

LEISHMANIASIS

Módulos Técnicos
Serie Documentos Monográficos N°8
Lima 2000

Módulo Técnico dirigido al médico y otros profesionales de la salud, que frente a esta enfermedad necesiten información sistematizada en clínica, diagnóstico y procedimientos de vigilancia epidemiológica que sea útil para las acciones de prevención y control de estos daños

MINISTERIO DE SALUD

Dr. Alejandro Aguinaga Recuenco

Ministro

Dr Alejandro Mesarina Gutiérrez

Vice Ministro

OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

Dr. Percy Minaya León

Director General

Dr. Roberto Del Aguila Vázquez

Director Ejecutivo de Vigilancia y Evaluación Epidemiológica

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Eduardo Falconí Rosadio

Jefe

Dra. Nora Reyes Puma

Sub-jefa

ELABORACIÓN Y REDACCIÓN:

Julia Sonia Ampuero Vela

Ministerio de Salud del Perú

Medica, Magíster en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias por la
Universidad de Brasíla, Brasil.



Un proyecto conjunto de:

**LA OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA (OGE)
EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD (INS)**

Participaron en la revisión y corrección de los textos:

Adriel Olortegui Izu

Medico epidemiólogo, Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Alejandro Llanos Cuentas, PhD

Medico infectólogo, Instituto de Medicina Tropical “Alexander Von Humboldt”

Universidad Peruana Cayetano Heredia

María Cruz Saldarriaga

Medica infectóloga, Hospital Nacional EsSalud del Cusco

Daniel Neyra Escalante

Medico Infectólogo, Programa de Control de Malaria y Otras Enfermedades Metaxénicas

Ministerio de Salud

Jaime Chang Neyra

Medico salubrista, USAID

Marco Tulio García Zapata, PhD

Medico infectologo, Instituto de Patología Tropical y Salud Pública

Universidad Federal de Goiás – Brasil.

LEISHMANIASIS

Módulo Técnico

	Pag.
I. INTRODUCCIÓN	7
II. HISTORIA	8
III. ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS	9
Fuente de infección y modo de transmisión: ciclo biológico	9
Agente etiológico	11
Vector	14
Reservorio	17
Comportamiento histórico	18
Distribución geográfica	19
Factores de riesgo	19
IV. FISIOPATOLOGÍA	23
Inmunología	23
Histopatología	27
V. CLINICA	27
Leishmaniasis cutánea	28
Leishmaniasis mucocutánea	32
Leishmaniasis cutánea difusa	35
Leishmaniasis visceral	36
VI. DIAGNOSTICO DE LABORATORIO	37
Frotis de lesión	40
Intradermorreacción de Montenegro	42
Inmunofluorescencia indirecta	44
Cultivo de leishmanias	45
VII. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	46
VIII. TRATAMIENTO	48
IX. PROCEDIMIENTOS PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA	62
X. MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL	65
XI. BIBLIOGRAFÍA	70
XII. ANEXOS	77

Indice De cuadros

Cuadro 01. Desarrollo histórico de la leishmaniasis en el mundo	9
Cuadro 02. Especies de leishmanias reconocidas en Latino América	11

Indice de Figuras

Figura 01 Ciclo biológico de la leishmaniasis	
Figura 02 Distribución geográfica de las especies de leishmanias en el Perú	13
Figura 03 Distribución geográfica de las principales <i>Lutzomyas</i> en el Perú	16
Figura 04 Tasa de morbilidad de leishmaniasis	18
Figura 05 Tasa de incidencia acumulada. Leishmaniasis cutánea y mucocutánea. 1999	19
Figura 06 Localización de las lesiones cutáneas en un área endémica de <i>L(V) braziliensis</i> según grupos de edad. Corte de Piedra –BA Brasil.	21
Figura 07 Respuesta inmunológica del huésped frente a una infección por <i>Leishmania</i>	25
Figura 08 Fluxograma N°1 procedimientos de laboratorio en leishmaniasis según tipo de muestra	38
Figura 09 Fluxograma N°2 Pruebas de laboratorio por niveles en la red nacional de laboratorios de salud	39
Figura 10 Fluxograma de notificación y retroalimentación	63

Indice de fotos

Foto 01 <i>Lutzomya</i>	15
Foto 02 Leishmaniasis cutánea	30
Foto 03 Leishmaniasis cutánea verrucosa	31
Foto 04 Leishmaniasis cutánea en niños	32
Foto 05 Leishmaniasis mucocutánea	34
Foto 06 Leishmaniasis mucocutánea	34
Foto 07 Leishmaniasis visceral	36
Foto 08 Toma de muestra para frotis con palito de madera	40
Foto 09 Frotis	41
Foto 10 Intradermoreacción de Montenegro	43
Foto 11 Lectura de la Intradermoreacción de Montenegro	43

LEISHMANIASIS

CIE 10: B55.1 – B55.2

I. INTRODUCCION

Las leishmaniasis son un conjunto de enfermedades muy diferentes entre si, producidas por distintas especies de un protozoo perteneciente al género *Leishmania*. Estas enfermedades de evolución crónica se caracterizan por comprometer piel, mucosas y vísceras dependientes de la especie de *Leishmania* causante y de la respuesta inmune del huésped. Entre ellas tienen en común el agente causal (alguna especie de *Leishmania*), el vector (insectos dípteros hematófagos), el reservorio (vertebrados) y el parasitismo de las células del sistema fagocítico mononuclear (sobre todo macrófagos).

La leishmaniasis cutánea y mucocutánea es una enfermedad de alta prevalencia en muchas áreas tropicales y subtropicales del mundo. Descrita en 24 países de América, extendiéndose del sur de los Estados Unidos (Texas) hasta el norte de Argentina [27]. Esta enfermedad constituye un grave problema de salud pública por los altos costos que representa a nivel psicológico, socio-cultural y económico [9]. Mundialmente, se estima que existan 200 millones de personas expuestas al riesgo de infección, y 300000 casos anuales de leishmaniasis cutánea [5]. Estos aspectos son de gran impacto para que la leishmaniasis conjuntamente con la *malaria*, *esquistosomiasis*, *filariasis*, *tripanosomiasis* y la *hanseniasis*, sean consideradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como las seis enfermedades tropicales de mayor importancia en términos de investigación para nuevos métodos de prevención, diagnóstico y tratamiento a través del programa de entrenamiento en enfermedades tropicales-TDR [76].

En el Perú la leishmaniasis constituye la segunda endemia de tipo tropical y la tercera causa de morbilidad por enfermedades transmisibles luego de la Malaria y Tuberculosis [51]. Para 1997, se estimó que la población en riesgo de infección era de 1187104 habitantes [58]; teniendo como zona endémica aproximadamente el 74% del área total del país (951820 km²), extendiéndose a través de los Andes y los valles interandinos para la leishmaniasis cutánea y a las zonas de selva alta y selva baja en la leishmaniasis mucocutánea [41]. Durante 1999 se reportó un total de 4645 casos entre aquellos casos confirmados y probables de las formas cutáneas y mucocutáneas; con una tasa de incidencia acumulada para el país de 17,22 x 100000 hab. para la leishmaniasis cutánea y de 1,19 x 100000 hab.

para la leishmaniasis mucocutánea [OGE]. Es por estas razones que esta patología se convierte en una entidad de gran interés nacional, donde aún quedan muchas interrogantes por resolver. En un afán de contribuir al mejor conocimiento de la leishmaniasis en nuestro país, y especialmente dirigido para los profesionales de la salud que trabajan en el primer nivel de atención donde la información es restringida, se prepara el siguiente módulo que recopila los avances en esta patología y enfatiza las Normas vigentes del Ministerio de Salud del Perú.

II. HISTORIA

La antigüedad de la leishmaniasis en el Perú es grande, precede a la llegada de los españoles, una prueba de ello se encuentra en los huacos antropomorfos encontrados en las zonas donde se desarrollaron la cultura Mochica [330 aJC–500 dJC] – Chimú [1000-1470 dJC] que representan secuelas destructivas y deformantes de esta enfermedad, como mutilaciones de los labios y de la nariz; sin embargo aún existen discusiones sobre si estos huacos realmente representan lesiones de leishmaniasis [31]. Las primeras descripciones de la presencia de la enfermedad en el país, se encuentra en 1586, donde Fray Rodrigo de Loayza hacía mención de la existencia de una enfermedad destructiva que afectaba la mucosa nasal, haciendo referencia que la ocupación, el medio geográfico e inclusive una inmunidad racial podrían estar asociados con la enfermedad [43, 79]. En 1764 Bueno, habla de: “una llaga corrosiva especialmente en la cara, de difícilísima curación, originada por un insecto, que se llama Uta”, estas descripciones las realizó para las zonas de Canta (Lima) y en “otras provincias frías” [31]. Escomel en 1911 fue el primero en el Perú, que halló leishmanias en un caso de “espundia”, y en 1913 la Comisión de la Universidad de Harvard concluye que la “Uta” es una leishmaniasis de variedad cutánea y la “espundia” de tipo mucocutánea; posteriormente Herrer y Battistini producen la primera infección experimental en perros [32]. En 1940 Geiman publica el hallazgo de *Leishmania braziliensis* en pacientes peruanos que presentaban “uta” y la inoculación en un perro reproduce una “típica lesión”. 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 Lumbreras y Guerra escriben que la *Leishmania braziliensis 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.

Cuadro 01: Desarrollo histórico de la Leishmaniasis en el mundo

Año	Descubrimientos
-----	-----------------

1900 y 1903	Leishman y Donovan descubren un parásito ovalado en una coloración con Giemsa en macrófagos de pacientes con leishmaniasis visceral [59].
1903	Wright describe el primer caso de infección por <i>Leishmania tropica</i> [59].
1904	Roger cultiva por primera vez <i>Leishmania</i> a partir del bazo de un paciente con leishmaniasis visceral (se obtiene la forma promastigote).
1905	Presat por primera vez sugiere que los <i>Phlebotomus</i> serían los vectores o transmisores del Botón de Oriente.
1908	Nicolle cultivó <i>L. infantum</i> y <i>L. tropica</i> en el medio NNN y posteriormente en el medio semisólido para leptospiras de Noguchi.
1909	Nicolle y Moncuex inician inoculaciones experimentales en monos, perros, ratas, pericotes y zorros.
1909	Lindenberg encontró <i>Leishmanias</i> en úlceras de pacientes en San Pablo – Brasil.
1910	Nicolle en Túnez y Sergent en Argelia sugieren que el perro serían el reservorio.
1910	Vianna sugiere que la terapia con antimoniales es efectivo para el tratamiento de la leishmaniasis en el Brasil.
1911	Splendore diagnostica la forma mucosa de la enfermedad, obteniendo cultivos positivos a partir de lesiones mucosas.
1911	Vianna propone el nombre de <i>Leishmania braziliensis</i> para denominar al agente que produce la leishmaniasis tegumentaria americana, diferenciándola de la <i>L. tropica</i> .
1913	Pedroso en Brasil reporta por primera vez un perro infectado por Leishmania.
1921	Sergent, Donatien, Parrot y Beguet demuestran que los vectores de la leishmaniasis son el <i>Ph. papatasi</i> y el <i>Ph. sergenti</i> .
1922	Aragón reproduce la enfermedad en forma experimental, inoculo en el hocico de un perro un macerado de flebotomíneos recolectados en un área endémica (Brasil) [4].
1924	Montenegro presenta su trabajo sobre intradermorreacción en el Brasil [55]
1931	Shortt consigue la transmisión en laboratorio del kala-azar de la India para hamster exponiéndolos a las picaduras de flebotomíneos infectados.
1945	Pessoa en el Brasil sugiere que el hombre enfermo era el reservorio de la leishmaniasis.
1946	Medina reporta la infección natural con <i>L.(L.) enriettii</i> en conejillos de indias domésticos (<i>Cavia porcellus</i>).
1957	Trabajadores del Gorgas Memorial Laboratories en Panamá aíslan <i>Leishmanias</i> de las "spiny rats" (<i>Hoplomys gymnurus</i> y <i>Proechimys semispinosus</i>).
1960	Forattini reporta el hallazgo de roedores silvestres parasitados (<i>Dacyprocta azarae</i> , <i>Kannabateomys amblyonyx</i> y <i>Agouti paca</i>).

III. ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

FUENTE DE INFECCIÓN Y MODO DE TRANSMISIÓN: CICLO BIOLÓGICO.

Todas las leishmanias poseen un ciclo de vida similar, es importante el conocimiento de cada uno de ellos para poder entender y aplicar ciertas medidas de control. En general se pueden producir diferentes ciclos [Figura 01]: uno principalmente silvestre donde la *Leishmania* circula entre los reservorios naturales, manteniendo el ciclo con la participación

de vectores propios de la zona. En un segundo ciclo, estos vectores infectados pueden atacar al hombre y a los animales domésticos o peridomésticos caso de los perros o equinos, su rol como reservorios aún es discutido, sin embargo se cuentan con estudios donde se han logrado infectar flebotomíneos a partir de las lesiones de la piel de perros [75]. De otro lado se puede producir un tercer ciclo donde el propio enfermo con leishmaniasis se constituye en reservorio, hallazgos que apoyan esta hipótesis es el aislamiento de leishmanias a partir de triturados de una suspensión de flebotomíneos (*Lu. intermedia*) alimentados en los bordes de úlceras de pacientes con leishmaniasis [4], o la utilización de *Lutzomyias* para xenodiagnóstico [70]; asimismo se ha encontrado la presencia de casos de leishmaniasis y positividad a la leishmanina en integrantes de la familia de niños menores de 5 años con leishmaniasis que no habían ingresado a áreas de riesgo [3].

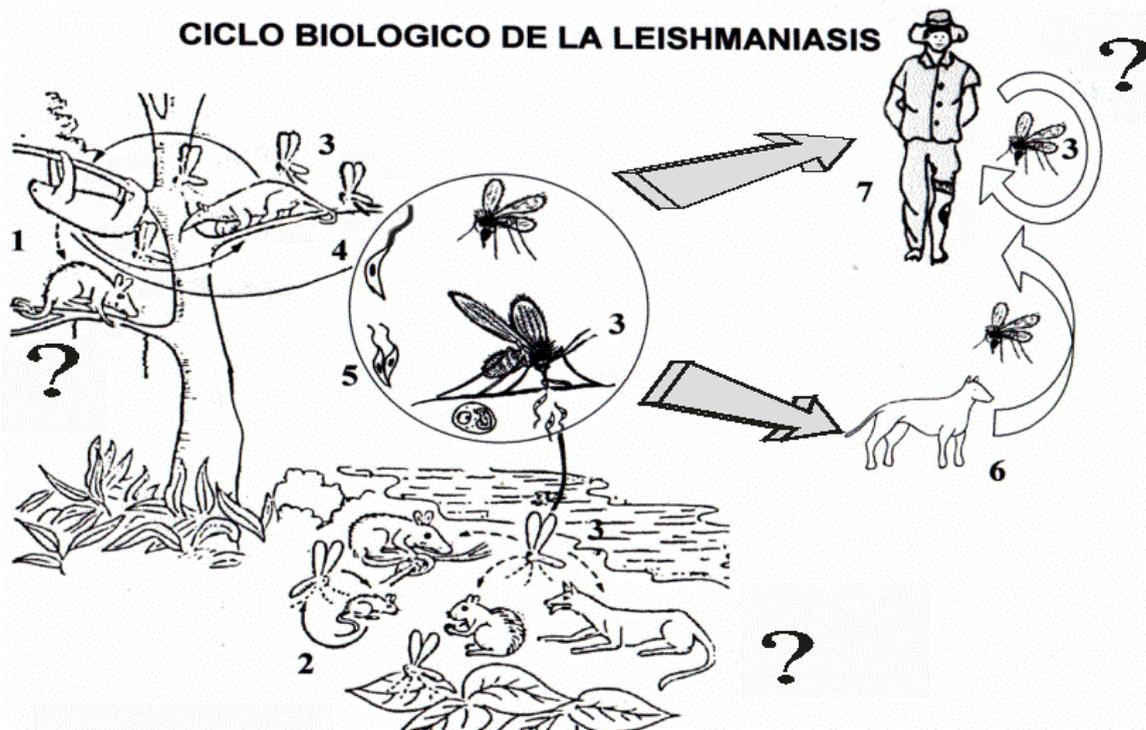


Figura 01: 1. Cuando una hembra de flebotomíneo ingiere sangre de un animal parasitado, ingiere macrófagos con amastigotes. Estos se liberan para multiplicarse en el tubo digestivo, adquiriendo la formas de promastigotes infectivos. Ante una nueva ingesta, el flebotomíneo inyecta saliva para vasodilatar y con ella, pasan los promastigotes al animal y penetran en los macrófagos cerrándose el ciclo [1]. Probable ciclo de la *L.(V.) guyanensis* [48]; 2. Probable ciclo de la *L.(L.) amazonensis* [48]; 3. Hembra hematófaga; 4. Forma promastigote de la *Leishmania*; 5. División del parásito; 6. Infección del perro; 7. Infección del hombre [49]. Los signos de interrogación señalan la falta de conocimientos de los reservorios en nuestro medio y la hipótesis que el hombre sea un probable reservorio. Adaptado de: Normas de Control da Leishmaniose Tegumentar Americana. Ministerio de Salud de Brasil, 1991 [48].

AGENTE ETIOLÓGICO:

El agente etiológico es un protozoo dimórfico que pertenece a la familia *Trypanosomatidae*, del género *Leishmania* (orden kinetoplastida). Morfológicamente todas las especies son similares, con diferencias en el comportamiento biológico, inmunológico, tipo de enfermedad y distribución geográfica. Existen en todo el mundo cerca de 30 especies que infectan a los animales, de las cuales 21 pueden infectar al hombre [34]. En el nuevo mundo, existen reconocidas un total de 20 especies de el género *Leishmania*, llamadas *Leishmanias* neotropicales, de las cuales 14 son conocidas que infectan al hombre, las cuales se presentan en el Cuadro 02 [37, 38].

Cuadro 02: Especies de *Leishmanias* reconocidas en Latino América [37, 38]

Subgénero <i>Leishmania</i>	Saf'janova	1982
<i>Leishmania (Leishmania) chagasi</i>	Cunha & Chagas	1937 *
<i>L. (L.) enrietti</i>	Muñiz & Medina	1948
<i>L. (L.) mexicana</i>	Biagi	1953, Garnham, 1962 *
<i>L. (L.) pifanoi</i>	Medina & Romero	1959, Medina & Romero 1962 *
<i>L. (L.) hertigi</i>	Herrer	1971
<i>L. (L.) amazonensis</i>	Lainson & Shaw	1972 *
<i>L. (L.) deanei</i>	Lainson & Shaw	1977
<i>L. (L.) aristidesi</i>	Lainson & Shaw	1979
<i>L. (L.) garnhami</i>	Scorza y col.	1979 *
<i>L. (L.) venezuelensis</i>	Bonfante-Garrido	1980 *
<i>L. (L.) forattinii</i>	Yoshida y col.	1993
Subgénero <i>Viannia</i>	Lainson & Shaw	1987
<i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i>	Vianna	1911, Matta 1916 *
<i>L. (V.) peruviana</i>	Velez	1913 *
<i>L. (V.) guyanensis</i>	Floch	1954 *
<i>L. (V.) panamensis</i>	Lainson & Shaw	1972 *
<i>L. (V.) lainsoni</i>	Silveira y col.	1987 *
<i>L. (V.) shawi</i>	Lainson y col.	1989 *
<i>L. (V.) naiffi</i>	Lainson & Shaw	1989 *
<i>L. (V.) colombiensis</i>	Kreutzer y col.	1991
<i>L. (V.) equatorensis</i>	Grimaldi y col.	1992

* Especies que se presentan en el hombre.

