo-Vargas A, Cordero-Villalobos M, Chinchilla-Carmona M et al. Actividad in vitro anti-*Leishmania* (Trypanosomatidae) del epóxido trans-Z- α -bisaboleno y del Safrol, en frutos de *Piper auritum* (Piperaceae). Rev. Biol. Trop [Internet] 2018 [citado: 20 Ago 2019] 66(2): 826-835. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/rbt/v66n2/0034-7744-rbt-66-02-826.pdf>
 41. Hamidzadeh N, Ranjbar S, Asgari Q, Hatam G. The evaluation of quercetin and luteolin efficacy on cutaneous leishmaniasis in mice infected with *Leishmania major*. J Pharm Negative Results [Internet] 2017 [citado: 25 Ago 2019]; 8(1): 43-48. Disponible en: <http://www.pnrjournal.com/text.asp?2017/8/1/43/204905>
 42. Mohajeri M, Saghaei L, Ghanadian M, Saberi S, Pestechian N, Ostadhusseini E. Synthesis and In vitro Leishmanicidal Activities of Six Quercetin Derivatives. Adv Biomed Res [Internet] 2018 [citado: 13 Ago 2019]; 7: 64. Disponible en: <http://www.advbiores.net/text.asp?2018/7/1/64/230877>

43. Moafi M, Rezvan H, Taleban R. Leishmania Vaccines Entered in Clinical Trials: A Review of Literature. *Int J Prev Med* [Internet] 2019 [citado: 3 Ago 2019]; 10:95. Disponible en: www.ijpm.mui.ac.ir/index.php/ijpm/article/download/2095/717717914
44. WHO: World Health Organization. Status of Vaccine Research and Development of Vaccines for Leishmaniasis. WHO PD-VAC [Internet] 2014 [citado: 12 Ago 2019] Disponible en: https://www.who.int/immunization/research/meetings_workshops/Leishmaniasis_vaccineRD_Sept2014.pdf
45. Cecilio P, Pérez-Cabezas B, Fernández L, Moreno J, Carrillo E, Requena JR. Pre-clinical antigenicity studies of an innovative multivalent vaccine for human visceral leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet] 2017 [citado: 4 Ago 2019] Disponible en: <https://journals.plos.org/plosntds/article?rev=2&id=10.1371/journal.pntd.0005951>
46. Osman M, Mistry A, Keding A, Gabe R, Cook E, Forrester S, et al. A third-generation vaccine for human visceral leishmaniasis and post kala azar dermal leishmaniasis: First-in-human trial of ChAd63-KH. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet] 2017 [citado: 16 Ago 219]; 11(5): e0005527. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0005527>
47. Luis 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?. *Parasit Vectors* [Internet] 2019 [citado: 4 Ago 2019]; 12:359. Disponible en: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-019-3628-z>
48. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad Comunidad de Madrid. Brote de leishmaniasis en Fuenlabrada y otros municipios de la Comunidad de Madrid: el papel de las liebres y los conejos como reservorios. Vol 1, 1ª ed. Madrid: Central de Gráficas Asociadas, SL; 2017.
49. Grupo de trabajo de la elaboración de los protocolos. Protocolos de la red nacional de vigilancia epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología [Internet] 2014 [citado: 08 Ago 2019]; 22(1). Disponible en: revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/852/997
50. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Año 2016. Instituto Nacional de Salud Carlos III. <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=25/01/2019-d8ee271b6f>

+ Publicación Tesina

(Incluido en el precio)

2.495 €
PDF1500
HORAS60
ECTS**Máster en Nutrición, Calidad y Seguridad Alimentaria**

Edición: 13ª. TÍTULO PROPIO.

Evaluación. 495 Preguntas tipo test, 13 Supuestos y Tesina de investigación

**+ Publicación Tesina**

(Incluido en el precio)

2.495 €
ON-LINE1000
HORAS40
ECTS**Máster en Urgencias Pediátricas**

Edición: 5ª. TÍTULO PROPIO.

Evaluación. 360 Preguntas tipo test, 40 Supuestos y Tesina de investigación



Solicita información y consulta todas nuestras categorías profesionales

formacionalcala.es