

The logo of the Sociedad Argentina de Dermatología is a circular emblem. It features a central shield with a caduceus (a staff with two snakes) superimposed over a landscape with a sun and a body of water. The shield is flanked by two scales of justice. The entire emblem is enclosed within a circular border containing the text "SOCIEDAD ARGENTINA DE DERMATOLOGIA".

**CONSENSO SOBRE  
LEISHMANIASIS**

**2008**

# CONSENSO SOBRE LEISHMANIASIS

**2008**

La leishmaniasis es un importante problema de salud pública, debido a su impacto, magnitud, y brotes epidémicos, así como lo son otras enfermedades transmisibles. El incremento de la incidencia, como también el hecho que la O.M.S. declaró recientemente y reiteró la calificación de la misma como "enfermedad olvidada", ligada estrechamente a la pobreza de quien la padece, hace necesario ordenar y elaborar pautas de diagnóstico y tratamiento al alcance del especialista.

Es por ello que la Sociedad Argentina de Dermatología, conciente de la realidad nacional, a través de este grupo de consenso, cree oportuno establecer pautas e incentivar la apertura a futuras investigaciones con terapéuticas alternativas más seguras de fácil administración y en especial para la población infantil . Además es importante determinar el impacto de la misma para poder controlarla y detectar epidemias oportunamente.

Prof. Dra. Ana Lorenz

**SOCIEDAD ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA**  
**Comisión Directiva**  
**2007-2008**

PRESIDENTE	Mario A. Marini
SECRETARIO GENERAL	Raúl Valdez
SECRETARIO CIENTÍFICO	Osvaldo Stringa
TESORERA	Rita García Díaz
SECRETARIO DE ACTAS	Javier Ubogui
ORGANO DE FISCALIZACIÓN: Miembros Titulares:	Alberto Woscoff León Jaimovich Daniel Ballesteros
	Miembro Suplente: Amira Lehrer
DIRECTORA DE EDUCACIÓN MÉDICA:	Graciela Pizzariello
DIRECTORA DE ASUNTOS GREMIALES Y LEGALES:	Mónica Prida
DIRECTORA DE RELACIONES CON LA COMUNIDAD E INTERNACIONALES	María del Carmen Boente
DIRECTOR DE PUBLICACIONES Y MEDIOS DE COMUNICACIÓN	Roberto Escalada
DIRECTORA REGIONAL ÁREA 1:	Mónica Recarte
DIRECTORA REGIONAL ÁREA 2:	Lucía Iturre de Aguirre
DIRECTORA REGIONAL ÁREA 3:	Graciela del Carmen Vidal
DIRECTORA REGIONAL ÁREA 4:	Pablo Pagano
DIRECTORA REGIONAL ÁREA 5:	Nélida Raimondo
DIRECTORA REGIONAL ÁREA 6:	Ada Jalaris de Daroda
<u>SECCIONES:</u>	

SOC. ARG. DE LEPROLOGÍA: Pte. Elisa Petri de Odriozola, BAHÍA BLANCA: Pte. Susana Barrera, BONAERENSE: Pte. Susana E. Aguilar; COMAHUE: Pte. Silvina D. Maldonado, CÓRDOBA: Pte. María E. González, CORRIENTES: Pte. Miguel Scappini, CHACO: Pte. Lilian Grassl, CHUBUT: Pte. Juana Vera, JUJUY: Pte. Beatriz Ferreyra, LA PLATA: Pte. María F. Schifini, LITORAL: Pte. Alicia García, MAR DEL PLATA: Pte. Roberto Dobrinin, MENDOZA: Pte. Rosa M. Ciancio, MISIONES: Pte. Adriana M. Prado, ROSARIO: Pte. Susana M. Margasin, SALTA: Pte. Elsa Aguaisol de Cáceres, SAN JUAN: Pte. Armando G. Campos, SANTIAGO DEL ESTERO: Pte. Leonor S. Mercado de Scaglione, TUCUMAN: Pte. Beatriz Gómez.

**DELEGACIONES:**

CATAMARCA: Dgda. Ana L. Brunner, SAN LUIS: Dgdo. Sergio Lombardi, SANTA CRUZ: Dgda. Roxana E. Luna, TIERRA DEL FUEGO: Dgda. María M. Pages de Calot.

**CONSENSO SOBRE LEISHMANIASIS**

**DIRECTORA**

Prof. Dra. Ana María Lorenz

**COORDINADORAS**

Dra. Silvia Molina

Dra. Adriana Liatto de Nogaló

Dra. María Inés Garlatti

**PARTICIPANTES**

Dra. Ema Guzman de Meuli

Dra. Ana María Andina

Dr. Pedro Calle

Dr. Juan Anzorena

Dra. Nora Cartagena

Dra. Rossana de los Ríos

Dr. Alberto Espindola

Dr. Vicente Fagre

Dra. Beatriz Gómez

Dra. Silvana López de García

Dra. Susana Romano

Dra. María Emilia Saadi

## **INTRODUCCIÓN**

Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades parasitarias zoonóticas, producidas por diferentes especies de protozoarios hemoflagelados del género *Leishmania*. La enfermedad es transmitida por insectos dípteros hematófagos, que corresponden a diferentes especies de flebótomos o lutzomyias, y el reservorio son animales vertebrados. Estas enfermedades se caracterizan por comprometer la piel, mucosas y vísceras, según la especie de leishmania y la respuesta inmune del huésped. Son enfermedades crónicas de patogenicidad baja y morbilidad relativa.

Presenta una distribución mundial, observándose en el continente Americano desde el sur de los E.E.U.U. hasta el norte de la República Argentina.

Existen distintas formas clínicas: L. CUTÁNEA, L. CUTÁNEO MUCOSA y L. VISCERAL. La leishmaniasis mucocutánea es endémica en Argentina.

Esta zoonosis tiene como reservorio a los mamíferos (no confirmada la especie para la República Argentina) y un vector, el mosquito hembra del género *Lutzomia*; la que se vería favorecida por los fenómenos climáticos en determinadas zonas, la deforestación, las zonas de vegetación arbórea densa y explotación del petróleo.

Los recursos terapéuticos con los que se cuentan ofrecen una serie de limitaciones, por lo que se continúa investigando nuevos compuestos antileishmaniasicos, dado que ninguna de las drogas conocidas hasta el presente muestran una potencia y un resultado satisfactorio, lo que origina un importante gasto en sistema de salud.