Las leishmanias en el interior de los macrófagos del huésped vertebrado se presentan en forma de amastigote, tiene una forma ovalada o redondeada, inmóvil, midiendo entre 2 a 3 micras de diámetro [61]. El núcleo es central y cerca esta el cinetoplasto, una estructura mitocondrial especializada que contiene DNA extracelular (kDNA), el cual se colorea intensamente y tiene la forma de una barra, esta asociado a un rudimento de flagelo que no

se extiende fuera del parásito. Este último es muy poco visible con las coloraciones corrientes y se le conoce como rizoplasto. Los amastigotes están adaptados a la temperatura corporal y al medio ácido de los fagolisosomas de los macrófagos donde ellos residen. La multiplicación ocurre por división simple, los amastigotes son eventualmente liberados y van a infectar otros fagocitos mononucleares. En la coloración con Wright o con Giemsa el citoplasma aparece azul y el núcleo aparece de color rojo, relativamente grande, ubicado excéntricamente. El cinetoplasto aparece de un color rojo intenso.

En el tubo digestivo de la hembra del huésped invertebrado o en algunos medios de cultivo artificiales, el parásito se presenta en forma de promastigote, extracelular, alargado, de aproximadamente 20 micras de longitud. Tiene un núcleo central y un cinetoplasto terminal o subterminal, en la parte anterior del parásito, se origina un flagelo, casi de igual tamaño del cuerpo (mastigos = látigo). Cuando los estadios intermedios llegan a promastigotes metacíclicos migran hacia la probóscide del vector y son inoculados cuando estos intentan tomar sus alimentos. La temperatura a la que desarrollan en los medios de cultivo varía entre 22 a 26°C.

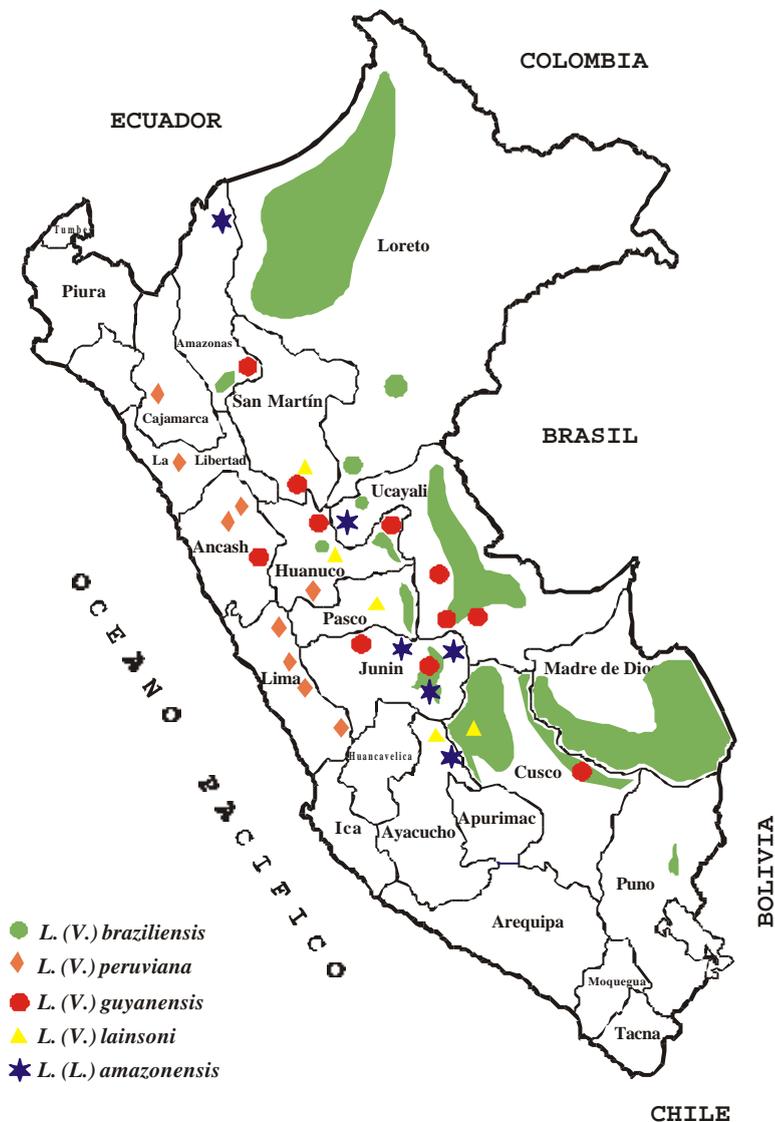
En cuanto a la virulencia del parásito se reconoce en la actualidad lo siguiente: i) la infectividad varía incluso entre clones de una misma especie de *Leishmania*; ii) los amastigotes son generalmente más infectivos que los promastigotes; iii) los promastigotes móviles activos de la fase estacionaria del crecimiento son más infectivos que la forma delgada y grande de la fase de crecimiento logarítmica; iv) los promastigotes frecuentemente pierden la infectividad después de largos períodos de cultivo in vitro; v) los cambios en la virulencia que son observados en las diferentes fases de crecimiento o después de cultivos prolongados se desarrolla paralelamente a cambios bioquímicos y antigénicos en el parásito, y vi) durante el proceso de diferenciación del promastigote (metacíclico) a amastigote hay un incremento en la expresión de ciertos genes que probablemente preadapta al parásito para sobrevivir en el medio hostil de los fagolisosomas del macrófago [28].

En nuestro país, se tienen cinco especies reportadas hasta la actualidad (Figura 02). En la región amazónica, tres especies han sido reconocidas como agentes de la leishmaniasis cutánea y mucocutánea conocida como leishmaniasis selvática o espundia: *L. (L.) amazonensis*, *L. (V.) guyanensis* y *L. (V.) braziliensis*, siendo esta última la de mayor importancia en la zona. En 1994 se reportó la presencia de *L. (V.) lainsoni* en seis pacientes procedentes de :Ayacucho (Canaire), Pasco (Sogorno-Oxapampa), de San Martín (Tocache)

y de Huanuco (Tingo María), encontrándose todas estas áreas al este de los Andes entre 600 a 2000 msnm [40].

La leishmaniasis cutánea andina (Uta) es causada por la *L. (V.) peruviana* siendo endémica en el Perú en áreas entre 800 a 3000 msnm, inclusive se ha reportado su presencia hasta los 600 msnm. La incidencia también varía con la latitud, presentándose hasta los 13° de latitud sur. Esta sub especie no es transmitida en la zona amazónica.

Figura 02
Distribución Geográfica de las Especies
de *Leishmanias* en el Perú



Fuente: Lucas y col. 1998

Se ha determinado una heterogeneidad ecogenética en la *L. (V.) peruviana*, así como la existencia de una relación estrecha entre la evolución de esta especie y la *L. (V.) braziliensis*. Es así, que la *L. (V.) peruviana* procedente de Huancabamba (Piura) tiene una población más cercana a la *L. (V.) braziliensis*, diferente de aquellas procedentes del sur (Ancash, Lima e Ica). La *L. (V.) braziliensis* cariotípicamente es más homogénea que la *L. (V.) peruviana*. La *L. (V.) braziliensis* y la *L. (V.) peruviana* son genéticamente muy cercanas, sólo son distinguibles por el locus de una enzima. La variabilidad cromosómica adaptativa en poblaciones naturales de *L. (V.) peruviana* se debería a que algunos cromosomas podrían estar predispuestos a un reordenamiento porque contienen muchas secuencias repetitivas [18].

VECTOR

La leishmaniasis es transmitida por especies de *Phlebotomus* en Europa, Asia y África, y por especies de *Lutzomyia* en América, se ha referido al *Psychodopygus* como una segunda especie en las Américas, sin embargo el consenso entre los taxonomistas es que el *Psychodopygus* es simplemente un subgénero dentro del género *Lutzomyia*. Ciertas especies de los vectores son encontrados en la floresta, otros son endémicos en áreas desérticas, y algunos son peridomésticos; su hábitat se encuentra de preferencia en lugares húmedos, oscuros y donde hay bastante vegetación. De esta manera cuando el ser humano vive en zonas donde existe el vector, o ingresa a estas áreas por causa de trabajo, corre el riesgo de ser picado por el vector y enfermarse de leishmaniasis. Más de 350 especies de mosquitos de las Américas son conocidos, pero sólo 32 de ellos han sido implicados como vectores confirmados o sospechosos de transmitir leishmaniasis humana [28].

La *Lutzomyia* es un pequeño mosquito de 1,5 – 2 mm de tamaño que, en algunas zonas de nuestro país se le conoce con el nombre de “manta blanca” o “titira”. Su aspecto es muy característico, su cuerpo está cubierto de bastantes pelos (puede ser mejor observado con una lupa) y tiene las alas erectas en forma de “V” (Foto 01). Tiene una forma de volar muy característica en forma de brincos o saltos y mantiene un vuelo bajo y silencioso. Puede volar hasta 200 metros de donde se cría, sin embargo el viento lo puede transportar a distancias mayores. De preferencia aparecen al anochecer, principalmente entre las 18 y 20 horas, disminuyendo paulatinamente durante la noche, no obstante en algunas regiones puede ser encontrado también durante la mañana y la tarde. La picadura del vector es muy dolorosa, dejando una mancha roja y circular.



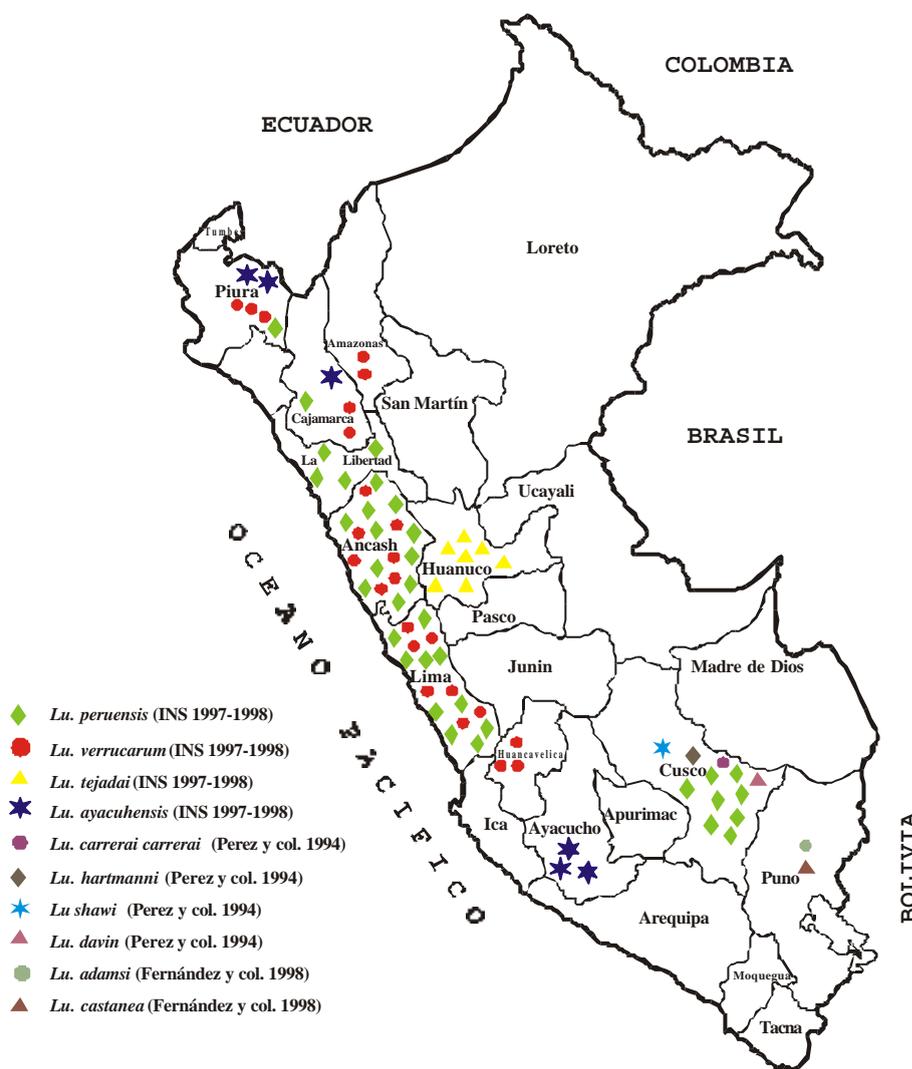
Foto 01: *Lutzomyia* [tomado de 49]

El flebotomíneo hembra ingiere macrófagos infectados con amastigotes cuando intenta alimentarse con sangre de un reservorio mamífero infectado. Dentro de las primeras 24 horas después de la ingestión, los amastigotes se transforman en promastigotes multiplicándose y diferenciándose en el intestino del vector. Existe predilección de ciertas especies de *Leishmania* para reproducirse en diferentes partes del tubo digestivo del vector, lo cual también ha dado lugar a una clasificación en 3 grupos: *Hypopylaria*, las cuales se desarrollan en la parte posterior del tubo digestivo, *Suprasyllaria* en la anterior y *Peripylaria* en ambas partes. El ciclo de vida es completado aproximadamente 1 semana después de la infección, los promastigotes metacíclicos migran a la probóscide y son inoculados cuando el vector intenta ingerir su siguiente alimento. Algunos factores presentes en la saliva de los vectores parece incrementar la infectividad de los promastigotes [59]. En el viejo mundo cada vector tiende a transmitir solo una especie de *Leishmania*, en contraste con los vectores de la leishmaniasis del nuevo mundo que soportan infecciones de varias especies de leishmania.

La variedad de especies de *Lutzomyia* es muy grande en las áreas endémicas. En áreas andinas del Perú, la especie predominante es la *Lutzomyia peruensis*; esta especie se considera como vector en áreas de "uta" junto con *Lu. verrucarum* y *Lu. ayacuchensis* (Figura 03). Estas especies entran a las casas continuamente, usándolas como lugares de alimentación, siendo la sangre humana la más importante para su alimentación al interior de las casas. En los periodos de lluvia (Enero a Marzo) la invasión de los mosquitos en las casas se incrementa. *Lu. verrucarum* y *Lu. peruensis* fueron encontradas infectadas con

Leishmania. Se sugiere que la conducta del vector (altamente antropofílico y endofílico) permite periodos de contacto prolongados entre el hombre y el vector, presentándose así, un alto el riesgo de infección con *Leishmania* al interior de las casas. Se encontró que *Lu. peruensis* y *Lu. verrucarum* demuestran la misma tendencia a través del año, sin embargo *Lu. peruensis* domina durante los tres meses de estación lluviosa [64].

Figura 03
Distribución Geográfica de las Principales Lutzomyias en el Perú y Recientemente Reportadas



Las mismas especies de flebotomíneos que atacan al hombre (especies antropofílicas) también pueden presentar gran afinidad por el perro, este tipo de patrón se presenta en una transmisión intradomiciliaria teniendo como fuente de infección al perro o al propio hombre.

En cambio, otras especies de vectores sólo tienen preferencia por animales silvestres; y otro grupo presentan preferencia tanto por atacar al hombre como a animales silvestres, este último grupo estaría implicado en la transmisión silvestre de la leishmaniasis, en Brasil se ha descrito a la *Lu. withmani* con este tipo de características [20].

RESERVORIO

Una amplia variedad de animales silvestres y domésticos han sido implicados como reservorios de las especies de *Leishmanias* del Nuevo Mundo. En general existe una relación ecológica estrecha entre los vectores de un parásito dado y su animal reservorio. En algunos casos, las mismas especies de flebotomíneos y mamíferos sirven como vectores y reservorios de una especie de *Leishmania* dada, a través de un ámbito geográfico con otros parásitos.

En áreas andinas se ha encontrado naturalmente infectados al perro doméstico (*Canis familiaris*), *Didelphys albiventris* y a una variedad de roedores que incluye a la rata (*Rattus rattus*), *Akodón mollis*, *Phyllotis andinum* entre otros. Sin embargo, la importancia de algunas de estas especies como reservorios no está probada y requiere mayores estudios. Lo que sí se ha estudiado es que, parásitos aislados de seres humanos y de *Rattus rattus* pertenecen a la misma especie. En cuanto a los reservorios en áreas de la selva aún no se han confirmado [50].

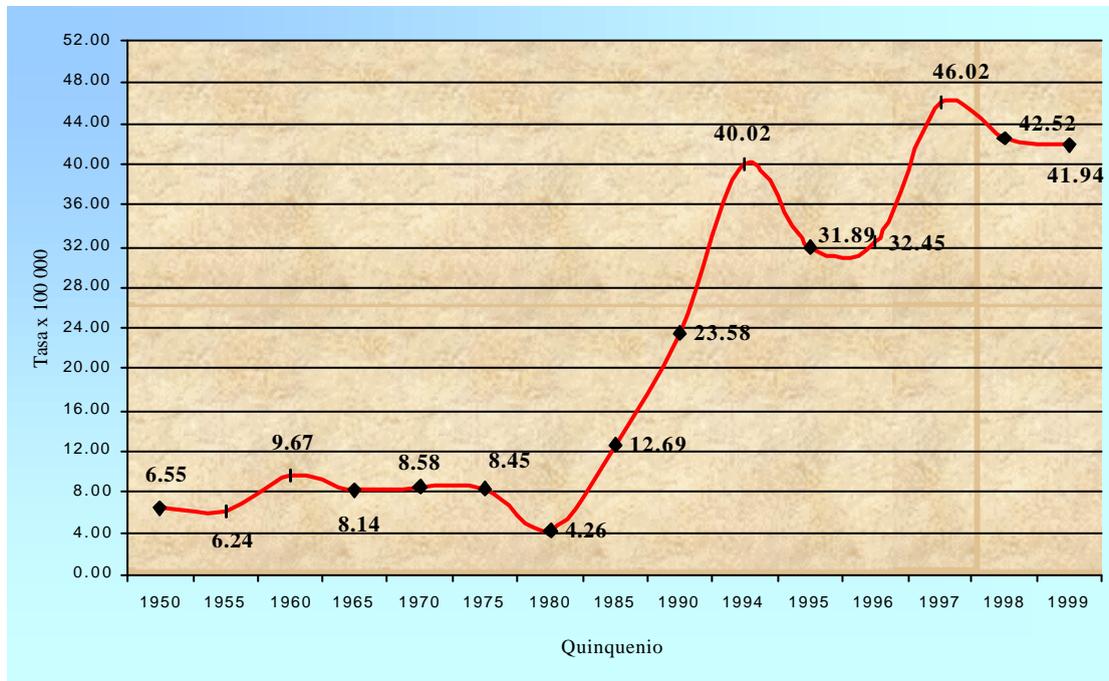
En el Brasil se han determinado como reservorios de *L. (L.) amazonensis* a los marsupiales y principalmente a los roedores *Proechymis* y al *Oryzomys*, y para la *L. (V.) guyanensis* se han encontrado como reservorios naturales al perezoso (*Choloepus didactylus*), al tamandúa (*Tamandúa tetradáctila*), marsupiales y roedores. En cuanto a los reservorios de la *L. (V.) braziliensis* aún no se ha logrado identificar definitivamente a algún animal silvestre como reservorio, sin embargo con frecuencia se ha encontrado varias especies domésticas que albergan el parásito como el perro, equinos y mulas y roedores domésticos o sinantrópicos [48, 49].

COMPORTAMIENTO HISTORICO

La leishmaniasis en el Perú a tenido un comportamiento ascendente, como podemos observar en la curva que se presenta a continuación (Figura 04), donde la tasa de morbilidad se ha ido incrementando a través de los años, sin embargo es importante reconocer que en las décadas anteriores existía probablemente un subregistro de los casos, especialmente para los casos de la leishmaniasis cutánea andina o uta; y por otro lado algunos sobregistros donde por la migración y la cronicidad de la enfermedad como es el caso de la leishmaniasis mucocutánea, los pacientes probablemente eran registrados en varios lugares. Inicialmente se observa una tendencia relativamente estacionaria durante el período comprendido entre 1950 a 1980, con una tasa de morbilidad nacional entre 6,55 a 4,26 x 100000 habitantes. Durante el periodo comprendido entre 1985 a 1994, esta tasa se incrementa importantemente hasta un 40,02 x 100 000 habitantes. En los siguientes años existe una disminución de la misma, para volver a incrementarse durante 1997 hasta un 46,92 x 100000 habitantes.



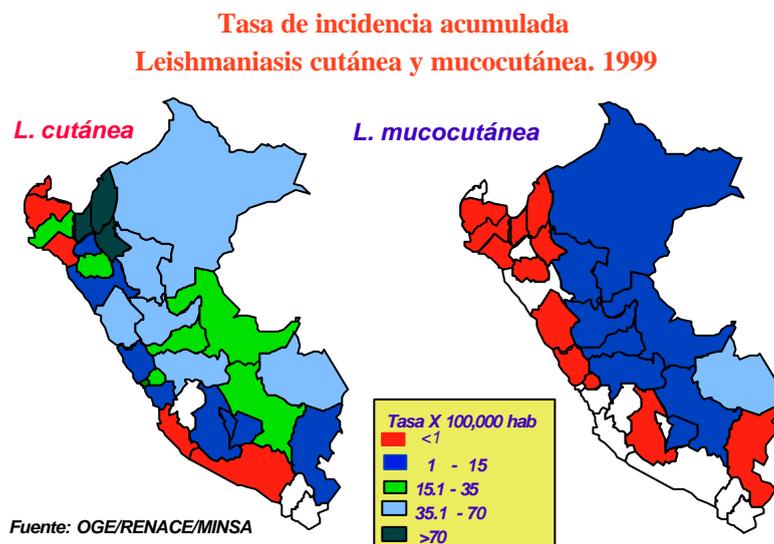
Figura 04
TASA DE MORBILIDAD DE LEISHMANIASIS
PERU 1950 - 1999



Fuente: Boletín Estadístico - Enfermedades Transmisibles
Dirección de Estadística - Ministerio de Salud
Perú: Compendio Estadístico 1990 - 1991 - Tomo I INEI
Programa de Control de Malaria y OEM

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

La leishmaniasis tiene una amplia distribución geográfica, aproximadamente se presenta en 88 países, abarcando desde zonas áridas a tropicales. En el País, durante 1999 las Direcciones de Salud (DISA) de Huancavelica, Moquegua y Tacna fueron las únicas que no reportaron casos de leishmaniasis cutánea. Y fueron las DISAs de Tumbes, Cajamarca I, La Libertad, Lima Ciudad y Lima Sur, Huancavelica, Ica, Arequipa, Moquegua y Tacna aquellas que no reportaron casos de leishmaniasis mucocutánea (Figura 05). Las mayores tasas de incidencia acumulada (x100000 hab.) de leishmaniasis cutánea se presentaron en la DISA Amazonas (242,11), Ancash (65,67), Madre de Dios (52,57), Jaén (48,01) y Huanuco (38,98); asimismo además también es importante conocer el numero de casos para realizar un cálculo aproximado del número de tratamientos instaurados, así tenemos: Ancash (694 casos), Junín (427 casos), Amazonas (357 casos), Cusco (353 casos) y Loreto (306 casos). En cuanto a las mayores tasas de incidencia acumulada x 100000 hab. para la leishmaniasis mucocutánea, estas se presentaron en las DISAs Madre de Dios (36,68), Loreto (6,98), Cusco (6,64), Huanuco (5,51) y Junin (3,23); en relación al número de casos tenemos que el mayor numero se presentó en la DISA Cusco con 76 casos, Loreto (60 casos), Huánuco (42 casos), Junin (38 casos) y Madre de Dios (30 casos) [OGE-MINSA]. En total se estima que cerca al 75 al 80% de los casos reportados correspondan a la forma cutáneo andina y el 20 al 25% restante pertenecen a la forma mucocutánea [58].



FACTORES DE RIESGO

Tanto la leishmaniasis cutánea andina y la leishmaniasis mucocutánea presentan características epidemiológicas diferentes. Para el caso de la leishmaniasis andina esta se

presenta principalmente en las etapas tempranas de la vida, así tenemos que, en un estudio realizado en 36 poblados de seis valles donde la Uta es endémica (Lima, Ancash y Piura) entre los años 1991 a 1995, la media de edad de los pacientes con lesiones activas fue de 13,7 años y de los pacientes que presentaban cicatrices fue de 37,4 años. Para los pacientes cicatrízales la media de la edad para el inicio de la infección fue de 9,7 años [17]. Otra característica de la leishmaniasis andina es la localización de la lesiones, estas principalmente se localizan en la parte superior del cuerpo, así tenemos, en el estudio antes mencionado se encontró para la mayoría de pacientes procedentes de Lima y Ancash las lesiones se encontraron en cabeza (60-75% de los pacientes), seguida de los brazos (20-30%) y por último en los miembros inferiores (10-20%) y el tronco (<0,05%); un patrón de localización diferente se encontró en los pacientes procedentes de la zona de Piura que presentaron lesiones en las piernas (40-42%), cabeza (35-40%) y en los brazos (35-55%). En cuanto al número de lesiones se encontró una tendencia significativa para que las lesiones múltiples (o cicatrices múltiples) ocurrieran en el mismo lugar del cuerpo; el 51% de los pacientes presentaron una única lesión. Sólo el 31% de los pacientes que curaron presentaron una segunda infección después de 40 meses de seguimiento [17].

La conducta del humano probablemente determina el sitio de la lesión en el cuerpo, desde que muchas lesiones en el frío sur fueron en la cabeza mientras que en el norte, las lesiones fueron igualmente frecuentes en las extremidades. En adición, los pacientes ancianos quienes se infectaron a través de la exposición ocupacional, tenían pocas lesiones en la cabeza. La variación geográfica en los patrones de exposición de los vectores indican que las estrategias de control de la leishmaniasis andina deben ser específicas para cada región [17].

Dentro de las características epidemiológicas de la leishmaniasis cutánea selvática y mucocutánea, esta puede presentarse con dos patrones diferentes: 1) la presencia de brotes epidémicos asociados al derrumbe de bosques para la construcción de carreteras, áreas de colonización nuevas, o en el caso de migración a áreas endémicas para realizar trabajos como la extracción de oro, madera, recolección de café, castañas, campañas militares, entre otros; en este caso la leishmaniasis es fundamentalmente una zoonosis de animales silvestres, que infectan al hombre cuando este entra en contacto con los focos zoonóticos. 2) el otro patrón se presentaría en zonas de colonización antigua, que no esta asociada al derrumbe de los bosques, en este patrón perros, equinos y roedores parecerían tener un papel importante en la transmisión del parásito [48].

Este tipo de leishmaniasis presenta características diferentes a las mencionadas anteriormente para la leishmaniasis andina, las localizaciones más frecuentes en general se encuentran en las extremidades inferiores (60%), en el tronco y los miembros superiores (36%) y sólo un 4% se localizan en zonas de cara y cuello. Sin embargo estas localizaciones pueden variar dependiendo del grupo de edad afectado, así tenemos que en los menores de un año, tres de cada cuatro lesiones se presentó en la parte superior del cuerpo (cara, cuello, tronco y miembros superiores), a diferencia de los mayores de 15 años que las lesiones se localizan principalmente en la parte inferior del cuerpo (Figura 06); estos hallazgos demuestran un patrón de infección diferente para la población infantil, siendo probablemente una transmisión de tipo intradomiciliaria o peridomiciliaria, ya que los menores tienen una baja exposición a los bosques[3].

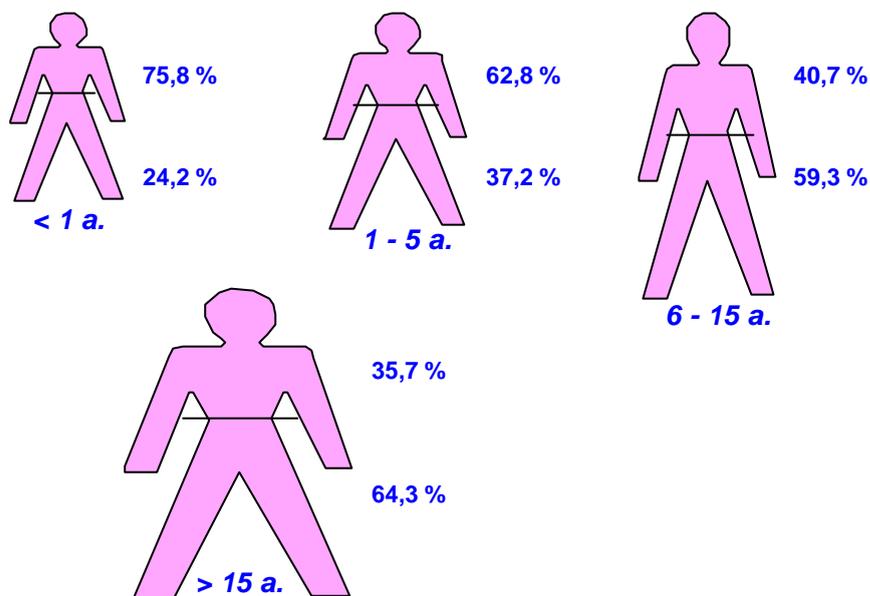


Figura 06. Localización de las lesiones cutáneas en una área endémica de *L. (V.) braziliensis* según grupos de edad. Corte de Piedra-BA, Brasil. 1987-1995 [3]

En cuanto a la frecuencia de presentación según grupos de edad, se presenta principalmente en jóvenes y adultos jóvenes comprendidos entre los 21 a 40 años de edad. En la Tabla 01 se presenta la distribución según grupos de edad de las diferentes especies de *Leishmania* existentes en el Perú de acuerdo al estudio presentado por Lucas y col. [41].

Tabla 01: Distribución del número de casos de leishmaniasis según especies de *Leishmania* por grupos de edad y sexo. Perú. 1986 – 1993.

Grupos de edad	Especies														
	<i>L. (V.) braziliensis</i>			<i>L. (V.) peruviana</i>			<i>L. (V.) guyanensis</i>			<i>L. (V.) lainsoni</i>			<i>L. (L.) amazonensis</i>		
	M	F	ST	M	F	ST	M	F	ST	M	F	ST	M	F	ST
0–10	0	5	5	10	11	21	1	0	1	0	0	0	0	0	0
11–20	23	5	28	4	1	5	8	1	9	4	0	4	1	0	1
21–30	108	4	112	2	1	3	8	1	9	1	1	2	1	0	1
31–40	79	2	81	2	1	3	1	0	1	1	0	1	0	2	2
41–50	32	2	34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
≥ 51	18	1	19	1	2	3	3	1	4	0	0	0	1	0	1
Total	260	19	279	19	16	35	21	3	24	6	1	7	4	2	6

Fuente: Lucal y col. 1998 [41].

La leishmaniasis también es considerada una enfermedad ocupacional, así en el departamento de Cusco una importante población se desplazaba desde las zonas alto andinas donde no existe transmisión de leishmaniasis, hacia las zonas de los lavaderos de oro en el departamento de Madre de Dios en busca de empleos temporales que les permita mantener su economía; estudios realizados en estas zonas (distritos de Ocongate y Carhuayo – provincia de Quispicanchis), encontraron una prevalencia global de leishmaniasis cutánea masculina entre 7 a 15%. Porcentaje que se incrementaba para el grupo de edad comprendido entre 15 a 35 años donde llegaba hasta un 30%. La prevalencia global para la enfermedad mucosa varió entre 1,5% a 5% para la población masculina. Este porcentaje aumentaba en la cuarta década de la vida donde llegaba hasta un 10%. Aproximadamente uno de cada tres varones en promedio refería haber viajado por lo menos en una oportunidad para trabajar en la Amazonía, proporción que sobrepasaba el 80% para el grupo de edad comprendido entre la tercera y cuarta década de la vida. El promedio de episodios migratorios por persona en toda su vida se calculó en cinco para el caso de la Amazonía. La ocupación que con más frecuencia referían haber realizado durante la migración fue para trabajar en los lavaderos de oro (80%), teniendo un carácter temporal, el 75% de los migrantes refirieron haber permanecido en la Amazonía por un periodo menor o igual a tres meses (75%). El riesgo de primoinfección en relación a los episodios migratorios se encontró que producidos 10 episodios migratorios la infección cutánea alcanzaba un 50%. Una tasa de conversión mucosa de 2% anual fue calculado en este grupo de edad. En este estudio se evidenció que luego de 10 años de iniciada la lesión cutánea el 20% de los enfermos ya presentaba compromiso mucoso [9].

Sin embargo estos patrones están variando, se observa actualmente en la zona de Cusco (provincias altas), que las tasas de migración a la selva de Madre de Dios para realizar trabajos en la extracción de oro esta disminuyendo, probablemente por el cambio en la

forma de extracción de este metal, actualmente se utilizan maquinas pesadas como cargadores frontales, donde se necesita menor mano de obra, al ocurrir este cambio en la dinámica de trabajo, la migración esta dirigida a la zona de Quillabamba donde la principal actividad es la recolección de café y cacao. En estas zonas se ven afectados un mayor número de niños y mujeres que también participan de este tipo de actividad extractiva. Se hacen necesarios estudios más profundos para evidenciar estos cambios en los patrones de migración y la presencia de la enfermedad.

En cuanto a la leishmaniasis cutánea difusa, se han presentado muy pocos casos en nuestro país, en el reporte por Lucas y col. entre 1986 a 1993 se mencionan dos casos provenientes del departamento de Junin y un caso procedente del departamento de La Libertad, donde fue aislado en dos de los casos *L.(L.) mexicana* y en un caso *L.(V.) peruviana* [21, 41].

IV. FISIOPATOLOGIA

Inmunología

Siguiendo la inoculación dentro de la piel, los flagelados promastigotes para escapar de la respuesta inmune inespecífica del huésped vertebrado penetran en los macrófagos principalmente por el polo flagelar; hay evidencias que sugieren que no hay un direccionamiento de los promastigotes por el flagelo, por el contrario el macrófago parece dirigirse hasta el parásito. La proteína sérica C3 del complemento se deposita en la superficie del protozooario, reconociéndose así ciertos receptores de membrana del macrófago. Otras moléculas abundantes en la superficie de la *Leishmania* como LPG o Gp63, también se unen a estos receptores. Una vez fijados los promastigotes al macrófago, son englobados en una vacuola parasitófora, que se unen a lisosomas que contienen enzimas proteolíticas que pueden matar y digerir la *Leishmania*; sin embargo esta se diferencia y se transforma en amastigote que resiste esta agresión y se multiplica dentro de estas vacuolas hasta que los macrófagos infectados ya no puedan contener más *Leishmanias* y la célula muere, liberando amastigotes que van a infectar otras células. Las *Leishmanias* al ser destruidos por los macrófagos, liberan antígenos que son expresados en la membrana del macrófago y presentados a los linfocitos T en el contexto de los antígenos de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad [1, 60]. La actividad leishmanicida es probablemente debido al incremento de la capacidad de los macrófagos de producir oxígeno tóxico y radicales de nitrógeno en respuesta al interferon gamma (IFN- γ). En esta entrada la

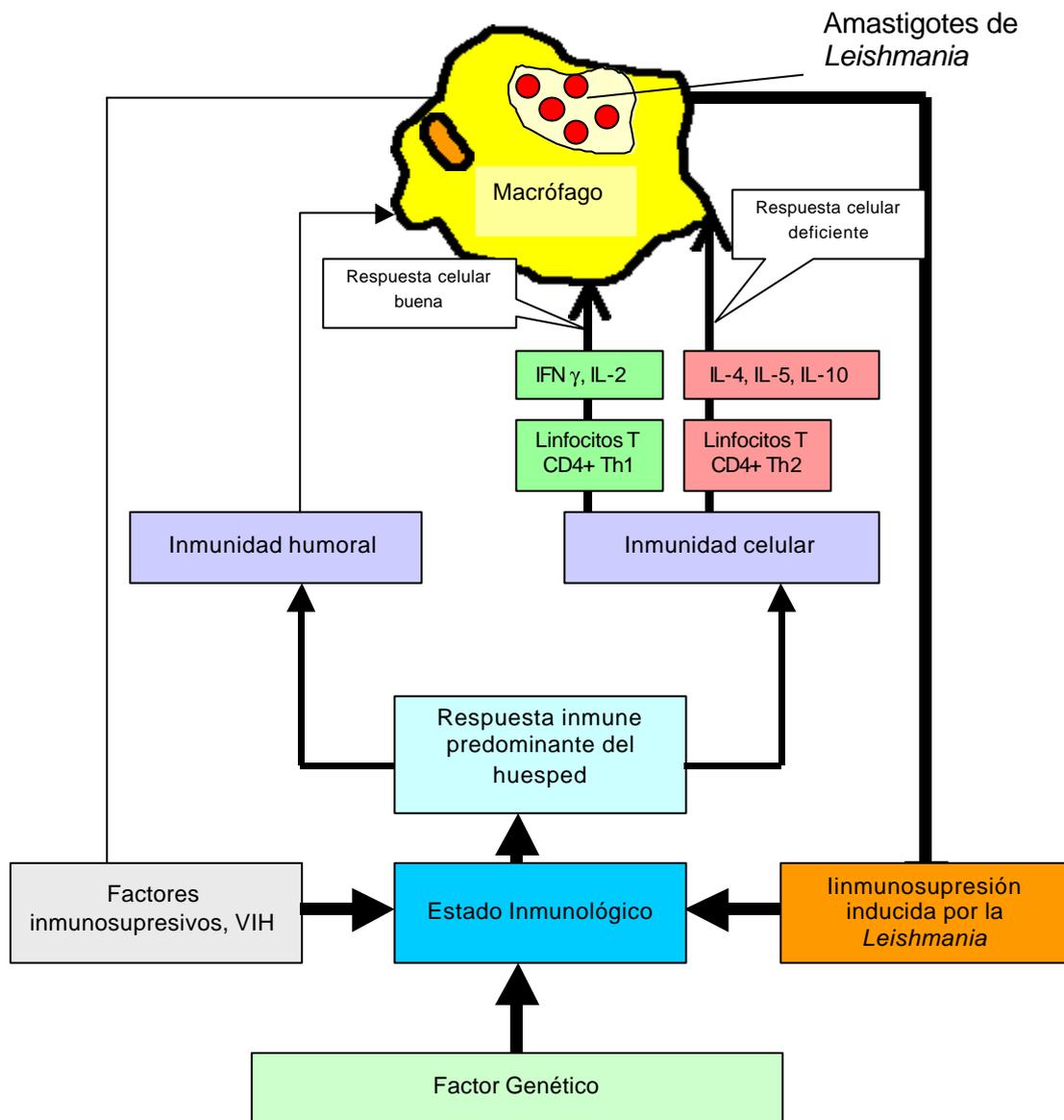
Leishmania induce la producción por el macrófago de factor de necrosis tumoral (TNF- α), el cual potencia la acción del IFN- γ y promueve la activación del macrófago, y TGF- β , asociado a la deactivación del macrófago e inhibición del IFN- γ . Adicionalmente el IFN- γ puede ser producida muy tempranamente por las células Natural Killer (NK) y el TGF- β puede ser transportado por las plaquetas, el cual es el primer elemento en arribar al sitio inflamatorio. La sobrevivencia inicial de la *Leishmania* dentro del macrófago puede depender críticamente de cual de estas citocinas antagónicas predominan en el microambiente de la infección. Adicionalmente, la presencia de la infección por *Leishmania* dentro del macrófago interfiere con la presentación del antígeno y puede influenciar en el curso de la enfermedad.