Es de fundamental importancia la vigilancia epidemiológica para realizar el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de la primoinfección, evitando el compromiso mucoso y formas graves de la enfermedad.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La leishmaniasis es una enfermedad de alta prevalencia en muchas regiones tropicales y subtropicales del mundo, tales como en el sureste de Asia, Oriente Medio; norte y este de África, América Central y Sudamérica. Descripta en 24 países de América , extendiéndose desde el sur de los EE UU (Texas) hasta el norte de Argentina. Afecta a 14 millones de personas en el mundo, con 1,5 a 2 millones de nuevos casos por año. El número de pacientes con leishmaniasis está aumentando, debido principalmente a los cambios del medio ambiente generados por el hombre, lo que incrementa la exposición humana al vector; es así que se calcula que existen 350 millones de personas expuestas al riesgo de infección.

En América Latina, los subgéneros de *Leishmania* y *Viannia* ( V ) contienen numerosas especies de las que sólo algunas infectan al hombre.

### **Subgénero *Leishmania***

( L ) chagasi  
( L ) enrietti  
( L ) mexicana  
( L ) pifanoi  
( L ) hertigi  
( L ) amazonensis  
( L ) deanei  
( L ) aristidesi  
( L ) garhami  
( L ) venezuelensis  
( L ) forattinii

### **Subgénero *Viannia***

L. ( V ) brasiliensis  
L ( V ) peruviana  
L ( V ) guayanensis  
L ( V ) lainsoni  
L ( V ) shawi  
L ( V ) naiffi  
L ( V ) colombiensis  
L ( V ) equatorensis

En América Central y Sur es causada por L. Mexicana, L. Amazonensis, L. Venezuelensis y los complejos L. ( V ) Braziliensis y L. ( V ) Guyanensis.

La leishmaniasis ha sido endémica en las provincias del norte argentino desde principio de siglo (Jujuy, Salta, Tucumán , Catamarca, parte se Santiago del Estero, Chaco, Corrientes, Misiones y Formosa)

*L. braziliensis* es el agente causal de leishmaniasis cutánea y mucocutánea, donde algunos casos con compromiso inmunológico, presentan manifestaciones viscerales.

## **PATOGENIA**

Los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en el desarrollo de la Leishmaniasis comprenden 3 etapas que se encuentran íntimamente relacionadas:

En la 1º etapa, ocurren los acontecimientos iniciales, desde el momento de la picadura hasta el comienzo de la infección propiamente dicha.

En la 2º etapa, se produce la progresión de la infección y la aparición de fenómenos vinculados a la respuesta inmunitaria innata y adaptativa.

Finalmente, en la 3º etapa, ocurre la diseminación de la enfermedad

La transmisión del parásito, está relacionada con diferentes factores:

- a) los dependientes del VECTOR como por ejemplo, el número de picaduras y la composición de su saliva.
- b) los relacionados con el PARÁSITO, tales como mecanismos de invasión y de neutralización, que interfieren en los mecanismos de defensa del huésped.

Respecto a las picaduras, el número varía de una especie a otra, ya que algunas se alimentan una sola vez para cada oviposición, mientras que otras se alimentan varias veces en días diferentes. Por otra parte, se describe que probablemente por alteraciones producidas por los parásitos, que llenan la faringe y trompa del insecto (inclusive la válvula cardial), se dificulta la normal alimentación de las hembras, obligándolas a éstas a incrementar el número de picaduras.

En cuanto a la saliva del mosquito, la misma provoca no sólo reacciones de hipersensibilidad retardada localmente, en algunas personas, sino que contiene además elementos proteicos que afectan la primera línea de defensas del huésped (por ej. antiagregantes plaquetarios, vasodilatadores, inmunosupresores, como así también difusoras y potenciadoras de la infectividad del parásito tales como apirasa, maxidilánhialuronidasa, desintegrinas, etc).

Una vez que el vector infecta a los parásitos en la dermis, una parte de los promastigotes son destruidos en el espacio extracelular por neutrófilos y eosinófilos, mientras que otros, son fagocitados por los macrófagos dentro de los cuáles se multiplicarán.

Los promastigotes son presentados por las células de Langerhans y otras células presentadoras dendríticas, a los macrófagos. La fagocitosis de los parásitos en el macrófago está mediada por receptores de superficie de dicha célula, siendo de todos ellos la fracción 3 del complemento la que pareciera tener el papel más importante. Se forman ligandos de Leishmania gracias a la acción de gluconjugados de superficie tales como Zn-proteinasa (gp63) y lipofosfolucanos.

Se describe, además, un mecanismo potenciador de la infectividad cual es la inhibición de la producción de óxido nítrico (NO) por el macrófago activado, lo que permite la supervivencia de las leishmanias.

En la actualidad se ha evidenciado la capacidad que poseen los amastigotes de inducir una producción intensa de interleukina 10 (IL 10) por parte de los macrófagos, lo cual impediría la llegada de interferón gamma (INF-gamma) para su activación y disminuiría la producción de interleukina 12 ( IL-12) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) impidiendo de esta forma la lisis del parásito.

La agresividad de las lesiones cutáneas, probablemente estén también relacionadas con la actividad de las enzimas del metabolismo energético (hexaquinasa, glucosa – G – fosfato deshidrogenasa, lactato deshidrogenasa ) en las distintas especies de Leishmania. Aparentemente, la L. Trópica tiene una actividad enzimática mucho menor que la L. Major, por lo tanto, las lesiones producidas por esta última son de mayor intensidad.

La infección puede permanecer latente y asintomática o involucrar con la cicatrización de las lesiones.

Para que se desarrolle la enfermedad, es necesario una respuesta inmunitaria inadecuada ante una serie de determinantes patógenos del parásito (epitopos). Los mismos son moléculas inmunológicamente activas capaces de reorientar la respuesta inmunitaria del huésped hacia un final improductivo o hacia la producción de cambios inmunopatológicos que se traducen en síntomas clínicos.

En esta 2<sup>o</sup> etapa el huésped manifiesta su capacidad defensiva por medio de una respuesta inflamatoria local y sistémica (respuesta de fase aguda) y por la interacción de moléculas y células de la respuesta inmunitaria. A su vez el parásito pondrá en juego su máxima capacidad de infectividad, virulencia y patogenicidad para intentar contrarrestar tales mecanismos defensivos.

La Inmunidad Celular desempeña un papel fundamental en la defensa contra las



leishmaniasis, y se relaciona específicamente con la función de los linfocitos T CD4 + colaboradores.

La inmunidad humoral tiene un papel poco importante.

En la infección humana, se detectan perfiles de citoquinas mixtos Th1 y Th2 y el predominio de Th1 y/o linfocitos T CD 8 + está vinculado con la resolución de la enfermedad. Esto sugiere, que en el ser humano, lo que determina la progresión o no de la enfermedad es el balance entre las citoquinas que estimulan o suprimen la actividad de los macrófagos.

En cuanto a la diseminación de la enfermedad, se realiza a través de las células de Langerhans y otras células dendríticas cutáneas que emigran a dermis ( 24 – 96 hs en modelos experimentales ), que fagocitan a los promastigotes y se trasladan por los linfáticos aferentes hacia los ganglios linfáticos.

Las células dendríticas no sólo tienen función fagocitaria, sino también son presentadoras de antígeno y en consecuencia de activación linfocitaria. En la infección tardía, los macrófagos localizados en los ganglios también expresan antígenos y contienen amastigotes. En la Leishmaniasis cutánea se produce una diseminación hematogena, vehiculizada por los macrófagos y monocitos sanguíneos.

Los traumatismos pueden preceder la aparición de lesiones específicas de leishmaniasis. Esto sugiere la existencia de un mecanismo inflamatorio inespecífico que da lugar al desarrollo de lesiones secundarias.

A nivel experimental, se ha comprobado que los estímulos negativos provocarían en los queratinocitos la producción de IL-1 y TNF  $\alpha$ , los cuales inducirían la expresión de moléculas de adhesión intercelulares, extravasación de leucocitos y su acumulación en el lugar de la inflamación.

Es muy probable que en la infección humana, algún traumatismo promueva la concurrencia de monocitos infectados y macrófagos, reactivándose la infección. A su vez, los parásitos quiescentes presentes en la piel de los sujetos infectados, serían captados por los macrófagos en respuesta a los mediadores de la inflamación, y transportados a los ganglios linfáticos donde se desencadenaría la respuesta inmunitaria y la patogenia de esta enfermedad.

### Formas Clínicas y Clasificación según especie

	<b>ESPECIE</b>	<b>DISTRIBUCIÓN PRINCIPAL</b>
<b>CUTÁNEA</b>		
<i>Del Viejo Mundo</i>	L.major, L.tropica, L.aethiopica, L. infantum	Oriente, África Etiopia, Kenia, Costa Mediterránea
<i>Del Nuevo Mundo</i>	Complejo L.mexicana L.braziliensis, L.amazonensis	México, Centroamérica Brasil, Bolivia
<b>MUCOCUTÁNEA</b>		
<i>L. Viejo Mundo</i>	L.aethiopica	Etiopia
<i>L. Nuevo Mundo</i>	Complejo L.braziliensis	Sudamérica
<b>VISCERAL</b>	L.donovani, L.infantum	India, Kenia, Costa Mediterránea

## **LEISHMANIASIS CUTANEA O BOTÓN DE ORIENTE**

Sinonimia: úlcera oriental, botón de Siria, de Biskra, de Persia, de Dehli, forúnculo de Bagdad.

Es producida por la Leishmania trópica y transmitida por el Phlebotomo papatassi, sargenti, perfileusi o caucásica. En estos vectores existe una forma de leptomonas. La aparición de las lesiones cutáneas se encuentra asociada con la picadura en sujetos que viven en áreas endémicas.

En promedio, se puede hablar de un período de incubación entre 2 y 3 semanas ( de 2 semanas a 2 meses o más ). Luego, aparece una pequeña lesión inicial frecuentemente visible, pero no siempre, que tiene asiento en las partes descubiertas, principalmente en caras y piernas.

El aspecto clínico de la lesión inicial es un leve enrojecimiento circunscripto, frecuentemente pruriginoso, seguido, a los pocos días, por una leve infiltración papulosa de unos 3 mm. de diámetro y con diminutas vesículas, puede dar lugar a excoriación por rascado, que se transforma en exulceración y es posible punto de partida del proceso ulcerativo. Algunas veces la lesión hace regresión espontánea o por un trauma se activa una infección latente.

Se ha observado como signo precoz nódulos linfáticos regionales.

### **Formas clínicas:**

La forma **húmeda** predomina en medio rural, en tanto que la seca es más frecuente en las ciudades. Las mucosas están respetadas.

El Botón de Oriente es común en el Norte de África, Israel. España, Los Balcanes y Oceanía. En la Argentina los casos observados provienen de inmigrantes italianos.

La evolución no es siempre igual a la señalada y algunos enfermos presentan lesiones diseminadas por extensión linfática alrededor de la primitiva o muy alejada por extensión hemática. Al envejecer después de algunos meses, los elementos están deshabitadas sin leishmanias.

**Pronóstico:** Es benigno.

Existe monocitosis de 40 a 70 % y eosinofilia.

La reacción de Montenegro es positiva en casi el 80 % de la población adulta del Medio Oriente.

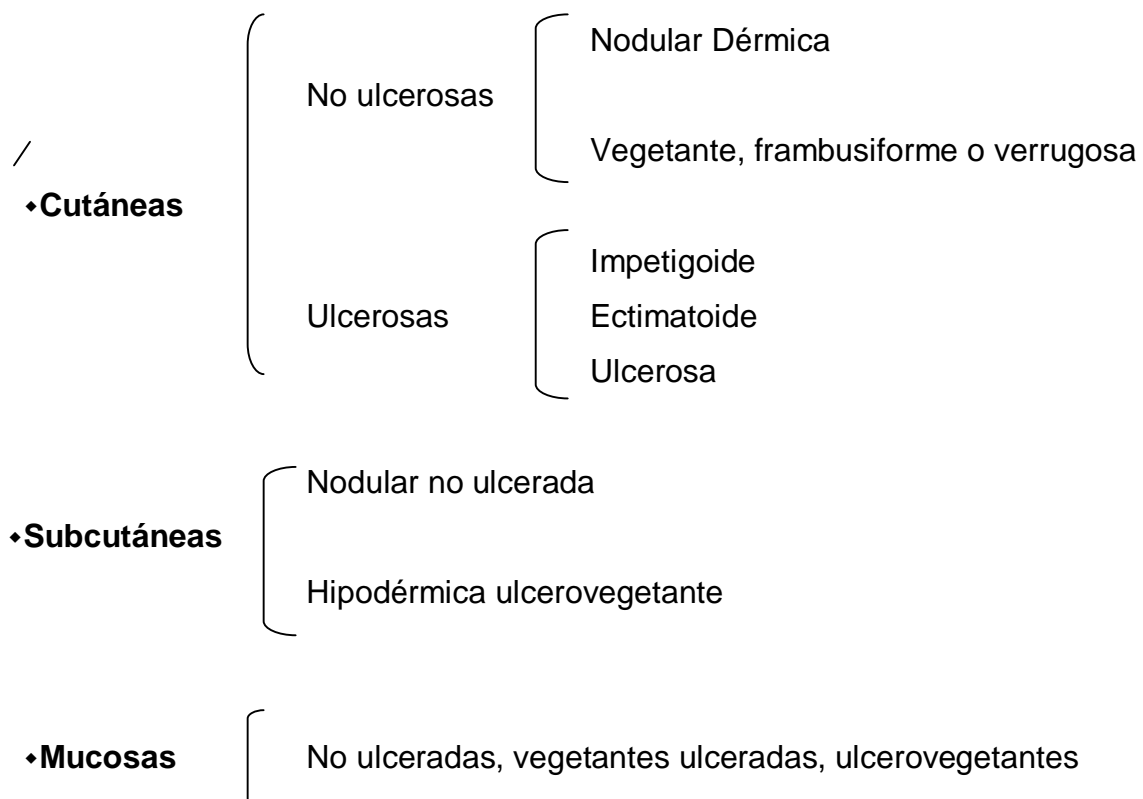
El **diagnóstico diferencial** se hará:

- Con el chancro blando o sifilítico.
- El lupus vulgar y los sarcoides
- De la Leishmaniasis sudamericana se diferencia porque jamás ataca las mucosas, confiere inmunidad y cura espontáneamente en un año (botón del año de los persas).

### **Leishmaniasis cutáneo mucosa o sudamericana**

Después de una incubación que varía entre 10 días, semanas o meses, la infección se inicia como una pápula eritematosa pequeña en el sitio de la picadura, que evoluciona gradualmente hasta convertirse en un nódulo ulcerado, por último curan con una cicatriz deprimida. En México y Centroamérica es característico el compromiso del pabellón auricular (úlceras de los chicleros)

*Rabello clasifica las formas clínicas en cuatro grupos:*



♦**Mixtas**

<p><b>Forma cutánea</b></p>	<p>Llamada uta, es seca y muy parecida al Botón de Oriente, por su apariencia y localización</p>
<p><b>Forma ulcerosa y papilomatosa</b></p>	<p>Invaden por excepción las mucosas por contigüidad. Se observa en niños de la ciudad y evoluciona espontáneamente a la curación.</p>
<p><b>Forma subcutánea</b></p>	<p>Esta localización hipodérmica puede disponerse en reguero como la esporotricosis y se ulcera provocando grandes pérdidas de sustancia especialmente en las piernas</p>
<p><b>Forma mucosa:</b></p>	<p>Cualquiera sea el curso de la lesión de Leishmaniasis Tegumentaria Americana, muestra una tendencia a formar metástasis en mucosa nasal. Siendo la propagación de la infección por vía hematógena. Clínicamente se presenta circunscripto de infiltración histiocitaria con raros parásitos y tendencia a la ulceración localizada localizado en la porción cartilaginosa del septo nasal. Estas úlceras progresan en extensión y profundidad determinando una periostitis y destrucción cartilaginosa y ósea de la nariz, región palatina y macizo facial originando la nariz guanacoide y la cruz espundia. Es difícil identificar los parásitos o aislarlo a partir de la mucosa del tracto respiratorio.</p>

## **LEISHMANIASIS VISCERAL**

Se conoce como fiebre dum dum. También denominada Kala-Azar (Fiebre Negra)

La leishmaniasis visceral es una antroponosis, transmitida por flebótomos, que predomina en ámbitos rurales, pudiendo presentarse también en áreas peridomiciliarias y en centros urbanos. Es una enfermedad crónica sistémica que se caracteriza por fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, pérdida de peso y pancitopenia.

**Forma asintomática:** la mayoría de los individuos que viven en zonas endémicas presentan evidencia de infección por *L. Chagasi*, sin haber cuadro clínico aparente. Esta forma se manifiesta por serología positiva o test intradérmico reactivo.

**Forma oligosintomática o subclínica:** en las áreas endémicas es una forma frecuente de presentación. Cursa con febrícula, adinamia, tos seca, diarrea y discreta visceromegalia.

### **Forma sintomática:**

***Aguda:*** también llamada disentérica, se caracteriza por fiebre de 39 a 40° C entrecortada por remisiones hasta 2 veces al día: doble crisis. Hay tos, diarrea importante, asemeja a un cuadro séptico. Presenta leves alteraciones hematológicas y discreta hepatoesplenomegalia. La evolución de la enfermedad rara vez supera los 2 meses. Es característica la hipergamaglobulinemia IgG e IgM. El aislamiento en material de médula ósea no es frecuente en la forma clásica sin bien el paritismo hepático y esplénico es importante.

***Forma clásica o Kala Azar:*** en esta forma el paciente aparece en un estado consecutivo con edemas por desnutrición proteico-calórica, abdomen prominente debido a hepatoesplenomegalia masiva, alteraciones de piel y faneras que incluyen coloración cutánea parda o como cera vieja, cabellos quebradizos y pestañas abigarradas.

A medida que la enfermedad avanza el paciente empeora su estado general.

De no mediar tratamiento la gravedad del cuadro clínico aumenta llevando al paciente a la muerte,

**Diagnósticos diferenciales:** los diagnósticos diferenciales en la forma clásica son: fiebre tifoidea, malaria, esquistosomiasis, histoplasmosis, chagas, toxoplasmosis, enfermedades oncohematológicas y mononucleosis.

### **Leishmaniasis cutánea diseminada**

Fue descrita en Venezuela por Convit en 1957. Es una forma tuberculonodular que simula una lepra lepromatosa. Se inicia con un nódulo que se ulcera o no y luego aparecen gran número de elementos que se diseminan por todo el cuerpo llegando a cubrirlo. Las mucosas están poco atacadas. La leishmania se encuentra en gran cantidad en las lesiones.

Existen interrogantes acerca de la patogenia de esta forma de leishmaniasis, atribuyéndosele una deficiencia de la respuesta inmunitaria del huésped más que a una capa particularmente virulenta. *Diagnostico Diferencial:* linfomas, de la xantomatosis múltiple, la blastomicosis sudamericana, la sífilis terciaria y la paracoccidioidomicosis.