La recuperación y la resistencia a la enfermedad en la leishmaniasis está fuertemente asociada a la efectividad de la respuesta de las células T, quienes no reconocen la participación de anticuerpos específicos. La inmunidad protectora contra la *Leishmania* ha sido asociada predominantemente al IFN- γ y a la IL-2 producida por linfocitos T CD4⁺ de la subpoblación Th1 (Figura 07). El IFN- γ es conocido como el factor de activación de los macrófagos y la adición de estas citocinas a los macrófagos infectados con *Leishmania* resultan en la muerte de las mismas. Hay también evidencias de la participación de las células T CD8⁺ citotóxicas en el control de la infección por *Leishmania* secretando IFN- γ [59,60]. En contraste al efecto protector de la activación de los linfocitos T CD4⁺ Th1, la predominancia de la activación de subpoblación Th2 y la producción de IL-4 esta asociada con la progresión de la infección por *Leishmania* en animales de experimentación. Entre los factores asociados para contar con una respuesta Th1 o Th2 están la secreción de IL-12 e IL-10 por los macrófagos. La IL-12 induce la producción de IFN- γ por las células NK y una respuesta de tipo Th1, mientras que la IL-10 teniendo un efecto antagónico sobre el IFN- γ conlleva a una respuesta de tipo Th2.

Las respuestas inmunológicas son distintas en las diferentes formas clínicas de la leishmaniasis. Los pacientes con leishmaniasis visceral y leishmaniasis cutánea difusa tienen una depresión de la respuesta de las células T a los antígenos de *Leishmania*, mientras que los pacientes con leishmaniasis cutánea y mucocutánea tienen una fuerte respuesta de las células T a los antígenos parasitarios. La prueba cutánea de Montenegro, de hipersensibilidad tardía, es la demostración de la actividad de esta inmunidad. Una vez positiva la prueba, permanece así indefinidamente, sin embargo la prueba positiva no indica un estado de resistencia a la re-infección. Los estados de inmunodeficiencia están

relacionados con mayor invasión de los parásitos. En la leishmaniasis de tipo difuso se encuentran lesiones múltiples, abundantes parásitos, poca formación de granulomas y al aplicar la prueba de hipersensibilidad se encuentra anergia, todo esto como consecuencia de la deficiente respuesta de la inmunidad celular.

Figura 07: Respuesta inmunológica del huésped frente a una infección por *Leishmania*



Fuente: Adaptado de Paredes y col. 1997 [59]

Los eventos inmunes que se desarrollan en el huésped también está determinado por un componente genético, así tenemos que la susceptibilidad de ratones de laboratorio a la infección de *L. (L.) donovani* está determinada por un gen autosómico simple localizado en el cromosoma 1, el cual ha sido denominado *Lsh* [6]. Este locus genético también controla la susceptibilidad a la *Salmonella typhimurium* y al bacilo Calmette-Guérin (BCG). Diferentes genes controlan la susceptibilidad de los ratones a otras *leishmanias* spp. Los determinantes genéticos en humanos aún no han sido definidos. Los mecanismos por el cual el IFN- γ activa los macrófagos humanos para matar los amastigotes intracelulares no están aún completamente dilucidados. Los macrófagos murinos también pueden ser activados para matar amastigotes de una manera regulada genéticamente por contacto con linfocitos CD4 *leishmania*-específicos que tienen asociado el TNF- α a la membrana de su superficie [62].

Finalmente, la severidad de las lesiones cutáneas puede ser determinada por la inmunidad del huésped, la virulencia del parásito y la conducta del huésped o del vector. El efecto de la inmunidad del hospedero fue demostrado primero por el hallazgo que infecciones secundarias inducen lesiones pequeñas asociadas a una baja tasa de aislamiento del parásito diferente de las infecciones primarias (primoinfección), y segundo por el hallazgo de pocas lesiones en pacientes ancianos. Las diferencias fenotípicas entre las poblaciones de parásitos fueron sugeridas por la observación del tamaño promedio de la úlcera y la variación en número en diferentes poblados de zonas endémicas de leishmaniasis andina (Uta): los pacientes presentaron un mayor número de lesiones en zonas donde las tasas de transmisión fueron altas [17].

Hay evidencias que pacientes con leishmaniasis andina tienen inmunidad protectora contra la reinfección. La variación geográfica en la respuesta clínica entre estos pacientes podría ser debida a la variación genética en la virulencia del parásito porque las montañas andinas constituyen una barrera para el flujo de genes entre las poblaciones de *L. (V.) peruviana*. Las variaciones geográficas en el tamaño de la lesión podría también ser causada por las diferencias climáticas, las cuales podrían afectar la tasa de crecimiento de las leishmanias como también el riesgo de superinfecciones bacterianas o fúngicas. La primera evidencia de la inmunidad protectora adquirida en pacientes con leishmaniasis cutánea andina resulta en una reducción del tamaño, pero no del número de lesiones secundarias. El número de lesiones también disminuye con la edad del paciente. Hay evidencias que merecen mayor investigación como aquella donde los pacientes procedentes de la zona de Piura presentan lesiones más grandes que aquellos procedentes de Lima o Ancash, y que los pacientes en Piura responden menos al tratamiento [16, 17].

Histopatología

En la histopatología se encuentra tanto para las formas cutáneas y mucocutáneas una inflamación crónica, frecuentemente granulomatosa, comprometiendo la dermis o el corión de la mucosa. En las lesiones más recientes se encuentran con mayor frecuencia los parásitos que en aquellas lesiones antiguas. En la piel son más abundantes en las papilas dérmicas o en las proximidades de las áreas de necrosis donde el infiltrado se presenta más denso. Los parásitos se localizan en el intersticio o en el interior de los macrófagos. Con las técnicas de inmunofluorescencia e inmunoperoxidasa se facilita el encuentro de las *Leishmanias* cuando con las técnicas de rutina se encuentran escasos parásitos.

En los casos de leishmaniasis cutánea la primera reacción frente a la presencia del parásito en los tejidos, consiste en un infiltrado de polimorfonucleares neutrófilos de forma fugaz, que en seguida es reemplazado por infiltrado histiolinfoplasmocitario característico, el cual fue interpretado como la reacción basal. Conforme progresa la lesión, coincidiendo con el aumento de anticuerpos circulantes a nivel de los tejidos, ocurren fenómenos necróticos en el seno del infiltrado celular, eventualmente acompañado de vasculitis. Posteriormente las áreas de necrosis son parcialmente rodeadas por macrófagos activados y por células gigantes, justamente cuando ocurre disminución de la carga parasitaria, determinada por los fenómenos necróticos, caracterizando una respuesta pos-necrótica.

Con la desaparición de los residuos necróticos la lesión queda constituida por una reacción granulomatosa de tipo desorganizado, aparte del infiltrado de base. Finalmente la respuesta tisular vuelve al punto inicial con una presencia exclusiva de infiltrado histolinfoplasmocitario, perdurando mientras exista señales de agresión tisular. Se encontró que los episodios de necrosis tisular y de reacción granulomatosa desorganizada puede volver a ocurrir durante la evolución de la lesión. Después de la cura espontánea de la lesión o bajo tratamiento, el infiltrado celular en los tejidos comienza a desaparecer, persistiendo por algún tiempo después del cierre de la lesión [48].

V. CLINICA

Las manifestaciones clínicas de la leishmaniasis son variables y están relacionadas en parte a la cepa del agente infectante, al medio ambiente y la respuesta inmune del hospedero. Cuatro diferentes formas clínicas son bien caracterizadas: leishmaniasis cutánea, leishmaniasis mucocutánea, leishmaniasis cutánea difusa y la leishmaniasis visceral. En

este capítulo, principalmente revisaremos la leishmaniasis cutánea y mucocutánea de las Américas. Sólo en forma resumida se presentará la clínica de la leishmaniasis visceral y cutánea difusa al final del capítulo.

Leishmaniasis cutánea

La aparición de las lesiones cutáneas a veces se encuentra asociada con la picadura del vector; sin embargo a pesar que el periodo de incubación para desarrollar la enfermedad clínica evidente puede variar de semanas a meses, un trauma local puede activar una infección latente [33]. En promedio, después de un período de incubación que varía entre dos semanas a dos meses o más, aparece en la piel una pequeña lesión inicial con aspecto de una pápula eritematosa de unos 3 mm, un nódulo o una simple induración que puede ser única o múltiple. En general estas lesiones respetan palmas, plantas y cuero cabelludo [8].

La especie de leishmania infectante, la localización de la lesión y la respuesta inmune del huésped son los principales determinantes para las manifestaciones clínicas y la cronicidad de las lesiones no tratadas. Por ejemplo las lesiones causadas por la *L.(L.) mexicana* tienden a ser pequeñas y menos crónicas que aquellas causadas por *L.(V.) braziliensis*. En la leishmaniasis producida por *L.(V.) peruviana* se presenta principalmente formas pápulo-foliculares y las llamadas “nodulares dérmicas”, a diferencia de las lesiones cutáneas producidas por la *L.(V.) braziliensis* donde predominan las formas ulcerosas francas [65]. La leishmaniasis causada por *L.(V.) guyanensis*, causa úlceras múltiples que, sin tratamiento pueden extenderse por las cadena linfáticas de forma similar a la esporotricosis; en una baja proporción de casos muestran tendencia a la forma mucocutánea. Las lesiones ulcerosas que produce la *L.(V.) panamensis* no tienden a la curación espontánea; y presentan afectación linfática comúnmente en forma de rosario. La leishmaniasis producida por la *L.(L.) amazonensis* raras veces produce enfermedad en el hombre, puesto que es transmitida por un vector muy poco antropofílico; la lesión única o múltiple, tiene una fuerte tendencia a producir leishmaniasis cutánea difusa resistente a la curación [1]. La *L.(V.) lainsoni* produce principalmente lesiones cutáneas [41].

Se ha relatado como un signo precoz en los casos de leishmaniasis cutánea la aparición de nódulos linfáticos satélites. El inicio de los síntomas linfáticos pueden aparecer antes, simultáneamente o después de la ulceración de la piel, y en casos muy raros podría inclusive ser el único signo de infección. Barral y col. observaron nódulos linfáticos aumentados de tamaño en 24 de 36 pacientes infectados con *L.(V.) braziliensis* en el

estado de Bahía – Brasil [7], hallazgo confirmado por otros investigadores en el estado de Ceará, donde se reportó un 77% de pacientes con compromiso de nódulos linfáticos acompañando a las lesiones en la piel, esta linfadenopatía precedió dos semanas en promedio a las lesiones cutáneas en aproximadamente dos tercios de los casos. Asimismo, se encontró una mayor respuesta a la intradermoreacción en las personas con linfadenopatía, así como una mayor proliferación linfocitaria después de un estímulo con antígenos específicos. Diferente a lo encontrado en los pacientes que no presentaban linfadenopatía y que tenían una alta frecuencia de infección previa [66].

La forma cutánea de la leishmaniasis se caracteriza por presentar lesiones muy particulares, siendo la más frecuente las lesiones de tipo ulcerosas. Las primeras manifestaciones son pequeñas lesiones caracterizadas por máculas rosadas o rojas, pruriginosas, del tamaño de la cabeza de un alfiler o de una lenteja, que tiene semejanza a las picaduras de los insectos, a los pocos días éstas se elevan y adquieren un carácter papuloso, presentando una base firme, indurada e hiperémica [8]. Con estas características de la lesión primaria, difícilmente esta patología es detectada en su fase inicial, pasando a veces desapercibida inclusive por el propio enfermo. Sin embargo en épocas donde ocurren brotes epidémicos, puede ser fácilmente diagnosticado en este estadio por el hallazgo de los parásitos en las lesiones.

Después de varios días esta lesión inicial se ulcera espontáneamente y se recubre de un líquido amarillento y adherente, que posteriormente da lugar a la costra. Debajo de esta costra la lesión se extiende en superficie y profundidad, pueden además aparecer lesiones satélites que pueden unirse a la inicial, y dan lugar a una gran ulceración. La úlcera característica es generalmente redondeada, indolora, con bordes bien definidos y cortados en forma de sacabocado; este borde es hiperémico, levantado e indurado, que recuerdan la imagen de un cráter (Foto 02). Cuando se desprende la costra se observa un fondo granuloso, limpio y exudando líquido no purulento -no hay tendencia al sangrado espontáneo-, presenta un color rojizo a veces de color amarillento cuando hay depósito de fibrina, no hay signos de flogosis como edema o calor [42]. Sin embargo, cuando se presentan infecciones bacterianas sobre agregadas, comúnmente observadas en nuestro medio, esta úlcera puede tornarse dolorosa, exudativa y purulenta. Usualmente en el trabajo de campo podemos encontrar formas atípicas de estas lesiones ulcerosas, pudiendo observar lesiones cubiertas con diferentes sustancias tipo ceniza, polvo de pilas, líquido de batería entre otros, que en algunas oportunidades estas sustancias producen quemaduras, es así que estas lesiones adquieren una forma costrosa, sin embargo al retirar esta costra podremos observar la lesión característica.

La piel alrededor de la lesión no presenta alteraciones, presentando aspecto y coloración normales. Sin embargo en casos de larga evolución, la piel que rodea a la úlcera puede encontrarse indurada y de color violáceo.

En los primeros meses de evolución de la enfermedad, cuando la relación parásito-huésped muestra un desequilibrio a favor del primero, la úlcera tiende a crecer hasta un tamaño máximo que varía en función de la respuesta inmune del huésped y de la especie de leishmania infectante. Después de algunos meses la lesión llega a medir varios centímetros, inclusive algunas veces llegan a medir hasta 20 cm, y con frecuencia los parásitos invaden los cordones linfáticos, y producen linfangitis y linfadenitis regional, la cual se palpa como un rosario. Posteriormente, casi siempre las lesiones se estabilizan y a medida que empieza a prevalecer la reacción del huésped, la enfermedad tiende a evolucionar hacia la cura espontánea, siendo en la mayoría de las veces entre un periodo de seis meses a 3 años [14].



Foto 02: Leishmaniasis cutánea [tomado 33].

Se describe también una forma de presentación verrucosa, en muchas de ellas en ningún momento se presenta una forma ulcerada. Las lesiones también tienen forma redondeada u ovalada. La superficie de la lesión en general es de color oscuro, puede ser fina o gruesa y de superficie lisa o rugosa. Con el tiempo puede crecer transformándose en una forma vegetante. En estos casos al limpiar la lesión no se debe retirar la superficie ya que no hay costra sino se trata de la lesión vegetante. (Foto 03).



Foto 03: Leishmaniasis cutánea verrucosa [Cortesía Hna. María Teresa Ruiz–Hospital Antonio Lorena. Cusco].

Otra forma de presentación puede ser la forma nodular, que se puede palpar como un nódulo, la superficie es lisa, pero puede ulcerarse (formas ulcero nodulares). A veces, alrededor de una lesión ulcerosa central o de la cicatriz que esta dejó se forman varios nódulos, este aspecto también es bastante típico de la leishmaniasis [54].

Las formas vegetantes, también pueden presentarse, se tiene una superficie irregular, rugosa o hasta sobresaliente en forma de una coliflor y presentar pedículo. En algunos casos esta se puede desarrollar de una lesión inicialmente ulcerosa, costrosa o simplemente nodular [54].

Los pacientes con leishmaniasis cutánea andina mayormente sólo sufren lesiones cutáneas, sin embargo las membranas mucosas pueden ser comprometidas ocasionalmente: una

directamente relacionada a la continuidad de una lesión con la mucosa para el caso de lesiones producidas en el rostro [79], y una forma más rara descrita por Llanos Cuentas que sería por metástasis [44].



Foto 04: Leishmaniasis cutánea en niños [Cortesía Dr. Gustavo Sierra Romero. Núcleo de Medicina Tropical. Universidad de Brasilia].

Leishmaniasis mucocutánea

Las lesiones mucosas secundarias pueden aparecer existiendo todavía las manifestaciones cutáneas o cuando estas ya han cicatrizado que es lo más frecuente. En los casos de lesiones mucosas ya no existe la tendencia a la cura espontánea. Tejada en zonas de Cusco y Madre de Dios encontró que el 40,8% de las manifestaciones mucosas se iniciaron después de uno o dos años de iniciada la enfermedad, siendo la mayor frecuencia a los dos años (24%), un 20% de casos se presentó entre 3 a 5 años[74]. Pessoa y Barreto en el Brasil, afirman que 70% de las lesiones mucosas surgen en los primeros 5 años después de la aparición de la lesión cutánea. Se describe la aparición de lesiones mucosas entre 20 a 30 años después de la resolución de la lesión primaria, cuya cicatriz puede ser observada en la piel.

En aproximadamente un tercio de los pacientes la enfermedad se manifiesta primariamente en las mucosas, sin presentar antecedentes de lesiones en la piel [26]. En estos casos es

posible que la infección primaria haya sido inaparente, o que se haya manifestado como una lesión mínima pasando desapercibida para el propio paciente, -una razón más para que la piel del paciente sea examinada minuciosamente-. Las lesiones mucosas se instalan de preferencia en las vías áreas superiores, comprometiendo las estructuras anatómicas mas ventiladas por el pasaje del aire inspirado. Es muy frecuente que las lesiones mucosas comiencen a nivel del tabique nasal cartilaginoso, pero pueden también comenzar en otras partes de las vías áreas superiores. Se ha reportado un caso de comienzo en la laringe, donde las manifestaciones clínicas comenzaron por una alteración de la voz [79]. Las lesiones mucosas se extienden con mayor rapidez que las cutáneas, pueden cubrir toda la mucosa nasal, faringe, laringe, llegar a la tráquea y hasta los bronquios en aproximadamente 2 años.

En el compromiso nasal se presenta una coloración violácea de la piel que no llega a la zona de los huesos propios de la nariz, siendo nítida la separación; después la lesión se profundiza, se presenta una pericondritis y se vuelve dolorosa. La lesión corrientemente se inicia en el septum cartilaginoso, por el cornete inferior y raramente por el suelo de la nariz (vestíbulo), hay hipertrofia vascular y de los orificios pilo-sebáceos, produciendo abundante seborrea, cuando las lesiones están avanzadas, se presenta exudación, ulceración de toda la mucosa, ulceración del cartílago, y al destruir la mucosa del otro lado se produce la perforación que puede dar destrucción parcial o total del tabique, esto determina la caída de la punta de la nariz. El rubor, infiltración y edema, da mayor volumen a la punta de la nariz y alas, pudiendo sobrepasar el surco nasogeniano. A esta nariz grande de la leishmaniasis se le conoce con el nombre de “nariz huanacoide”, “nariz tapiroide”, por comparación con la nariz de la sachavaca, algunas veces también le llaman “nariz de polichinela”, “nariz de camello” o “nariz de papagayo” (Fotos 05 y 06). La perforación del tabique nasal y el achatamiento de la nariz sin ulceración de la piel, es muy propio de la leishmaniasis mucocutánea (espundia), y que nunca se ha visto en la leishmaniasis cutánea andina, en esta entidad se “carcomen” de preferencia las alas de la nariz [79].

El paciente puede presentar como sintomatología catarro nasal, ardor y respiración forzada, hemorragia al extraerse las costras, y si hay infecciones sobre agregadas la secreción es purulenta y puede profundizarse la lesión mucosa y continuar con la mucosa del vestíbulo y labio superior. Este proceso puede extenderse a la piel de la nariz semejando una rinofimia, hasta que se presenta la ulceración de la piel, pueden destruirse después las alas nasales, quedando sólo los orificios de los elementos óseos. La proliferación del borde del tabique que queda puede llevar a la obstrucción de las fosas nasales. En ciertos casos se presentan formaciones pseudo-poliposas, siendo la dificultad respiratoria la mas saltante. También se

describe una forma atrófico-costrosa, donde a veces sólo se presentan abundantes costras que dificultan la respiración, siendo su remoción muy dolorosa.



Foto 05: Leishmaniasis mucocutánea [Cortesía Hna. María Teresa Ruiz–Hospital Antonio Lorena. Cusco].



Foto 06: Leishmaniasis mucocutánea [Cortesía Hna. María Teresa Ruiz–Hospital Antonio Lorena. Cusco].