## DIAGNÓSTICO DE LEISHMANIASIS

El diagnóstico de la Leishmaniasis cutánea mucosa americana se realiza teniendo en cuenta la clínica, epidemiología, estudios parasitológicos e inmunológicos que presente el enfermo.

**Los estudios parasitológicos** son métodos de diagnóstico directo que se basan en la presencia del parásito en forma de amastigote en la lesión y promastigote en los cultivos. Los mismos comprenden **el frotis, cultivo y la histopatología.**

**El frotis** consiste en el raspado con hoja de bisturí de los bordes de la lesión cutánea, dicho material se extiende en un porta-objetos, se tiñe con Giemsa al 2% o May Grunwalds 50%- Giemsa 10% y se lo observa al microscopio óptico, donde podemos encontrar al parásito en forma de amastigote. Es un método rápido y con una sensibilidad del 60 %.

**El cultivo** se lo realiza en un medio NNN (Novi Nral Nicolle – Medio bifásico) con material que se obtiene por aspirado de la lesión o de la biopsia cutánea, permitiendo identificar la cepa del parásito en el curso de dos semanas.

**El estudio histopatológico** se realiza a través de una escisión a nivel del borde de la úlcera que involucre piel enferma y piel sana. Luego del procesamiento del material obtenido se observa al M.O un granuloma inflamatorio constituido por histiocitos, linfocitos, células epiteliales gigantes, algunos polimorfonucleares y plasmocitos. Se observa además una hiperplasia pseudoepiteliomatosa en los bordes de la lesión. Los parásitos se encuentran dentro de los histiocitos muy visibles con el Giemsa y el PAS.

En las úlceras recientes las leishmanias son muy abundantes, al envejecer y adquirir el granuloma estructura tuberculoide, las mismas desaparecen. Por este motivo la sensibilidad del estudio histopatológico es baja.

**Los estudios Inmunológicos** son métodos de diagnóstico indirecto y se basan en la detección de la respuesta inmune celular o humoral por anticuerpos específicos desarrollados como consecuencia de la infección.

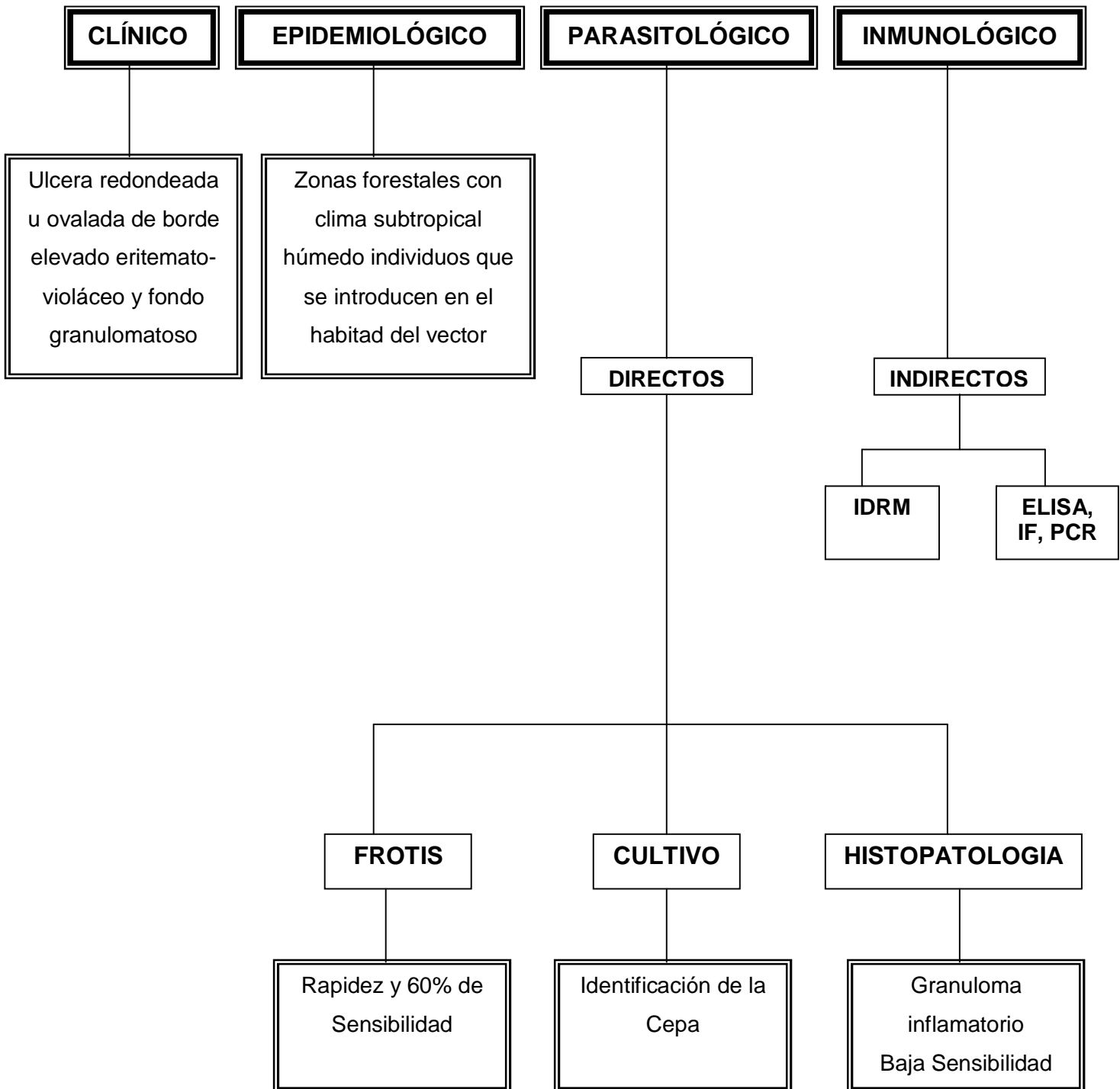


El principal método inmunológico es la **Intradermoreacción de Montenegro** (IDRM), que consiste en la aplicación intradérmica de 0,1 cm<sup>3</sup> de antígenos de Montenegro o leishmania americana obtenidos de promastigotes de leishmania muertos. Si resulta positiva (90-98%) ó reactiva se produce un máculo-pápula eritematosa de 5 mm o más de diámetro entre las 48 a 72 hs (reacción retardada).

La reactividad o positividad de la IDRM significa que el paciente presenta una infección presente o pasada; indica solamente que el paciente ha tenido contacto previo con el parásito. Es una prueba que mide inmunidad celular desarrollada en el individuo infectado y permanece aún después de haber cicatrizado la lesión con o sin tratamiento. Puede resultar no reactiva en pacientes con lesiones de evolución reciente (1 ó 2 meses) ó en pacientes con compromiso inmunológico.