Las lesiones en la boca, comprometen de preferencia el paladar, los pilares, la úvula y secundariamente vienen los procesos destructivos; las amígdalas raramente son afectadas de inicio y no dan reacción ganglionar, en la cara posterior de los labios (vestíbulo) toma aspecto úlcero granuloso. Las lesiones palatinas y vestibulares respetan las encías. Las lesiones del paladar son con más frecuencia proliferativas que destructivas, la úvula suele hipertrofiarse o ulcerarse y algunas veces puede desaparecer. Las lesiones linguales son

muy raras, Muhlens reproduce un caso que hubo en el Hospital 2 de Mayo, muy parecido a una glositis sifilítica [79]. También se pueden hallar el compromiso de la mucosa gingival e interdientaria. En cuanto a las lesiones de la hipofaringe, laringe y traquea se caracterizan por un compromiso de los repliegues arite-epiglóticos y aritenoides, dando lesiones hipertrofiantes que producen disfonía, afonía y asfixia; la epiglotis también se puede encontrar comprometida. Las cuerdas vocales también se hallan infiltradas.

La leishmaniasis mucocutánea en los primeros años de su evolución compromete muy poco el estado general, se pueden encontrar enfermos con úlceras extensas en el rostro que realizan normalmente su trabajo; sin embargo cuando las lesiones mucosas estas muy avanzadas y comprometen la mucosa de la boca y la laringe, la alimentación y la respiración se encuentran alteradas, con el consiguiente compromiso del estado general. Algunos enfermos pierden casi por completo la voz y se vuelven sordos [79]. Algunos pacientes viven salivando constantemente y el aliento se torna fétido probablemente por el compromiso de las glándulas mucosas y salivares ya sea por la leishmania misma o por infecciones sobre agregadas que se presentan constantemente. En estas condiciones donde también se encuentra dificultad para la alimentación, los enfermos presentan desnutrición, con la consiguiente aparición de otras infecciones sobre agregadas como el caso de la tuberculosis. En Cusco se encontró un 4,63% (35/756) de casos de TBC pulmonar en pacientes con leishmaniasis mucocutánea; sin embargo al analizar entre todos los pacientes que presentaban TBC pulmonar, el 62,8% (22/35) de ellos presentaba leishmaniasis severa con compromiso de tres mucosas y/o compromiso laríngeo [Cruz M. Comunicación personal]. Este tipo de pacientes con lesiones severas, si no son tratados inclusive pueden llegar a la muerte, algunas veces por edema de glotis o por una complicación aguda [79].

Leishmaniasis cutánea difusa

Un aspecto peculiar de la leishmaniasis cutánea es observada en la forma llamada difusa o hansenoide. La enfermedad se caracteriza por la presencia de nódulos aislados o agrupados, máculas, pápulas, placas infiltradas y en algunos casos lesiones verrucosas. Las lesiones muestran generalmente límites imprecisos que se confunden con la piel normal, dando a la enfermedad un aspecto que recuerda a la lepra lepromatosa [26]. La enfermedad parece iniciarse bajo la forma de lesiones localizadas, de aspecto nodular o en placa infiltrada que poco a poco se disemina por todo el cuerpo. El examen histopatológico revela frecuentemente atrofia de la epidermis y la presencia en la dermis de granulomas bien

constituidos, donde predominan células con citoplasma vacuolizado, llenas de parásitos. Estas lesiones no curan espontáneamente y tienden a la recaída después del tratamiento.

Leishmaniasis visceral

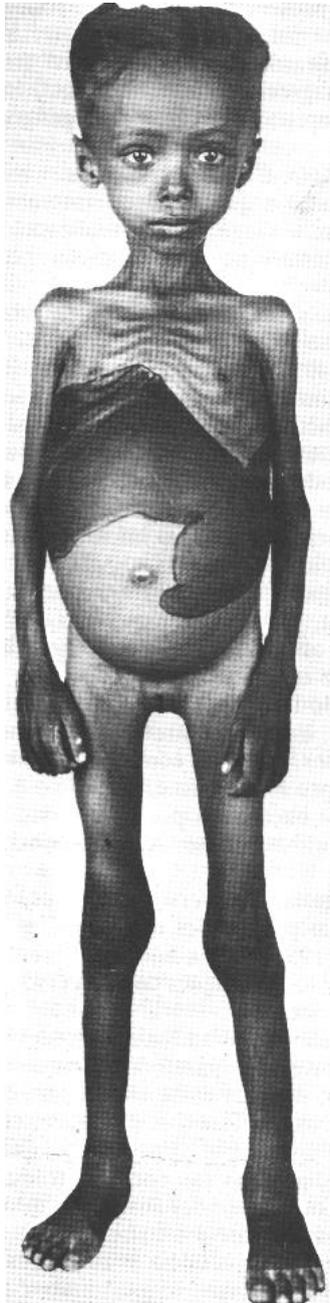


Foto 07: Leishmaniasis visceral
[De: Veronesi. Doenças
Infecciosas e Parasitarias.
Oitava Ed. Brasil. 1991: 709].

Después de la picadura del vector, existe un periodo de incubación que varía entre 4 a 10 meses. En muy pocos casos se encuentran lesiones en la puerta de entrada, ya que la mayoría pasa desapercibida. En pocos casos la enfermedad es aguda y en su mayoría tiene una evolución crónica. Cuando ocurre la invasión visceral se inicia la fiebre, casi siempre progresiva y elevada, remitente o intermitente, que duran semanas y se alterna con periodos afebriles, también de semanas. El tipo de fiebre se asemeja bastante al de una infección por *Plasmodium falcíparum*, posteriormente la fiebre se torna persistente y ondulante.

El bazo crece gradualmente y sobrepasa el reborde costal. En la fase crónica la esplenomegalia es muy marcada y puede llegar hasta la fosa iliaca derecha, abultando considerablemente el abdomen. También se encuentra hepatomegalia pero en menor magnitud que el crecimiento del bazo. Existe una linfadenopatía generalizada, especialmente de ganglios mesentéricos. La piel se encuentra hiperpigmentada, signo que origino su nombre en la India.

En los niños se sospecha de la enfermedad cuando existe fiebre y esplenomegalia y proceden de un área endémica (Foto 07). Después de varios meses de enfermedad el paciente llega a la emaciación, generalmente con edema de miembros inferiores; presenta anemia, leucopénia y trombocitopénia. La mayoría de los niños no tratados mueren pocos meses después de iniciada la enfermedad.

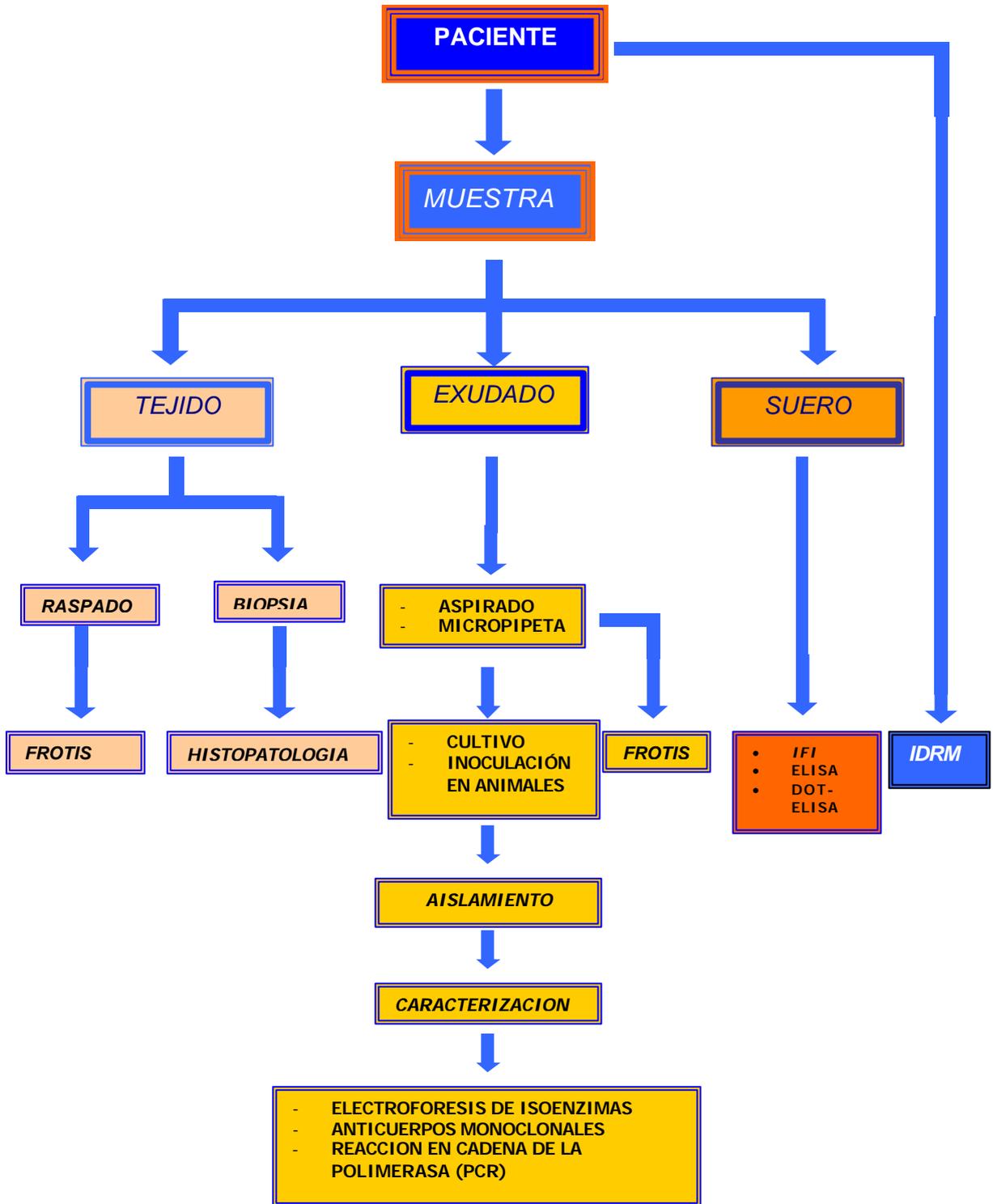
VI. DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

Para llegar al diagnóstico de leishmaniasis, primero se debe considerar los antecedentes epidemiológicos. Es importante conocer el lugar de procedencia del paciente, residencias anteriores considerando la permanencia o la visita a áreas endémicas de leishmaniasis, antecedentes ocupacionales relacionados como trabajo en lavaderos de oro, recolección de café, cacao en las zonas de selva de nuestro país. Dentro de los antecedentes también se deben considerar la presencia de lesiones cutáneas anteriores que pueden haber sido catalogadas como leishmaniasis o no, que demoraron en cicatrizar teniendo el antecedente de haber estado en un área endémica de leishmaniasis. Después de considerar los antecedentes, el otro diagnóstico es clínico, que de acuerdo a las características mencionadas nos inclinarán a definir si se puede tratar de una leishmaniasis cutánea o mucocutánea. Finalmente, para confirmar si se trata de leishmaniasis se procederá al diagnóstico de laboratorio, los cuales se agrupan en métodos directos (métodos parasitológicos) y los métodos de diagnóstico indirecto que son los métodos inmunológicos.

El diagnóstico definitivo de leishmaniasis requiere la demostración del parásito, que puede ser observado en forma de amastigote, en aquellas muestras procedentes de las lesiones, y/o en su forma de promastigote cuando son aislados de los cultivos. El parásito puede ser demostrado a través del frotís, cultivo, histopatología y a través de la inoculación en animales. Sin embargo este diagnóstico parasitológico muchas veces puede ser difícil de establecer, especialmente en las lesiones muy crónicas.

Los métodos indirectos se basan en la detección de la enfermedad a través de la respuesta inmune celular y/o de la respuesta inmune humoral a través de anticuerpos específicos desarrollados como consecuencia de la enfermedad: estos incluyen la intradermorreacción de Montenegro (leishmanina), el método de ELISA/ DOT-ELISA y la inmunofluorescencia indirecta (IFI). Las principales pruebas a ser descritas obedecen a la factibilidad de ser realizadas en los ES del primer nivel de atención (Laboratorios del Nivel Local) como son el frotís y la intradermorreacción de Montenegro, también se debe realizar el reconocimiento, recolección y captura de *Lutzomyias* (Fluxograma N° 2). En los establecimientos de salud que no cuentan con laboratorios (Unidades Recolectoras de Muestras) estas pueden tomar la muestras para frotís y enviarlas a los laboratorios de referencia [51, 52]. Se presenta a continuación los procedimientos de laboratorio según las recomendaciones del Instituto Nacional de Salud (INS-MINSA) [52].

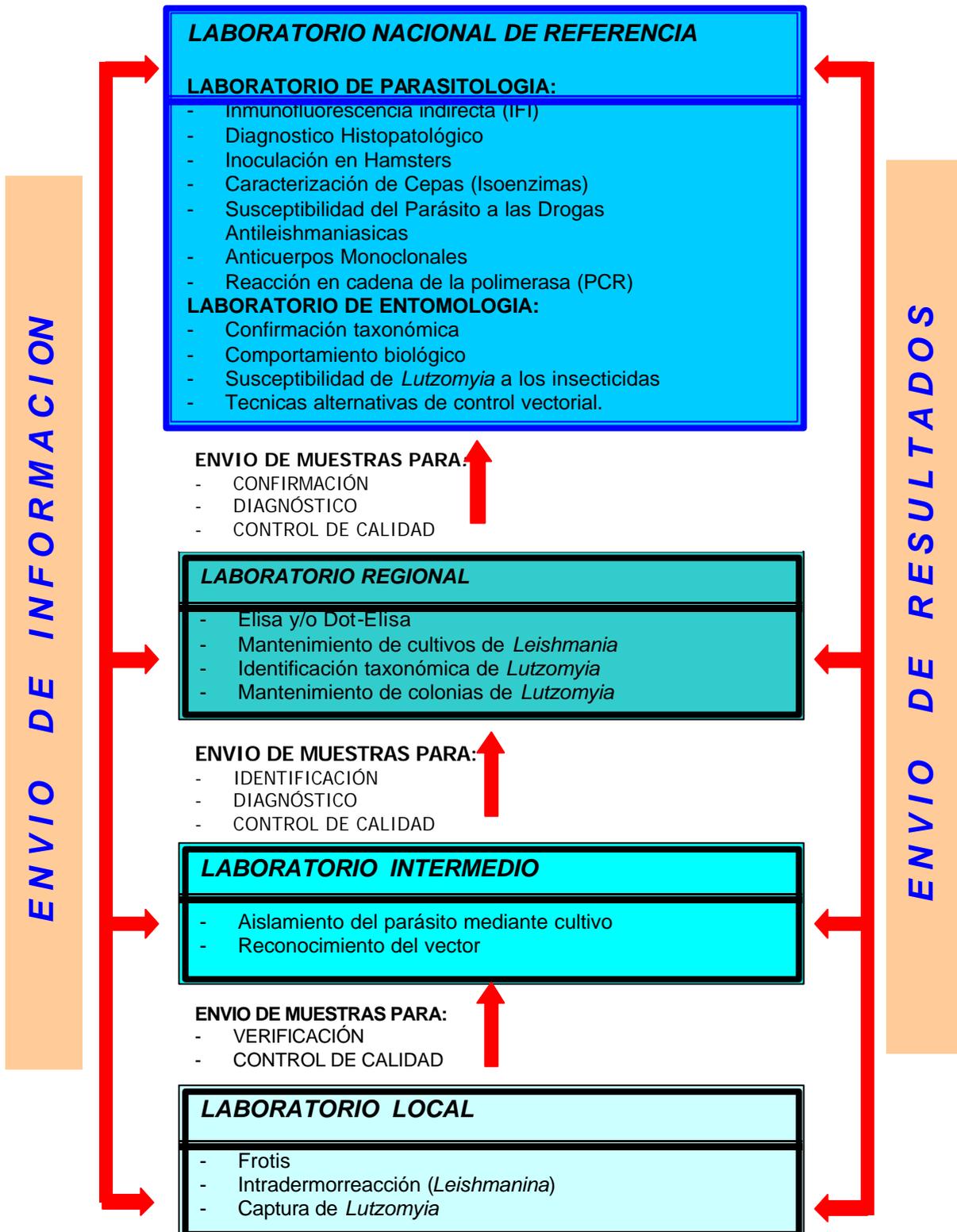
FLUXOGRAMA N°1
PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO EN LEISHMANIASIS, SEGÚN TIPOS DE MUESTRAS



Fuente: Instituto Nacional de Salud. Manual de Procedimientos de Laboratorio para el Diagnóstico de Leishmaniasis.

FLUXOGRAMA N° 2

PRUEBAS DE LABORATORIO POR NIVELES EN LA RED NACIONAL DE LABORATORIOS DE SALUD.



Fuente: Instituto Nacional de Salud. Manual de Procedimientos de Laboratorio para el Diagnóstico de Leishmaniasis.

Frotis de la lesión

Es el examen más utilizado actualmente para el diagnóstico de la leishmaniasis en el País, gracias a la implementación de una red de laboratorios locales, sub regionales y regionales en todo el ámbito nacional.

En las lesiones iniciales sin contaminación bacteriana, es posible obtener una buena muestra y encontrar las formas amastigotes intracelulares o fuera de las células cuando éstas se rompen, por acción mecánica de la toma de muestra. En la leishmaniasis de tipo difuso se encuentran parásitos abundantes; en las úlceras crónicas son escasos. Cuando han pasado varios años existe fibrosis o contaminación y difícilmente se observan parásitos en el extendido.

La muestra para el frotis se puede obtener a través de la escarificación de la superficie o del borde de la lesión (surco dérmico), utilizando un bisturí; también algunos utilizan un palito de madera con una de sus extremidades en bisel o con un escarificador [56], todos previamente esterilizados. La compresión de la lesión lleva a una isquemia y aumento de la linfa dérmica, lo que puede mejorar el rendimiento de la prueba (Fotos 08 y 09).



Foto 08: Toma de muestra con palito de madera [tomado de 49].



Foto 09: Frotís [tomado de 49].

La muestra también se puede obtener por punción aspirativa, que puede ser realizada con una micro pipeta estéril (capilares sanguíneos aguzados en uno de sus extremos), o se puede utilizar una jeringa de 3 ml con aguja de 25 x 5/8, utilizando en ella 1 ml de una solución salina estéril, después de anestesia local con Lidocaina al 2%.

Asimismo a partir de la muestra para biopsia y después de retirar el exudado en una superficie absorbente (papel filtro), se realiza varias compresiones del fragmento de tejido sobre la superficie de la lámina (impresión por aposición). Tanto el frotís como la impresión por aposición deben ser realizados en láminas porta objetos limpias, desengrasadas y secas.

Los procedimientos para la toma de muestra recomendado por el INS se encuentran descritos en los Anexos; así como las recomendaciones para el envío de las muestras por la Unidades Recolectoras.

La tasa de demostración parasitaria a través del frotis es variable, sin embargo su sensibilidad es baja y dependerá de la destreza de la persona que realiza la lectura de la lámina. Se tienen reportes en Perú de un 4,7% de positividad [17], en Colombia de un 16% [77]. Estos hallazgos también se pueden observar en las notificaciones semanales a la OGE, donde para el año 1999 en la DISA Ancash sólo se tuvo un 29% de casos

confirmados del total de casos notificados (confirmados más probables) y en la DISA Piura I sólo se tuvo un 26,9% de casos confirmados, teniendo en cuenta que en el grupo de los casos confirmados pueden estar incluidos varios métodos de diagnóstico.

De otro lado, se tienen reportes desde Guatemala donde mencionan que la toma de un mayor número de muestras para frotis por cada paciente incrementa la sensibilidad de la prueba, así tenemos, que con una muestra se obtuvo un 70% de sensibilidad, con dos muestras el 84%, con tres muestras el 92%, con 4 muestras el 97% y con 5 a más muestras se lograron identificar a todos los casos de leishmaniasis [57].

Intradermoreacción de Montenegro

La reacción positiva indica contacto previo y tiene mayor valor en el estudio de lesiones crónicas o evaluaciones epidemiológicas.