Otros métodos inmunológicos son **el método de Elisa, la inmunofluorescencia indirecta y la PCR** (reacción en cadena de polimerasa), métodos utilizados para investigaciones en laboratorios de mayor complejidad, pudiendo dar reacciones cruzadas con otras patologías tales como tripanosomiasis, lepra y paludismo.

## ALGORITMO DIAGNOSTICO



## **TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS**

En la literatura médica existen diferentes modalidades terapéuticas para Leishmaniasis Tegumentaria Americana (L.T.A.), incluyendo métodos físicos, quirúrgicos, antiinfecciosos e inmunológicos. Esta gran variedad obedece a diferentes factores, el gran polimorfo mismo clínico, geográfico e inmunológico de la enfermedad y la falta aun de un tratamiento efectivo en todos los casos, que se administre fácilmente y sin mayores efectos adversos.

Es interesante conocer hechos históricos relacionados.

Fue Paracelso, alquimista y médico del siglo XVI, que comenzó a utilizar los metales pesados, entre ellos el antimonio. Gaspar y Vianna, en 1912, introdujeron el uso de los antimoniales en el tratamiento de Leishmaniasis Cutáneo Mucosa (L.C.M.) y Leishmaniasis Visceral (L.V.), reduciendo la mortalidad de 80-90% a un 10%.

Desde 1945 hasta la actualidad los antimoniales pentavalentes constituyen las drogas de primera elección en la terapéutica de la enfermedad.

El tratamiento de la Leishmaniasis depende de la forma clínica de la enfermedad.

En Argentina, actualmente, se halla normatizado con el esquema terapéutico sugerido por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Las drogas de primera línea son: antimoniales pentavalentes, antimoniato de meglumina o estibogluconato de sodio exclusivamente en dosis y formas de administración recomendadas.

Las drogas alternativas: anfotericina B y pentamidina.

La leishmaniasis mucocutánea es una de las más difíciles de curar.

Cuando la lesión está asociada a infecciones bacterianas o micóticas deben tratarse estas antes de iniciar el tratamiento de Leishmaniasis

### **Antimoniales Pentavalentes**

Dosis 20 mg /kg/día hasta 850 mg/día, recomendado en 2 aplicaciones diarias.

El antimonio de meglumina (Glucantime®) se comercializa en ampollas de 5 ml con 1,5 gr de sal o 425 mg de Sb5+ (1 ml=85 mg de Sb5+) \ la dosis usual es de 100 mg/kg/día (0,3 ml/kg/día).

- ♦ Administración: intramuscular profunda.
- ♦ Esquema: 3 semanas (hasta 3 o 4 días después de la cura clínica) en la forma cutánea y 4 semanas en la forma mucosa.

En caso de respuesta insatisfactoria, consultar con el referente del área.

- ♦ El tratamiento debe ser supervisado por los referentes del sistema de salud.
- ♦ Es recomendable al inicio del tratamiento solicitar hemograma, hepatograma, uremia, creatinemia, amilasemia y electrocardiograma (ECG)
- ♦ Monitoreo con ECG al menos una vez por semana
- ♦ Se recomienda comenzar con dosis bajas que se incrementan progresivamente (un cuarto de dosis el 1º día, la mitad de la dosis el 2º día, tres cuarto de la dosis el 3º día y la dosis completa el 4º día)
- ♦ Efectos adversos locales: dolor en el sitio de la inyección IM o flebitis química al usar la vía endovenosa.
- ♦ Efectos generales: astenia; febrícula; síntomas gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos); tos, artromialgias, rash cutáneo, pancreatitis; insuficiencia hepática; compromiso renal; convulsiones y pérdida de la conciencia. Anemias, leucopenia; trombocitopenia; aumento de la amilasa.
- ♦ Efectos del ECG: Inversión de la onda T; prolongación del QT (puede preceder a arritmias severas).
- ♦ Contraindicaciones: embarazo, cardiopatías, nefropatías, y hepatopatías.
- ♦ **La medicación en Argentina es provista por el Estado Nacional a través de sus Ministerio de Salud a las provincias endémicas en forma gratuita.**

### **Drogas de segunda línea**

#### **Anfotericina B**

- ♦ Administración: perfusión endovenosa
- ♦ Dosis: se comienza con 0.1 mg/kg/día hasta llegar a 1 mg/kg/día
- ♦ Esquema: perfusiones de 8 horas/día todos los días o cada 2 días. La duración es función del resultado terapéutico (en general es necesario 1 a 3 g), el paciente debe ser hospitalizado para su control estricto con pruebas de función renal, hepáticas, hematológicas y cardíacas. Se excreta por vía renal.

- ♦ Efectos secundarios: tolerancia local y sistémica baja, con fiebre, tromboflebitis e insuficiencia renal, anemia, convulsiones, vómitos e hipopotasemia que pueden llevar a la insuficiencia cardiaca.

### **Criterios para la indicación terapéutica etiológica**

#### **a. Forma cutánea, en caso de brote:**

- ♦ Antecedente clínico – epidemiológico
- ♦ Frotis
- ♦ IRM
- ♦ En ausencia de frotis positivo, deberían cumplirse al menos dos criterios para considerar al paciente como caso

#### **b. Forma cutánea, fuera de un brote:**

- ♦ Antecedente clínico – epidemiológico
- ♦ Frotis
- ♦ IRM

No hay criterio absoluto de cura debido a la dificultad de demostrar la presencia de parásitos en el examen parasitológico

Después de lograda la cicatrización, los pacientes deben ser evaluados, si es posible de por vida, para detectar posibles reactivaciones.

La evaluación implica la búsqueda de lesiones cutáneas o alteraciones de las mucosas palato-nasales, faríngeo, laríngea.

### **Seguimiento post-terapéutico según forma clínica tratada**

- ♦ *Forma cutánea:* al finalizar el tratamiento, a los 30 días y cada 6 meses durante 2 años y una vez por año hasta completar 5 años.
- ♦ *Forma mucosa:* igual a la anterior, con controles de por vida.