Es un método indirecto para el diagnóstico de la leishmaniasis, es una reacción de hipersensibilidad tardía, conocida con el nombre de prueba de Montenegro en memoria de João Montenegro que fue el primero en aplicarla en 1924 [55]; también se le conoce como la prueba de la leishmanina. Consiste en la aplicación de un antígeno extracto soluble preparado a partir de promastigotes procedentes de cultivo. La leishmanina se aplica intradérmicamente en la cara anterior del antebrazo izquierdo del paciente y se hace la lectura entre 48 a 72 horas como máximo (Fotos 10 y 11).

La prueba aparece positiva en las siguientes situaciones:

- Uno a tres meses después de haber adquirido la infección.
- Puede permanecer indefinidamente positiva aún después de haber curado las lesiones.

Es un test de gran valor predictivo debido a su alta sensibilidad; se ha demostrado un 96% de positividad de la prueba cuando es realizada dentro de los tres años de iniciada la enfermedad y disminuye a 70% después de los 30 años; asimismo se ha reportado la persistente negatividad a la prueba, aun teniendo serología positiva [35].

La prueba puede ser negativa (falsos negativos) en los siguientes casos:

- Antes de los 3 a 4 meses de iniciada la lesión cutánea.
- En la leishmaniasis cutánea difusa.
- En la leishmaniasis visceral y en pacientes inmunosuprimidos.

Las pruebas falsos positivos se pueden presentar en pacientes con:

- Enfermedad de Chagas
- Tuberculosis

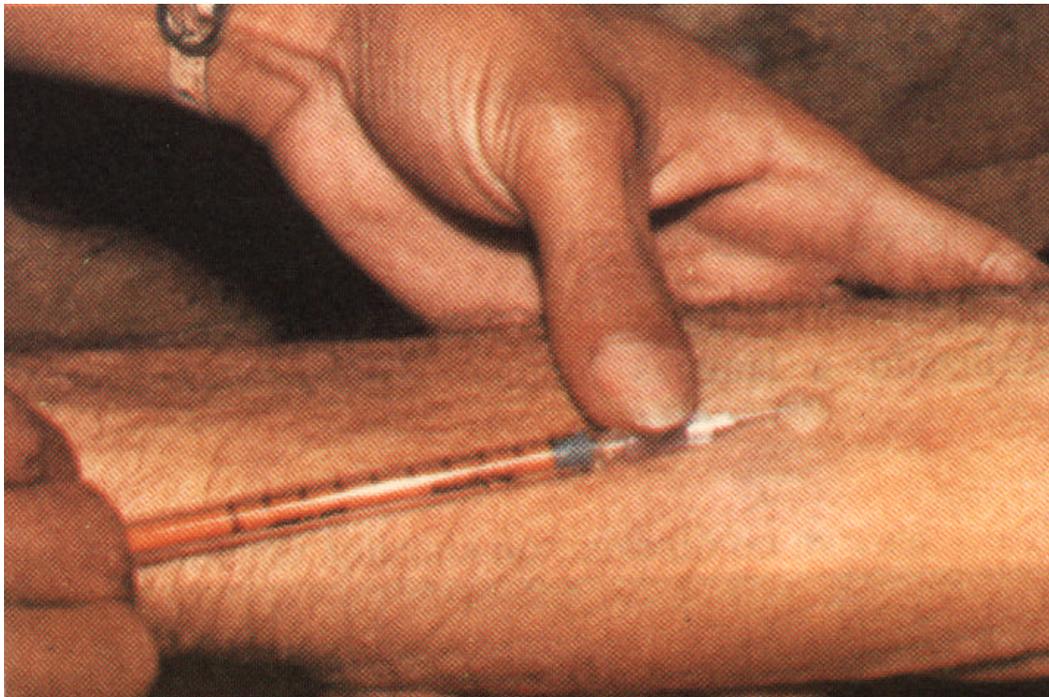


Foto 10: Intradermoreacción de Montenegro [tomado de 49].



Foto 11: Lectura de la Intradermoreacción de Montenegro.

En áreas endémicas se debe tener en consideración los antecedentes de leishmaniasis anterior o exposición al parásito sin enfermedad; estudios hechos en Brasil encontraron un

8,2% de personas que presentaron reacción positiva sin ningún antecedente de lesiones evidentes, indicando la presencia de infecciones subclínicas [35]; otros reportan en poblaciones de área endémicas una positividad entre 20 a 30% (en ausencia de lesión activa o cicatriz). En las lesiones mucosas la reacción casi siempre es positiva y con frecuencia se puede observar ulceraciones y necrosis local, y raramente en personas muy sensibles se puede presentar fiebre y adenopatía satélite. Asimismo este tipo de efectos colaterales se puede presentar en casos de utilizar una mayor dosis del antígeno [78]. En pacientes coinfectados con leishmaniasis y VIH el resultado de la prueba puede ser tanto positiva o negativa [59].

Un punto importante ha resaltar 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, como el que se presenta en el trabajo de campo, pierde su potencia, más no su sensibilidad [78].

Inmunofluorescencia indirecta (IFI) y/o test enzimáticos (ELISA)

<p>Estas reacciones son muy útiles, principalmente en casos con lesiones extensas o múltiples y en el diagnóstico precoz de las lesiones mucosas secundarias o primarias. Asimismo para el seguimiento post-tratamiento.</p>

Estas pruebas detectan anticuerpos anti-leishmania circulantes en el suero del paciente a títulos generalmente bajos, el método más empleado es la inmunofluorescencia indirecta (IFI). En las lesiones ulceradas por *L. (V.) braziliensis* la sensibilidad a la IFI esta en torno del 70% dentro del primer año de iniciada la enfermedad; en cuanto que en las lesiones por *L. (V.) guyanensis* la sensibilidad es menor. Algunos pacientes son persistentemente negativos.

Las lesiones múltiples tanto cutáneas como mucosas están asociadas con títulos más altos. De otro lado, las lesiones mucosas presentan títulos más altos que las lesiones cutáneas [15], y muestran títulos elevados persistentemente. El umbral de reactividad para anticuerpos IgG para el Instituto Nacional de Salud es una dilución 1/40 [52].

En pacientes infectados con VIH y leishmania ya fueron reportados hasta un 100% de seropositividad a leishmaniasis en el sur de Francia, sin embargo en España sólo fue detectado en el 35% de pacientes coinfectados, se ha postulado que aquellos pacientes con seropositividad serían pacientes que fueron infectados con leishmania antes de presentar el

SIDA, y aquellos con serología negativa serían aquellos que se infectaron con leishmaniasis posteriormente a presentar SIDA [59]. Asimismo, la IFI puede presentar falsos negativos cuando se ha iniciado corticoterapia.

Después del tratamiento y la cura clínica en ambas formas de la enfermedad los títulos caen o desaparecen completamente, pudiendo ser de utilidad como criterio de cura. El porcentaje de pacientes seropositivos disminuye progresivamente con el tiempo y se describe que sólo un tercio de los pacientes fueron seropositivos después de los 30 años de enfermedad [35].

Esta prueba es muy importante para el seguimiento de los pacientes, por lo cual se debe realizar un monitoreo serológico, la primera muestra se debe recolectar en el primer contacto con el paciente, la segunda muestra debe ser tomada después de un mes de curada la lesión, una tercera muestra idealmente debería ser tomada a los 3 meses, otra a los 6 meses y una última al año de la cicatrización de la lesión.

La IFI puede presentar reacción cruzada (falsos positivos) con la [73]:

- Leishmaniasis visceral
- Enfermedad de Chagas u otras infecciones por tripanosomideos
- Hanseniasis
- Malaria

Cultivo de leishmanias

El parásito crece relativamente bien en medios de cultivo, entre 24°C a 26°C, como el NNN (Novy-McNeal-Nicolle), agar sangre y el LIT-BHI. El material puede ser obtenido por punción aspirativa o por biopsia.

EL material obtenido a través de punción aspirativa puede ser inoculado directamente en el medio de cultivo, y el material obtenido por biopsia debe ser homogenizado en solución salina con antibióticos (500 UI de Penicilina y 1 mg de estreptomina o 0,250 mg de gentamicina por ml de solución salina), luego es inoculado en el medio de cultivo. A pesar que muchos organismos pueden crecer en una a dos semanas, los cultivos deben ser mantenidos y examinados por cuatro semanas [59].

L. (L.) mexicana y las especies relacionadas crecen bien en los cultivos y por lo menos en infecciones tempranas, se pueden encontrar abundantes amastigotes en las márgenes de las lesiones.

L. (V.) braziliensis tiene un pobre crecimiento, o no desarrolla en los medios de cultivo, y existen pocos amastigotes en los tejidos infectados, la sensibilidad del cultivo esta alrededor del 50% [48]. En rara ocasión *L. (V.) braziliensis* ha sido aislada del cultivo de la capa de células blancas de sangre periférica “buffy coat”, que se obtiene después de la centrifugación de la sangre de un capilar. En el caso de presentarse una linfadenopatía que precede o acompaña a las lesiones de la piel de inicio recientes, en la infección por *L. (V.) braziliensis*, el diagnóstico puede ser hecho por aspirados de los nódulos aumentados de tamaño [62].

La técnica del cultivo ofrece ventajas sobre los frotís coloreados por la fácil observación de gran número de formas promastigotes móviles, en contraste con la dificultad y el mayor tiempo empleado en la búsqueda de formas de amastigotes.

VII. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Es muy importante realizar un diagnóstico diferencial cuidadoso con otras entidades nosológicas que pueden producir lesiones semejantes, se debe considerar el medio geográfico donde se encuentran trabajando y cuales son las patologías más frecuentes en esa zona que podrían confundirnos con una leishmaniasis.

En las lesiones cutáneas deben ser excluidas las úlceras traumáticas, las úlceras de éstasis, la úlcera tropical, úlceras de los miembros inferiores por anemia falciforme, piodermatitis, paracoccidiodomycosis, esporotricosis, cromomycosis, neoplasias cutáneas, sífilis y tuberculosis cutánea. La hanseniasis viorchowiana debe de entrar en el diagnóstico diferencial de la leishmaniasis cutánea difusa.

Las entidades que deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de las lesiones mucosas son:

Blastomycosis sudamericana (paracoccidiodomycosis):

Se inicia casi siempre en la mucosa bucal o en el istmo de las fauces y raramente en los vestíbulos nasales. Presenta movilización de piezas dentarias, en el paladar se asienta el nódulo paracoccidioidico (estomatitis ulcerosa moriforme), en este se aprecia la cruz palatina de la blastomicosis descrita por Escomel, que consiste en un repliegue vertical y otro transversal, algunas veces bastante claros. Se puede encontrar presencia de adenopatías secundarias, y el pulmón esta afectado en el 80% de los casos. El estudio histopatológico revela los abscesos intraepiteliales y la infiltración plasmocitaria y eosinofílica.

Sífilis terciaria:

En la sífilis raramente coexisten las lesiones buconasales. El goma afecta la parte anterior del tabique y la infiltración difusa lleva rápidamente a la ulceración con necrosis del hueso, la sífilis afecta el vomer, mientras que la leishmaniasis lo respeta, presentando la “nariz en catalejo”, presenta rinorrea fétida y eliminación de secuestros.

Tuberculosis nasal:

Casi siempre la forma lúpica tiene caracteres diferentes: granulaciones rojizas e indoloras, cicatrices en media luna, polimorfismo anatomo-clínico, tuberculosis pulmonar previa. El estudio histopatológico revela células gigantes.

Rinoescleroma:

Produce una infiltración lisa, no ulcerativa y que se propaga a las vías aéreas.

Hanseniasis:

Lepromas cutáneos, trastornos de la sensibilidad y desmoronamiento de la pirámide, en cambio si bien la leishmaniasis es destructiva no trae aplastamiento nasal.

Cáncer:

Se caracteriza por la consistencia más firme, la infiltración profunda y la falta de otras lesiones simultáneas.

Pian:

En el terciarismo piánico se presenta una rinofaringitis mutilante conocida como “la gangosa” donde suele producirse esquirlas necróticas, a diferencia de la leishmaniasis donde la infección destruye el cartílago y piel, nunca los huesos.

IX. TRATAMIENTO

Al margen de la evidencia de nuevos medicamentos antileishmaniásicos, en el Perú se manejan dos líneas básicas de tratamiento. En forma general se presentarán, además, drogas y esquemas de tratamiento alternativo.

En nuestro país las dos líneas de tratamiento son:

- ◆ Primera línea: antimoniales pentavalentes
- ◆ Segunda línea: anfotericina B

Los esquemas de tratamiento se aplican de acuerdo al diagnóstico clínico epidemiológico de los casos, ya sean estos casos de leishmaniasis cutánea andina o selvática y la leishmaniasis mucocutánea.

Recomendaciones previas al inicio del tratamiento:

- ◆ Tratar las infecciones bacterianas concomitantes ya sea en forma tópica o parenteral:
Es común, en nuestro medio, que la mayoría de las lesiones cutáneas tengan una infección sobre agregada o presenten efectos de algún tratamiento casero como quemaduras por efecto de “polvo de pilas, liquido de baterías” entre otros. En este caso se debe proceder a la limpieza profunda de la lesión, evitando que queden costras u otros detritus que pueden perpetuar una infección sobre agregada **–es muy importante en estos casos educar a los pacientes para que realicen este tipo de limpieza–**, se recomienda utilizar sólo agua y jabón.

- ◆ Detectar y tratar otras enfermedades concomitantes:
Se presentan, con frecuencia, asociadas a la leishmaniasis la tuberculosis pulmonar y la desnutrición que deben ser tratadas previamente antes de iniciar el tratamiento. También, es posible que haya asociada otras enfermedades prevalentes del área de procedencia del paciente, por lo cual el clínico debe evaluar todas las posibilidades.

- ◆ Debe ser evaluado el tiempo de evolución de la lesión y el antecedente de tratamientos anteriores donde se consigne el tipo de medicamento utilizado, duración del tratamiento y cantidad de medicamento utilizado (puede ser cuantificado en numero de ampollas utilizadas), -no olvidar que muchos pacientes probablemente ya han recorrido diferentes establecimientos de salud-. Estos datos son muy importantes para determinar el tipo de tratamiento que se debe administrar.

Los esquemas que se utilizan en el país de acuerdo al Programa de Control de Malaria y OEM son el siguiente [51]:

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS CUTÁNEA ANDINA O UTA.

Antimoniales pentavalentes: [51]

- Antimoniato de N-metil-glucamina
- Estibogluconato de sodio

Dosis: 20 mg Sb^V/ Kg de peso/ día

Tiempo: 10 días administrado por vía intramuscular o endovenosa. Aplicar diariamente en una sola dosis.

La dosis máxima de antimoniales pentavalentes no debe exceder de tres ampollas (1275 miligramos) por día. **El uso de la vía intramuscular puede causar mucho dolor en el paciente por lo que es preferible usarla sólo cuando hay dificultad de utilizar la vía endovenosa.**

La vía intralesional también puede ser utilizada, sin embargo, algunos pacientes refieren mucho dolor. Puede utilizarse en las formas nodulares y las formas ulcerativas únicas o múltiples siempre y cuando el paciente no tenga mas de cuatro lesiones y no haya evidencia de celulitis o linfangitis y con tamaño menor a 5 cm de diámetro cada una [51].

En nuestro país se han realizado estudios de tratamiento intralesional para el caso de leishmaniasis cutánea andina, donde se han encontrado al mes después de concluido el tratamiento tasas de cura de las lesiones hasta un 77,4% comparado con la tasa de cura de pacientes sometidos sólo a limpieza local (28,6%); durante el seguimiento a los 6 y 12 meses todos los pacientes sometidos a tratamiento intralesional habían curado. El dolor local en este reporte fue tolerable. El antimonial fue administrado dos veces por semana con un volumen promedio por lesión en cada aplicación de 1,45 ml (rango 0,09 – 4,49 ml), fue aplicado a 0,5 cm del borde de la lesión a través de una a 4 punturas para cubrir toda el área de la lesión [Chang J. Comunicación personal].

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS MUCOCUTÁNEA (ESPUNDÍA)

Tratamiento de Primera línea: Antimoniales pentavalentes:

- ◆ Antimoniato de N-metil-glucamina
- ◆ Estibogluconato de sodio

Los pacientes no deben recibir mas de dos cursos de tratamiento de primera línea, debido a que la respuesta a una tercera serie será pobre y se incrementará el riesgo de toxicidad.

Lesión Cutánea Primaria

- ◆ **Dosis:** 20 mg Sb^V/ Kg de peso/ día.
- ◆ **Tiempo:** 20 días por vía intramuscular o endovenosa. Aplicada diariamente en una sola dosis. La dosis máxima de antimoniales pentavalentes no debe exceder de tres ampollas (1275 miligramos) por día.
- ◆ En los casos donde se evidencia falta de respuesta a dos cursos de tratamiento con antimonial pentavalente, se debe iniciar anfotericina B.

Lesión Mucosa

- ◆ **Indicación:** Los casos de leishmaniasis mucosa con compromiso leve y moderado de mucosas.
- ◆ **Dosis:** 20 mg Sb^V/ Kg de peso/ día.
- ◆ **Tiempo:** 30 días administrado por vía intramuscular o endovenosa. Aplicar diariamente en una sola dosis. La dosis máxima de antimoniales pentavalentes no debe exceder de tres ampollas (1275 miligramos) por día.
- ◆ En los casos severos se utilizará tratamiento de segunda línea con anfotericina B.

Tratamiento de Segunda Línea: anfotericina B

- ◆ **Indicación:** Falla terapéutica a 2 series completas y dosis adecuada de tratamiento con antimoniales pentavalentes en los casos de lesión mucosa leve a moderada y de inicio en los casos de lesión mucosa severa.
- ◆ **Dosis:** 0,5 mg/kg/día a 1mg/kg/día hasta un máximo de 50mg/día.
- ◆ **Tiempo de tratamiento:** En el caso de lesiones mucosas hasta alcanzar una dosis acumulada total entre 2,5 a 3 gr. En los casos de lesión cutánea hasta alcanzar una dosis acumulada total entre 1 a 1,5 gr. Debe ser administrado por vía endovenosa diluido en 500 ml de dextrosa al 5%.

TRATAMIENTO DE LA LEISHMANIASIS VISCERAL

Antimoniales pentavalentes: [51]

- Antimoniato de N-metil-glucamina
- Estibogluconato de sodio

Dosis: 20 mg Sb^V/ Kg de peso/ día

Tiempo: 30 días administrado por vía intramuscular o endovenosa. Aplicar diariamente en una sola dosis.

La dosis máxima de antimoniales pentavalentes no debe exceder de tres ampollas (1275 miligramos) por día.

NIVELES DE ATENCIÓN DEL MINSA PARA LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO

- **Primer nivel de atención:** Son establecimientos que tienen capacidad de administrar tratamiento de primera línea. Transfiere pacientes al segundo nivel de atención en caso de falta de respuesta terapéutica o reacciones adversas al medicamentos moderadas a severas [51].
- **Segundo nivel de atención:** Son establecimientos que tienen capacidad de administrar tratamiento tanto de primera como de segunda línea con soporte de laboratorio. Refiere pacientes al tercer nivel de atención los casos con falta de respuesta terapéutica, reacción adversa o signos de descompensación grave al tratamiento [51].
- **Tercer nivel de atención:** Son establecimientos que tienen capacidad de manejar todos los casos de leishmaniasis y las complicaciones de las formas graves [51].

SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO

Todos los casos de leishmaniasis deben ser seguidos y controlados muy estrechamente, tanto para verificar la eficacia del tratamiento, efectos colaterales y probables fallas terapéuticas. Se debe realizar exámenes clínicos periódicos y minuciosos. De acuerdo a las normas del Ministerio de Salud se tienen las siguientes recomendaciones:

❖ **Seguimiento y control de la leishmaniasis cutánea andina [51]:**

“Deben recibir tres controles clínicos: el primer control al finalizar el tratamiento, el segundo control a los 30 días y el tercer control a los 3 meses”.