### **Drogas en experimentación**

❖ **Miltefosina:** Es un fármaco novedoso derivado fosfolipídico , cuya estructura química se asemeja a los naturales. Se acumula en las membranas biológicas ejerciendo allí su efecto citotóxico o citostático , mediante la inhibición de los sistemas enzimáticos, localizados en la membrana ; no actúa sobre la síntesis de ADN ( mecanismo de acción de la mayoría de los citostáticos clásicos). No debe administrarse por vía parenteral en el ser humano por su efecto hemolítico, con experiencias en la aplicación local y por vía oral en tratamientos antitumorales prolongados. La dosis prolongada por vía oral de Miltefosina es de 150 mg. por día con niveles medios del fármaco de aproximadamente 67 nmol/ml en el suero. Mientras que localmente es de 1 a 2 gotas/10 cm cuadrados .

Los efectos colaterales encontrados en la administración oral es irritación en el tubo digestivo, náuseas, vómitos, su uso local determina irritaciones cutáneas, prurito, descamación etc.

Primer fármaco oral para el tratamiento de L.V que cura un 95% de los casos. Dosis 100 a 150 mg por día por 28 días, es bien tolerada. Tiene bajo costo y leves efectos secundarios gastrointestinales. Se considera que es la droga que estará en la investigación en los próximos años.

❖ **Anfotericina B liposomal:** (Am Bosome ). Ha sido utilizada con éxito , su ventaja radica en el vehículo que se introduce directamente en el macrófago para ejercer allí su acción, permitiendo administrar dosis mayores de droga activa con menor toxicidad, el alto costo es su mayor desventaja.

❖ **Azitromicina** indicada en dosis de 500 mg/día por 10 días en tres ciclos con intervalos de un mes, por VO. Se aplica en Brasil en LC y LCM sin efectos adversos.

❖ **Pentamidina:** diamina de amplio espectro de actividad antiparasitaria, actúa inhibiendo la replicación del cinetoplasto. Es usado como alternativo en casos de resistencia al tratamiento de los antimoniales.

Dosis: 4mg/Kg/día IM durante 5 o más semanas según la respuesta clínica.

❖ **Interferón gamma:** puede usarse como mono terapia o combinado con antimoniales. Actúa estimulando la función del macrófago contra los amastigotes.

Dosis: 3 millones de U. por vía IM, 3 veces por semana.

Efectos colaterales: fiebre, mialgias y cefaleas.

La combinación de las drogas de uso recomendado, junto a inmunomoduladores, así como el uso de dosis o esquemas modificados a los recomendados, es también experimental y su empleo está limitado a diseños de investigación rigurosos con seguimiento de cohortes a más de 20 años (posibilidad de metástasis mucosas)

*Dosis de Antimoniato a Administrar Según el Peso*

**RECORDAR:**

- Una ampolla de 5 ml contiene 425 mg de Sb pentavalente
- 1 ml contiene 85 mg de Sb pentavalente

Dosis recomendada: 20 mg/kg/día hasta 850 mg por día

**Dosis de Antimoniato a administrar según el peso**

PESO	Nº de Ampollas	Cantidad aprox. de Sb administrado
50 Kg. o más	2 amp por día	850 mg/d
40 Kg.	2 amp por día	850 mg/d
35 Kg.	1 ½ amp por día	640 mg/d
30 Kg.	1 ½ amp por día	640 mg/d
25 kg	1 amp por día	425 mg/d
20 kg	1 amp por día	425 mg/d
15 kg	¾ amp por día	320 mg/d
10 kg	½ amp por día	212 mg/d
5 kg	¼ amp por día	100 mg/d

*Duración:*

Forma cutánea: 3 semanas (3 o 4 días de la cura clínica)

Forma mucosa: 4 semanas

Úlcera que no cura: hacer dos esquemas separados por un intervalo de 15 días. Si no responde intentar con Anfotericina B o Pentamidina

Nota: comenzar con dosis bajas e ir aumentando de a poco hasta llegar en unos 4 días a la indicada

Previo al inicio del tratamiento: solicitar hemograma, hepatograma, urea, creatinina, amilasa y electrocardiograma (ECG)

### **Modalidad de Vigilancia**

Las notificaciones de la Leishmaniasis deben realizarse mediante una planilla C2 de notificación semanal, individualizada.

La ficha específica debe ser remitida al Programa específico de nivel Provincial, en caso de brote comunicarse con los referentes para coordinar el estudio del foco.

Cuando existe una coinfección por leishmania y HIV, se recomienda la vigilancia centinela por hospitales, laboratorios o ambos

### **Medidas de Control**

**A nivel individual:** iniciar la investigación epidemiológica en los casos sospechosos, para localizar el foco y determinar el ciclo de transmisión local.

Protección personal (utilizar ropa, evitar horas y sitios de alta transmisión del vector).

**A nivel comunitario:** información, educación y comunicación a la población sobre el modo de transmisión y los métodos de prevención.

Identificación de los sitios y horas de mayor transmisión.

Ayudar a la detección de casos sospechosos. Desaconsejar las actividades recreacionales en dichos sitios.

Coordinar con empresas privadas las actividades laborales de riesgo y programar las actividades comunales (desmalezamiento, canalización, etc.) a fin de evitar realizarlas durante las épocas de mayor transmisión

Mantener el terreno alrededor de la vivienda libre de malezas.

### **Vigilancia Sanitaria:**



- ❖ Las Leishmaniasis son enfermedades de impacto en la Región de las Américas.
- ❖ La incidencia de LV se han incrementado en los años recientes.
- ❖ Los sistemas de vigilancia son deficientes.
- ❖ Existe una falta de recursos humanos capacitados para actividades de diagnóstico, tratamiento y medidas de control.

*El Programa Regional de OPS elaboro un plan de acción para el 2007, el cual contempla:*

- 1) Conocer la carga de la enfermedad por leishmaniasis
- 2) Estandarizar las técnicas diagnósticas.
- 3) Fortalecer el talento humano.
- 4) Promover la descentralización de las actividades de los programas de prevención y control de los países a los servicios de atención primaria.
- 5) Fortalecer el sistema de vigilancia.
- 6) Buscar alianzas estrategias.
- 7) Diagnosticar formas incipientes de leishmaniasis para evitar efectos invariantes.
- 8) En el momento actual, la tala de los bosques de yungas es causa de brotes de leishmaniasis.

### **CONCLUSIONES:**

La investigación en leishmaniasis debe ser multidisciplinaria, permitiendo de esta manera un enfoque global y un entendimiento integral de la enfermedad. La participación e interacción de entomólogos, inmunólogos, epidemiólogos, biólogos moleculares y clínicos, dermatólogos para el desarrollo de proyectos que permitan integrar el conocimiento adquirido desde diferentes perspectivas e identificar vacíos en los conocimientos relevantes para el control de la enfermedad. Aun no hay resultados definitivos respecto de las vacunas.