❖ **Seguimiento y control de la leishmaniasis cutánea selvática:**

Estos pacientes después de recibir los 3 controles indicados, deben ser controlados una vez al año o cada dos años, o en el momento que presenten sintomatología mucosa para lo cual se debe realizar una educación adecuada y explicar al paciente que posteriormente puede tener lesiones mucosas.

❖ **Seguimiento y control de la leishmaniasis mucocutánea [51]:**

Deben recibir tres controles clínicos: el primer control al finalizar el tratamiento, el segundo control a los 3 meses después del primer control y el tercer control a los 6 meses.

CONDICION DE EGRESO DEL PACIENTE [51]:

Al finalizar el tratamiento y después del seguimiento y los controles establecidos se determinará la condición de egreso del paciente:

“Curado” – Alta [51]:

Cuando el paciente ha recibido tratamiento supervisado, completo y los controles clínicos efectuados durante el seguimiento no evidencian persistencia o reaparición de las lesiones.

Fracaso [51]:

Cuando el paciente durante el seguimiento evidencia persistencia o reaparición de las lesiones.

Abandono [51]:

Paciente que no ha recibido tratamiento completo o lo interrumpe por un lapso mayor de una semana.

Fallecimiento [51]:

Cuando el paciente fallece durante el tratamiento por complicaciones directamente atribuibles directamente al cuadro de leishmaniasis.

CONDUCTA FRENTE A LOS TRATAMIENTOS [47]:

Se presenta a continuación las conductas que son tomadas por la Fundación Nacional de Salud de Brasil ante determinadas situaciones de tratamiento, que pueden ser aplicadas en nuestro medio.

Tratamiento regular [47]:

El paciente debe retornar mensualmente a sus controles durante tres meses, después de concluido su tratamiento, donde puede recibir el alta si no se indica un retratamiento. Se considera un tratamiento regular cuando el paciente utilizó esquemas terapéuticos de 10 a 20 mg/SbV/día de hasta 30 días para el caso de lesiones cutáneas, y para el caso de lesiones mucosa de hasta 40 días, y no presentándose intervalos superiores a 72 horas entre las dosis.

Tratamiento irregular [47]:

El tratamiento irregular no cumple la definición mencionada anteriormente. En caso que el paciente haya utilizado más del 50% de la dosis indicada, se debe observar lo siguiente:

- “Cura” clínica: alta
- Mejoría clínica: Observación por tres meses, realizar una nueva evaluación para determinar el alta o al final de este periodo reiniciar el esquema terapéutico completo.
- Sin mejoría clínica: reiniciar de inmediato el esquema terapéutico.

En caso que el paciente haya utilizado menos del 50% de la dosis indicada, iniciar de inmediato el esquema terapéutico completo, a no ser que el paciente se encuentre clínicamente curado.

Abandono [47]:

Se considera abandono cuando no hubo un seguimiento adecuado del caso. Es un paciente que habiendo recibido el alta no acudió a su control hasta 30 días después del tercer mes de culminado el tratamiento. En estos casos se inicia el esquema terapéutico, a no ser que se presente clínicamente curado.

CARACTERÍSTICAS, CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS DE LAS DROGAS ANTILEISHMANIÁSICAS

ANTIMONIALES PENTAVALENTES [DROGA DE PRIMERA LINEA]:

Los antimoniales se presentan bajo la forma de:

- antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime)
- estibogluconato de sodio (Pentostan).

Los antimoniales pentavalentes continúan siendo las drogas de elección para el tratamiento de las leishmaniasis independientemente de sus efectos adversos. La OMS recomienda que la dosis del antimonial sea hasta un máximo de 850 mg/día. Los expertos, basados en experiencias de campo, recomiendan usar la dosis de 20 mg/Kg/día para minimizar la resistencia y las recaídas. Existen reportes de complicaciones asociadas a la administración de dosis altas de antimoniales [69].

Antimoniato de N-metilglucamina – antimoniato de meglumina. Glucantime® Rhone Poulenc Rorer, Francia.

Utilizada en la mayoría de los países de América Latina y en Francia. Es hidrosoluble, se presenta en ampollas de 5 ml en solución al 30% que contienen 1,5 g de antimonial bruto (sal), que corresponde a 425 mg de Sb^V , teniendo así que por cada mililitro tenemos 85 mg de Sb^V . En forma práctica, si tenemos un paciente que pesa 60 Kg, entonces su dosis diaria será $20 \text{ mg } Sb^V / \text{Kg de peso} / \text{día} \times 60 \text{ Kg} = 1200 \text{ mg de } Sb^V / \text{día} = 14,12 \text{ ml o aproximadamente 3 ampollas de Glucantime® por día.}$

Como los demás antimoniales pentavalentes, es una sustancia de eliminación renal rápida, eliminándose en 24 horas, lo que contribuye para su baja toxicidad. El antimonial es una droga muy inestable pudiendo cambiar de Sb^V a Sb^{III} en ampollas de un mismo lote, componente más tóxico para el organismo [2].

La farmacocinética de los antimoniales es mejor descrita por el modelo de tres compartimentos [67]. Los antimoniales reaccionan ávidamente con los grupos sulfidrilos, ellos podrían inhibir las enzimas parasitarias. Varias especies de *Leishmania* que causan enfermedad cutánea tienen diferentes niveles de sensibilidad al Sb^V , en Guatemala por ejemplo la *L. (L.) mexicana* es menos sensible que *L. (V.) braziliensis*.

Controversias

Existe mucha controversia con la dosis y los intervalos de tiempo para ser aplicados; las recomendaciones varían según las escuelas, asimismo en los criterios de cura y el intervalo que debe transcurrir entre los cursos de tratamiento [47].

Contraindicaciones:

- ◆ gestantes.
- ◆ cardiópatas, nefrópatas, hepatópatas.
- ◆ enfermedad de Chagas.
- ◆ tuberculosis pulmonar.

No es recomendable iniciar tratamiento en los casos señalados, en los nefrópatas, hepatópatas, cardiópatas y los pacientes chagásicos, en caso de ser necesaria la administración, se deberá realizar una evaluación y seguimiento minucioso electrocardiográfico, 2 veces por semana.

Efectos colaterales:

Dependen de la toxicidad de la droga y ésta a su vez depende de la dosis y el tiempo de administración, las reacciones adversas son poco frecuentes y sin mayor gravedad cuando se utiliza en las dosis y el tiempo indicado. Se pueden presentar los siguientes efectos colaterales en el siguiente orden de frecuencia: artralgias, mialgias, inapetencia, náuseas, vómitos, plenitud gástrica, epigastralgia, pirosis, dolor abdominal, prurito, fiebre, debilidad, cefalea, mareos, palpitación, insomnio, nerviosismo, shock pirogénico, edema, herpes zoster.

La **cardiotoxicidad** es bien conocida, especialmente asociada a altas dosis y tiempos prolongados de tratamiento. Los cambios más frecuentemente relacionados a la dosis que son observados en el electrocardiograma son los cambios en las ondas ST-T y el intervalo QTc prolongado. La muerte súbita también ha sido reportada en asociación con el uso de la meglumina. Sin embargo ha sido reportado cambios electrocardiográficos con terapias de corta duración y en dosis bajas (15 mg/Kg/día usando por lo menos dos ciclos de 10 días), como son la prolongación del intervalo QTc de más de 40 ms (19%) y un 11% desarrollo una marcada prolongación de este intervalo QTc (500 ms) después de la terapia con meglumina, por lo cual se recomienda un seguimiento electrocardiográfico. En base a estas consideraciones se debe tener cuidado al administrar esta droga con otras drogas potenciales de producir prolongación del intervalo QTc como son: quinidina, procainamida, disopiramida, sotalol, amiodarona, probucol, hidrato de cloral, antidepresivos tricíclicos,

antraciclinas, trimetropin-sulfametoxazol, tetraciclina, eritromicina, pentamidina, ketoconazol y la terfenadina; hasta el momento se conoce muy poco sobre la interacción de los antimoniales pero es necesario tomar en cuenta estas consideraciones [67].

La **nefrotoxicidad** puede presentarse raramente y podría haber un defecto en la concentración urinaria debido al efecto antagonista que presenta con las hormonas de la neurohipófisis [69].

Recientes estudios sugieren que la elevación de las amilasas y lipasas son comunes, y un pequeño grupo de pacientes sufren pancreatitis clínica significativa. Esta complicación fue inicialmente observada en pacientes receptores de trasplante renal [62]. Se ha sugerido que casi todos los pacientes quienes han recibido dosis estándar de antimoniales desarrollarían pancreatitis. La pancreatitis tóxica es particularmente frecuente dentro de los primeros días de tratamiento y la hiperamilasemia asociada con la terapia con estibogluconato no es rara. Además se ha recomendado medir rutinariamente los niveles de amilasa sérica en todos los pacientes con terapia antimonial [59].

Estas quejas son generalmente discretas o moderadas y raramente exigen la suspensión del tratamiento. Algunas veces en el inicio del tratamiento, hay una exacerbación del cuadro clínico con aumento del infiltrado, eritema de las lesiones, aumento de la secreción nasal y faríngea. Se presume que esto sea producto de una respuesta a los antígenos liberados con la muerte del parásito (reacción de tipo Jarisch-Herxheimer). En caso de lesiones de laringe y faringe puede ocurrir edema e insuficiencia respiratoria aguda. Por eso es aconsejable que la medicación sea administrada con un seguimiento cercano.

Recomendaciones:

Se debe indicar al paciente no ingerir bebidas alcohólicas durante el periodo de tratamiento, debido a las alteraciones hepáticas. Se debe hacer reposo físico relativo durante el tratamiento. Evaluar al paciente antes del inicio de la siguiente dosis.

Estibogluconato de Sodio – PentostanÒ, Glaxo Wellcome Foundation, UK

Gluconato pentavalente de sodio y antimonio conteniendo 30 a 34% de antimonio pentavalente descubierto por Schimidt en 1936. Es considerada la droga de elección en países de habla inglesa, incluyendo los Estados Unidos para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea, mucocutánea y visceral. Se presenta en ampollas de 2 ml/ 5 ml

conteniendo 100 mg de antimonio en 1 ml. Siguiendo nuestro ejemplo anterior para el cálculo del volumen a administrar en un paciente de 60 Kg, tenemos $20 \text{ mg Sb}^{\text{V}} / \text{Kg de peso} / \text{día} \times 60 \text{ Kg} = 1200 \text{ mg de Sb}^{\text{V}} / \text{día} = 12 \text{ ml de Pentostan}^{\text{®}}$ por día.

Los efectos adversos observados son similares a los encontrados en los pacientes que se hallan en tratamiento con Glucantime[®], sin embargo existen estudios en los que se muestran a los efectos adversos con mayor frecuencia e intensidad. Un estudio comparativo entre ambas formas de presentación de los antimoniales pentavalentes fue realizado en un área endémica del Brasil donde se encontró que existe eficacia terapéutica semejante entre ambos compuestos antimoniales, sin embargo se encontró una mayor gravedad de los efectos colaterales con el uso del estibogluconato de Sodio: la cefalea fue mas frecuente en la primera mitad del tratamiento, en la segunda mitad del tratamiento los pacientes tratados con estibogluconato presentaron mayor frecuencia de mialgia/artralgia y dolor abadominal y anorexia [72]; efectos también observados en nuestro medio, donde actualmente se utiliza estibogluconato de Sodio. Se han reportado anormalidades electrocardiograficas hasta en el 54% de los pacientes tratados con estibogluconato de sodio, asociada a la dosis total diaria [12].

En Perú se han realizado comparaciones entre tratamientos administrados por 28 días frente a tratamientos con una duración de 40 días con estibogluconato de sodio en pacientes con leishmaniasis mucocutánea, donde se observó que no hubo diferencias significativas entre las tasas de cura con ambas dosis administradas [22]. Llanos y col. compararon la eficacia de la utilización de estibogluconato de sodio como droga única y asociada a alopurinol para el tratamiento de la leishmaniasis mucocutánea, no encontrando ventajas comparativas con la adición de esta última droga [45]; sin embargo este esquema terapéutico con dos drogas fue efectivo para el tratamiento de la leishmaniasis visceral [11].

Anfotericina B – AMB deoxicolato. Fungizone[®]

Es la droga de segunda línea, esta indicada cuando no se tiene respuesta al tratamiento con antimoniales y en los casos de compromiso mucoso severo. Es la más eficaz en las lesiones mucosas de la leishmaniasis y las recidivas son menos frecuentes (eficacia de cura del 90%).

AMB es altamente lipofílica y su efecto en las leishmanias es la alta afinidad por los precursores de episterol de ergosterol en las membranas de las células parasitarias que por

el colesterol de las membranas de las células animales. AMB es el agente antileishmanicida más activo en uso.

Aparte del efecto antifúngico, el fármaco presenta una potente acción inmunoestimulante, tanto sobre la inmunidad humoral como sobre la inmunidad celular. En general la propiedad de potencializar la producción de anticuerpos de la clase IgG es mayor que sobre los anticuerpos IgM. La anfotericina B aumenta la inmunidad mediada por células y aumenta las reacciones de inmunidad retardada.

Dosis [47]:

Se inicia con 0,5 mg/Kg/día aumentando gradualmente hasta 1 mg/Kg/día en días alternados, sin sobrepasar la dosis total de 50 mg en cada aplicación. Se debe de administrar hasta la cura clínica, lo que debe ocurrir cuando llegue a las siguientes dosis totales:

- En la forma cutánea: 1 a 1,5 g
- En las formas mucosas y cutáneo mucosas: 2,5 a 3 g.

Si es necesario la dosis total puede ser elevada, desde que el paciente este en vigilancia clínica estrecha, acompañado de pruebas de laboratorio (urea, creatinina y potasio), que permiten evaluar principalmente la función renal (urea y creatinina), hepática (dosaje de bilirrubinas, transaminasas y fosfatasa alcalina), hemograma, seguida de evaluaciones semanales durante el tratamiento. En los adultos mayores la evaluación de la función renal y cardíaca debe ser realizada dos veces por semana.

Modo de aplicación:

Es una sustancia anfótera con porciones hidrofílicas y lipofílicas. En estado seco es un polvo amarillo-anaranjado que conservado bajo refrigeración a 5°C mantiene su actividad antimicrobiana por un año. Es inestable en pH muy ácido o muy básico, es insoluble en agua. La presentación comercial del producto contiene 50 mg de Anfotericina B, 41 mg de desoxicolato e 25,2 mg de fosfato de sodio como tampón. Cuando es disuelta en agua o solución de dextrosa al 5% se forma una solución coloidal apropiada para uso intravenoso. Cualquier agregado de electrolitos (cloruro de sodio, potasio o calcio) provoca agregación de las partículas coloidales y floculación formándose una mezcla impropia para uso clínico. La droga se descompone lentamente en solución y sobre la acción de la temperatura y de la luz. Sin embargo la solución preparada para uso intravenoso se mantiene estable hasta por 24 horas a temperatura de 22°C, inclusive en la presencia de la luz.

Debe ser administrado por vía endovenosa, gota a gota (4 horas de infusión), diluida en dextrosa al 5% para producir una concentración no superior de 10 mg/10 ml; algunos recomiendan utilizar equipos en "Y", encontrándose en unos de los lados el frasco con Anfotericina B y el otro con 50 a 100 mg de hidrocortisona, para la prevención de la flebitis, sin embargo esta medida es discutida. Es importante aclarar que la medicación debe ser realizado bajo vigilancia estrecha en servicios especializados y con los pacientes hospitalizados.

La vía principal de excreción es renal, sin embargo sólo el 5% de una dosis única administrada es eliminada en la primeras 24 horas y 40% en los siete días siguientes. Cerca del 20% de la dosis es eliminada por vía biliar, encontrándose hasta 12 días después de la administración de la droga; en la orina se ha encontrado entre 27 a 35 días después de la administración [23].

Algunos estudios han demostrado que el suplemento de sodio ayuda a disminuir la toxicidad renal, es así que la administración de un litro Cloruro de Sodio al 0,9% diariamente en pacientes que reciben terapia con anfotericina B disminuyeron a un 10% la toxicidad renal [23].

Contraindicaciones:

Esta contraindicada su administración en gestantes, cardiópatas, nefrópatas y hepatópatas.

Efectos colaterales:

Se presentan frecuentemente: fiebre, anorexia, náuseas, vómitos y flebitis que pueden ser atenuados o evitados usando antipiréticos, antieméticos o 50 a 100 mg de hidrocortisona aumentados al suero.

La anfotericina B provoca entre sus efectos adversos hipopotasemia importante, debido a este hecho puede facilitar la intoxicación por digitálicos. La hipopotasemia también puede ser agravada y contribuir para el desarrollo de insuficiencia cardiaca en pacientes utilizando corticosteroides los cuales promueven la depleción de potasio y retención de sodio. La anfotericina B puede aumentar la toxicidad renal de los aminoglicosídeos y de la ciclosporina.

La anfotericina liposomal es menos tóxico que la anfotericina B. Los transportadores liposomales de drogas son ideales para el tratamiento de la leishmaniasis, porque la

Leishmania vive dentro de los macrófagos las cuales también liberan partículas de la droga en la circulación [59].

Pentamidina

Esta droga es una diamidina con un amplio espectro de actividad antiparasitaria. Es efectiva contra la leishmaniasis, tripanosomiasis y pneumocistosis. En la leishmania la pentamidina puede inhibir la replicación del cinetoplasto. Es rápidamente clareado del plasma a causa de su alta afinidad por las proteínas tisulares y acumulada en el hígado, riñones, glándulas suprarrenales y bazo, donde la máxima actividad antileishmanisida puede ser alcanzada. Este almacenamiento tisular persistente y la eliminación urinaria es prolongada, hasta días después de finalizado el tratamiento. Sólo el 2% de la droga no modificada es eliminada por la vía urinaria en 24 horas [59].

Es usado como un medicamento alternativo, en los casos que no responden a los antimoniales pentavalentes. Se ha obtenido buenos resultados con bajas dosis en la *L. (V.) guyanensis*.

Dosis y modo de aplicación:

Clásicamente la dosis recomendada es de 4 mg/Kg/día por vía intramuscular profunda, de 2/2 días. El paciente deberá permanecer en reposo (15 min) después de las inyecciones. La duración del tratamiento puede variar de 5 a más semanas, dependiendo de la respuesta clínica. En la región amazónica en pacientes portadores de *L. (V.) guyanensis* se ha obtenido buenos resultados terapéuticos con una dosis total de 720 mg, con efectos colaterales mínimos. Cada frasco ampolla contiene 300 mg. Se presenta bajo la forma de dos sales: el mesilato y el isetionato, prefiriéndose la segunda por las ventajas que posee en relación al otro, en cuanto a los efectos colaterales.

Efectos colaterales:

Las reacciones adversas mas frecuentes son dolor, induración y abscesos estériles en el local de la aplicación, además de nauseas, vómitos, mareos, adinamia, mialgia, cefalea, hipotensión, lipotímias, síncope, hiperglicemia e hipoglicemia. La diabetes mellitus se puede manifestar a partir de la administración de un gramo como dosis total. Por su acción hipoglicemiante la pentamidina debe ser administrada después de los alimentos. Reacciones tóxicas inusuales incluyen la pancreatitis aguda y la hiperpotasemia.

Se recomienda el acompañamiento clínico y la realización de exámenes bioquímicos de sangre periódicamente durante el curso del tratamiento para la evaluación de la función renal (dosaje de urea y creatinina), hepática (transaminasas, bilirrubinas y fosfatasa alcalina), así como el dosaje de glicemia y el acompañamiento electrocardiográfico antes, durante y al final del tratamiento.

Contraindicaciones:

Esta contraindicado en gestantes y en portadores de diabetes, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y enfermedades cardíacas. Además también esta contraindicado en niños con peso inferior a 8 Kg.