## REFERENCIAS:

1. Nylén S; Sacks D. Interleukin-10 and the pathogenesis of human visceral leishmaniasis. *Trends Immunol* 2007; 28: 378-384.
2. Vendrame CM; Carvalho MD; Ríos FJ; Manulier ER; Petitto Asís I. Effect of insulin-like growth factor-I on *Leishmania amazonensis* promastigote arginase activation and reciprocal inhibition of NOS2 pathway in macrophage in vitro. *Scand J Immunol* 2007; 66: 287-296.
3. Andrade BB; de Oliveira CI; Brodskyn CI; Borral A; Borral-Nelba M. Role of sand fly saliva in human and experimental leishmaniasis: current insights. *Scand J Immunol* 2007; 66: 122-127. Review.
4. O'Garra A; Vieira P.T(H)1 cells control themselves by producing interleukin - 10. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 425-428. Review.
5. Johnson LM; Scott P. STAT1 expression in dendritic cells, but not T cells, is required for immunity to *Leishmania major*. *J Immunol* 2007; 178: 7259-7266.
6. Bañuls AL; Hide M; Prugnalle F: *Leishmania* and the leishmaniasis: a parasite genetic update and advances in taxonomy, epidemiology and pathogenicity in humans. *Adv Parasitol* 2007; 64: 1-109. Review.
7. Carvalho LP; Passos S; Bacellar O; Lessa M; Almeida RP; Magalhaes A; Dutra WO; Gollab KJ; Machado de Jesús AR. Differential immune regulation of activated T cells between cutaneous and mucosal leishmaniasis as a model for pathogenesis. *Parasite Immunol* 2007; 29: 251-258.

- 8.** Von Stebetut E. Immunology of cutaneous leishmaniasis: the role of mast cells, phagocytes and dendritic cells for protective immunity. *Eur J Dermatol* 2007, 17: 115-122.
- 9.** Hernández-Ruiz J; Becker I. CD8 + cytotoxic lymphocytes in cutaneous leishmaniasis. *Salud Pública Mex* 2006; 48: 430-439. Review.
- 10.** García Almagro D. Leishmaniasis Cutánea. *Actas Dermosifilogr* 2005; 96: 1-24.
- 11.** Salomón O.D. Orellano P.W. 2005. *Lutzomia longipalpis* in Clorinda, Formosa province, and Area of potencial visceral leishmaniasis transmisión in Argentina *Men Inst Oswaldo Cruz* 100 : 475-476.
- 12.** Manual de procedimiento para el control de la Leishmaniasis, 2004. Programa Nacional de Leishmaniasis Argentina.
- 13.** Stark F, Pizzariello G. Terapéutica de la leishmaniasis tegumentaria. *Act Terap Dermatol* 1996; 19: 89-95.
- 14.** Sosa Estani S, Salomón O: Aspectos clínicos, epidemiológicos y entomológicos de la transmisión de la leishmaniasis en la R. Argentina. *Sociedad Iberoamericana de Información Científica.(SIIC)* 2001.
- 15.** Resano A, Sánchez Carpintero I, Solano T, y col. Actualización en el tratamiento de la pediculosis, sarna y leishmaniasis. *Med Cutan Iber Lat Amer* 2000; 28: 10-21.
- 16.** Arenas R. Leishmaniasis. *Atlas Dermatología, diagnóstico y tratamiento* 2005; 111: 456-459.
- 17.** Hepburn N. Cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:363-370.
- 18.** Roberts LJ, Handman E, Foote SJ. Leishmaniasis. Clinical review: Science, Medicine and the future. *BMJ* 2000; 321 (7264):801-804.
- 19.** Melby P. Vaccination against cutaneous leishmaniasis. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3:557-570.
- 20.** Hepburn N. Management of cutaneous leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 151-154.
- 21.** Mattos M, Friedman R, Filho I, y col. Pancreatite: um dos efeitos adversos da terapia antimonial na leishmaniose. *An Br Dermatol* 2000: 75: 45-50.
- 22.** Badaro R, Falcoff E, Badaro F, y col. Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony and interferon gamma. *N Engl J of Med* 1990; 4: 16-20.
- 23.** Silva Vergara M, Almeida Silva L, Maneira F. Azitromicina no tratamento da leishmaniosis mucosa. VI Reuniao de Pesquisa Aplicada em Leishmaniose. Brazil, Uberaba, octubre 2002.

- 24.**Ministerio da Saude. Secretaria de Vigilancia em Saude. Departamento de Vigilancia Epidemiológica. Manual de Vigilancia e Controle da Leishmaniose Visceral, 2003. Serie A. Normas e manuais técnicos. ISBN 85-334-0742-4.
- 25.**Soto J, Arana BA, Toledo J, y col. Miltefosina: tratamiento para la LC del nuevo mundo. Consorcio de Investigaciones Bioclínicas. Bogotá, Colombia. Clin Infect Dis 2004 1; 38:1266-1272.
- 26.**Oliveira Neto MP, Mattos M, Pirmez, C et al. Mucosal leishmaniasis ( espundia ) responsive to low dose of N methyl glucamine (Glucantime) in Rio de Janeiro, Brazil. Rev Inst Med Trop S Paulo, 2000; 42: 321-325.
- 27.**Multaba G, Weekly vs fortnightly intralesional meglumine antimoniate in cutaneous leishmaniasis. Inst J Dermatol 1999; 38: 607-609.
- 28.**Rodrigues MLO, Costa RS, Souza CS et al. Nephrotoxicity attributed to meglumine antimoniate ( glucantime ) in the treatment of generalizad cutaneous leishmaniasis. Rev Inst Med Trop S Paulo 1999; 41: 33-37.
- 29.**Gunduz K; Afsar S; Ayhan S et al. Recidivist cutaneous leishmaniasis unresponsive to liposomal amphotericin B ( AmBisome ) Eu Acad Dermatol Venerol 2000; 14: 11-13.
- 30.**Kolde G, Luger T, Sorg C, et al. Succesful treatment of cutaneous leishmaniasis using systemic interferon-gamma. Dermatology 1996; 192: 56-60.
- 31.**Alrajhi AA, Ibrahim EA, De Vol EB, et al. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by leishmania major. N Engl J Med 2002; 346; 891-995.
- 32.**Fitzpatrick T. Dermatología en Medicina General. Buenos Aires. Ed Panamericana. 2005; 3: 2504-2514.