Aminosidina

El sulfato de aminosidina es un aminoglucosido con actividad leishmanicida. Se ha probado su eficacia en el tratamiento de la leishmaniasis visceral. Se han hecho estudios en áreas endémicas de *L. (V.) braziliensis* donde se ha probado su eficacia parcial a los dos años de seguimiento, por lo cual esta droga se puede convertir en una alternativa terapéutica ante la falta de respuesta a las otras drogas. La dosis utilizada en este estudio fue de 16 mg de sal /kg/día por 20 días [71].

Tratamientos orales

Se han estudiado varios agentes antifúngicos que actúan inhibiendo la síntesis de ergosterol, componente principal de la membrana de la Leishmania. Los antifúngicos azoles como ketoconazol, itraconazol, la terbinafina, componentes que tienen como ventaja su administración oral una vez al día y presentan una baja toxicidad. Sin embargo no se han tenido resultados favorables hasta el momento con el uso de estas drogas. Se han estado realizando estudios de la combinación de azoles más terbinafina contra *L. (V.) braziliensis*, sin embargo aún faltan estudios concluyentes [25].

También se han estudiado otras drogas orales como el alopurinol utilizada como monoterapia para *L. (V.) panamensis* en Colombia sin resultados satisfactorios. Fue probada Mefloquina en el Ecuador con resultados satisfactorios, sin embargo tanto en área de *L.(V.) braziliensis* (Brasil) y *L.(V.) panamensis* en Colombia no presentaron los mismos resultados que en el Ecuador [13, 24, 30, 36].

Tratamientos locales

El tratamiento local con paromomicina continua aún siendo controversial. Se ha utilizado esta droga en diferentes preparaciones como ungüentos que contienen paromomicina (15%) y cloruro de metilbenzetonio (12%) en parafina blanca administrados dos veces al día por 15 días en Turkia sin resultados satisfactorios. También fue estudiada en Honduras utilizando un ungüento que contenía paromomicina (10%) y urea (10%) en parafina blanca administrado tres veces al día por cuatro semanas también sin resultados satisfactorios. Se han estado realizando estudios asociando antimoniales más paromomicina también sin resultados [25]. De otro lado también ha sido utilizado rayos lazer en Cuba con buenos resultados, se necesita investigaciones al respecto en nuestro medio [68].

X. PROCEDIMIENTOS PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA

SISTEMA DE INFORMACIÓN

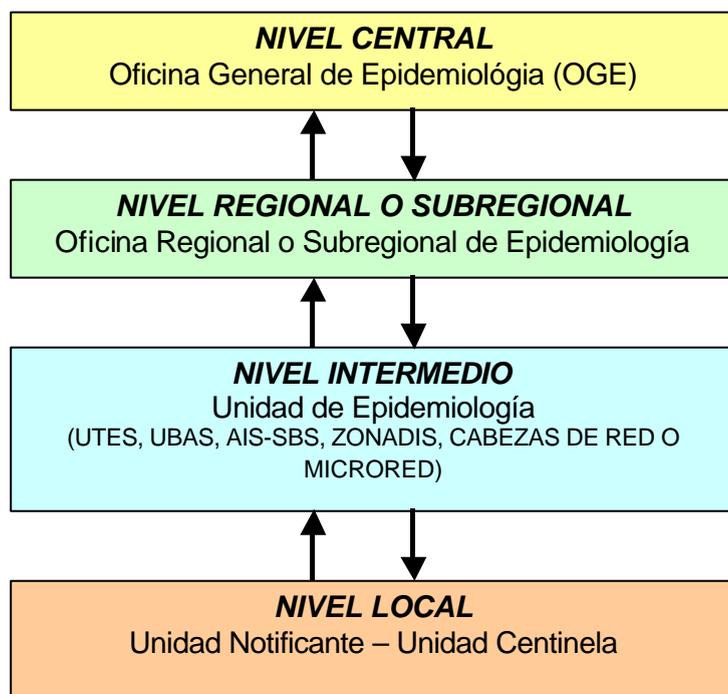
La leishmaniasis se encuentra dentro del grupo de enfermedades de notificación semanal obligatoria. Al emitir correctamente y en forma oportuna nuestros reportes estamos contribuyendo al conocimiento de la verdadera magnitud de la leishmaniasis en el país; así como identificar factores de riesgo para la presentación de esta enfermedad y detectar oportunamente sus variaciones. También a través de estos reportes podemos detectar en forma oportuna, probables brotes de esta patología; así como, determinar prioridades que orienten la investigación.

La sistematización y el procesamiento de esta información nos ayudara a poder planificar intervenciones, cantidad de insumos necesarios, tipos de diagnósticos que se están realizando (casos probables, casos confirmados), la medición del impacto de las intervenciones entre otros. Se recomienda realizar reuniones trimestrales en los niveles locales, intermedios y sub regionales para evaluar la calidad de la información que se esta recibiendo y enviando, así como poder realizar consolidados locales de información para la toma de decisiones oportunas, caso de necesidad de insumos o replanteamiento de acciones de control; y una evaluación anual se debe realizar en el nivel central y regional.

Se debe tender a manejar una base de datos común en cada una de las regiones y a nivel intermedio, ya que en la actualidad la mayoría de este tipo de establecimientos cuentan con equipos de informática. En este sentido la consistencia de la información (control de calidad de los datos) pueden ser realizados a nivel local, y en caso de existir incongruencias o falta del dato es más fácil de recuperarlos en este mismo nivel.

Cabe recalcar que el Formulario de Registro Semanal de enfermedades de Notificación Inmediata, para ser considerado oportuno, debe llegar al nivel superior hasta el lunes de la semana siguiente y al nivel central (OGE) hasta las 17 horas del día martes. El fluxograma de notificación hasta el nivel central se presenta a continuación [53]:

FLUXOGRAMA DE NOTIFICACIÓN (Y RETROALIMENTACIÓN)



Fuente: Vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles [53]

Se presenta a continuación las definiciones de caso de leishmaniasis utilizadas en las notificaciones semanales:

DEFINICIÓN DE CASO DE LEISHMANIASIS

Para la notificación de los casos es importante utilizar las siguientes definiciones de caso que se encuentran descritas en la “Doctrina, Normas y Procedimientos para el Control de las

Leishmaniasis en el Perú” vigente (Ministerio de Salud – Dirección del Programa de Control de Enfermedades Transmisibles – Control de Malaria y OEM) [51]:

CASO PROBABLE:

Todo caso diagnosticado de leishmaniasis bajo criterio clínico epidemiológico, sin confirmación por exámenes de laboratorio de infección por *Leishmanias*.

Leishmaniasis Cutánea Andina CIE – 10 B55.1):

“Todo persona con cuadro clínico caracterizado por una o múltiples lesiones cutáneas que inician en forma de nódulo pruriginoso o no, con progresión a lesiones ulcerativas o úlcero-costrosas, poco profundas de aspecto redondeado, no dolorosa, de bordes bien definidos y signos inflamatorios, con tiempo de evolución no menor de cuatro semanas y falta de respuesta al tratamiento convencional. Con antecedentes de procedencia o residencia en zonas andinas endémicas de leishmaniasis”.

Leishmaniasis Mucocutánea (CIE – 10 B55.2):

“Todo persona con cuadro clínico caracterizado por lesiones granulomatosas elevadas o ulcerosas de la mucosa nasal, boca, paladar blando, faringe, laringe o tráquea, con antecedente de lesiones cutáneas activas o cicatrizadas previas, procedencia o residencia en zonas endémicas de leishmaniasis espúndica de la Selva Alta o Baja”.

Leishmaniasis visceral (CIE – 10 B55.0):

“Cuadro clínico caracterizado por fiebre elevada ondulante, pérdida de peso, palidez, esplenomegalia, hepatomegalia, sin ascitis, ni ictericia, en niños menores de 5 años procedentes o residentes de áreas fronterizas a zonas endémicas de leishmaniasis visceral”.

CASO CONFIRMADO:

Caso probable con examen parasitológico ó inmunológico ó histopatológico ó cultivo que demuestre positividad a infección por leishmaniasis.

MANEJO DE LAS MUESTRAS

- Las muestras para frotis son realizadas por todas las unidades recolectoras o por los laboratorios locales, las cuales son procesadas por estas últimas. El control de calidad es realizado por los laboratorios de referencia de las DISAs.
- Las muestras para serología y cultivo son procesadas en el Laboratorio Regional o Subregional y en el Laboratorio de referencia Nacional del INS.
- Se propone el envío de una copia de la ficha epidemiológica utilizada a la Dirección de epidemiología de la DISA o al coordinador del Programa de Control de Malaria y otras Enfermedades Metaxénicas para realizar un análisis local de la situación de la leishmaniasis en el medio.
- La ficha de toma de muestra debe ser remitida al laboratorio referencial.
- El laboratorio referencial retroalimentará a las unidades recolectoras. La DISA informará al nivel central de la confirmación del caso.

X. MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL

Un programa de control de la leishmaniasis debe ser integral, donde se comprometa a diversas instituciones que estén ligadas al problema de la leishmaniasis, para así evitar paralelismo de las acciones y realizar gastos innecesarios. Sin embargo es importante reconocer la complejidad de las medidas de control que se tengan que implementar, ya que existen aún muchas interrogantes que responder, especialmente en lo concerniente a los reservorios y vectores en varias zonas del país. Los programas implementados deben ser evaluados constantemente, por presentarse situaciones cambiantes, dinámicas, donde una realidad puede variar de un año a otro.

Considerando las características epidemiológicas propias de la leishmaniasis las estrategias de control deben ser flexibles, diferenciadas y adecuadas a cada región o foco en particular según los conocimientos que se tengan de la realidad local de acuerdo a las investigaciones realizadas y al análisis local de los datos obtenidos en las fichas epidemiológicas o las notificaciones semanales; inclusive como observábamos en otro capítulo una misma entidad como es la leishmaniasis andina puede ser diferente entre un área del norte y otra del sur. Para la selección de estrategias adecuadas de control se debe considerar lo siguiente (se plantea una ficha de investigación epidemiológica – Anexos):

- Caracterización de la enfermedad de acuerdo a la forma clínica según edad, sexo, ocupación y procedencia.
- Estudios entomológicos para definir cuáles son las especies que se comportan como vectores, como son sus hábitos: horarios, lugares donde se encuentra su habitat (intradomiciliar o peridomiciliar), grado de antropofilia o exofilia.
- Estudios parasitológicos para definir las especies circulantes en el medio.
- Estudios ecológicos para determinar los animales reservorios.
- En lo posible realizar control de calidad de los lotes de antimoniales que se reciben para determinar la cantidad de Sb^V y Sb^{III} presentes.
- Analizar el grado de respuesta terapéutica y efectos colaterales a los tratamientos instaurados.
- Evaluar el resultado y el impacto de las intervenciones realizadas.

En general se pueden plantear dos grupos de actividades de control, unas actividades directas y otras indirectas.

ACTIVIDADES DE CONTROL DIRECTAS:

Las actividades directas de control están relacionadas a las medidas de intervención en la cadena de transmisión de la leishmaniasis:

☞ Diagnóstico precoz y tratamiento adecuado de los casos a través de:

- ❖ Captación activa de casos probables en áreas donde se presenten altas tasas de morbilidad, donde haya dificultad de acceso a los ES y donde simultáneamente se disponga de importante cantidad de recursos instalados para la oferta de salud. En estas búsquedas casa por casa deben participar tanto el personal de salud, los agentes comunales de salud, y personal de otras instituciones. Existe una gran experiencia en la búsqueda activa de pacientes en las provincias altas del departamento del Cusco donde se logró controlar la prevalencia acumulada que existía desde años atrás, en esta búsqueda participaron diferentes instituciones (MINSA, parroquia, ONG - CIPA, Universidad Peruana Cayetano Heredia) y la participación activa de la comunidad en forma de sindicatos de enfermos [10, 29].
- ❖ Reforzamiento de la atención a la demanda pasiva de pacientes [10]. En este componente es necesario la competencia técnica del equipo de salud tanto del personal profesional y técnico. De igual manera, es importante el cambio de actitud frente a los pacientes, que los pacientes sientan que son atendidos de una manera cálida, continua y en forma oportuna.

☞ Aplicación de insecticidas (control vectorial químico):

- ❖ La aplicación de insecticidas contra los vectores resulta práctica en zonas donde exista transmisión intradomiciliar o peridomiciliar, situación que se caracteriza cuando hay presencia de casos de leishmania en menores de 4 años residentes en áreas urbanas o periurbanas o en ciertas áreas rurales donde se tenga concentraciones poblacionales expuestas. Estas medidas no son practicables en zonas de bosques, como la llanura amazónica.
- ❖ El control vectorial químico está restringido por las características entomológicas de las *Lutzomyias* al tratamiento adulticida mediante la aplicación de insecticidas en forma residual y espacial. En situación de brotes de Leishmaniasis en medios periurbano y urbanos se procederá a la aplicación de residuales intradomiciliariamente y en el peridomicilio. Los brotes en localidades rurales requerirán de la aplicación de fumigación peridomiciliar espacial [51].
- ❖ La elección del grupo de insecticidas que pueden ser utilizados debe obedecer al siguiente orden de preferencia: a) para el tratamiento residual: piretroides, carbamatos, organofosforados y organoclorados; b) para tratamiento espacial: organofosforados y los piretroides [63].
- ❖ Las acciones de control vectorial químico están bajo la responsabilidad del Programa de Control de Malaria y Otras Enfermedades Metaxénicas en coordinación con la Dirección General de Salud Ambiental y son programadas anualmente [51].

☞ Medidas de protección individual:

- ❖ Tiene por objeto reducir el riesgo de contacto del vector con el hombre en los medios naturales evitando la picadura de *Lutzomyias* infectadas [51].
- ❖ Las medidas de protección personal deben difundirse a la comunidad y a grupos ocupacionales de riesgo: cazadores, investigadores, obreros empleados en extracción maderera, extracción de castaña, desbrozamiento de bosques, cultivo y cosecha de café y cacao, exploración y explotación minera, aurífera y petrolera, turistas.
- ❖ Entre las medidas de protección individual se tienen:
 - ✓ Mosquiteros de malla fina –recordar el tamaño de las *Lutzomyias*– simples o impregnados con insecticidas tipo deltametrina o permetrina [39] (los mosquiteros siempre deben mantenerse cerrados sobre la cama cuando no se usen).
 - ✓ Cortinas o mallas finas impregnadas en puertas y ventanas de las viviendas [19].

- ✓ Uso de espirales que arden sin llama y humean, también pueden brindar una buena protección, se debe utilizar espirales que contengan piretroides.
- ✓ Uso de repelentes corporales en áreas expuestas del cuerpo al introducirse en las florestas, pueden tener una protección de hasta seis horas. Estas cremas, atomizadores o líquidos deben contener DEET (Dietiltoluamida) [39].
- ✓ Uso de ropa delgada de manga larga si es posible impregnada con insecticidas, pantalones largos, medias y zapatos (de difícil aplicación en las regiones donde hay mucho calor y humedad), estas medidas deben ser aplicadas principalmente en los horarios de mayor concentración del vector.

👉 Ordenamiento y saneamiento básico rural:

- ❖ Deforestación peridomiliaria: En áreas de riesgo, se recomienda tener un área de seguridad de 300 metros entre las casas y la vegetación [46]. Sin embargo es importante considerar que una franja de esa naturaleza tiene que ser bien planeada para evitar erosión y otros problemas a consecuencia del desequilibrio ambiental que puede producir un desbroce [48, 63]. Se ha señalado los cultivos de bananas también como medidas de seguridad.
- ❖ Saneamiento de la vivienda: Se debe promover la limpieza de las malezas, piedras, drenajes de acequias y troncos de madera en descomposición en los alrededores de la vivienda. Asimismo, se debe promover y difundir la correcta protección y crianza de animales domésticos, almacenaje y protección de los productos alimenticios, particularmente de los granos y una correcta disposición de los desechos orgánicos.

👉 Control de reservorios:

- ❖ La lucha contra los huéspedes reservorios es parte de la estrategia preventiva en la transmisión de las Leishmaniasis. Se debe tener en cuenta la importancia del control de canes como parte de la vigilancia de la Leishmaniasis visceral que está presente en los países con quienes compartimos fronteras [51].
- ❖ Es importante la identificación de probables reservorios domésticos (perros y equinos) para su posterior eliminación o el mantenimiento de los mismos en lugares limpios y apartados de las habitaciones humanas. De otro lado, la producción de basura orgánica y el acondicionamiento inadecuado de los alimentos favorecen la incursión de animales comensales reservorios (marsupiales y roedores), es por esta razón que la basura debe tener un destino adecuado para evitar la atracción de estos animales [63].

ACTIVIDADES DE CONTROL INDIRECTAS:

Las actividades indirectas de control están relacionadas a las medidas de intervención que no intervienen directamente en la cadena de transmisión de la leishmaniasis:

Capacitación técnica:

- ❖ Se debe capacitar en forma permanente al personal de los establecimientos de salud que brinda atención a los pacientes con leishmaniasis. Dos tipos de capacitación deben ser impartidas una orientada a fortalecer los conocimientos de manejo clínico, psicológico, y otra orientada a fortalecer los conocimientos sobre salud pública en el campo de la leishmaniasis. Se debe establecer una relación dinámica entre el conocimiento del profesional y la vivencia de los diferentes estratos sociales a través de la comprensión global del proceso salud-enfermedad, en el cual intervienen factores sociales, económicos, políticos y culturales.

Educación sanitaria a la comunidad:

- ❖ La Educación Sanitaria, como medida preventiva, está dirigida principalmente a la Comunidad, a grupos poblacionales en riesgo de enfermar por Leishmaniasis, así como a turistas que viajan a áreas endémicas. En los contenidos se debe resaltar la importancia de las medidas protección personal, salud ambiental, los síntomas precoces de la enfermedad a fin que solicite atención oportuna y cumpla con el tratamiento indicado para prevenir mutilaciones posteriores y su participación en las actividades de control vectorial.
- ❖ La metodología y los materiales a ser utilizados para la difusión deben ser apropiados para el contexto socio cultural de la región donde se trabaja.

Distribución de insumos:

- ❖ Es importante que los ES tengan en stock medicamentos para poder administrar un tratamiento en forma oportuna, así como contar con redes de laboratorios que tengan los insumos necesarios y cuente con personal bien entrenado en el diagnóstico de esta patología, y de esta manera poder emitir resultados en corto tiempo y técnicamente adecuados.

XI. BIBLIOGRAFIA

1. Alvar Ezquerro J. Leishmaniasis. En: Farreras/Rozman Edit. Medicina Interna. Decimo tercera edición en CD-ROM. 1996.
2. Almeida M. Determinação de antimoniais (Sb^{III} e Sb^V) em farmacos. Tese de Mestrado. Universidad de Brasilia. Brasil. 1992.
3. Ampuero J. Factores de risco para a transmissão de leishmaniose cutânea em crianças de 0 a 5 anos em uma área endêmica de *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Tese de Mestrado. Universidad de Brasilia. Brasil. 1996.
4. Aragão, H. Leishmaniose tegumentar e sua transmissão pelos phlebotomos. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 1927; 20: 177-186.
5. Ashford, R. W., Desjeux, P., De Raadt, P. Estimation of population at risk of infection and number of cases of leishmaniasis. *Parasitology Today*. 1992; 8:104-105.
6. Barral-Netto M, Badaró R, Barral A, Carvalho E. Imunologia da leishmaniose tegumentar. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1986; 19: 173 – 91.
7. Barral A, Guerrero J, Bomfim G., Correia D, Barral-Netto M, Carvalho E. Lymphadenopathy as the first sign of human cutaneous infection by *Leishmania braziliensis*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1995; 53: 256 – 9.
8. Botero D, Restrepo M. Parasitosis Humanas. Corporación para Investigaciones Biológicas. Segunda Edición. Colombia 1992.
9. Calmet, J. Risk factors and leishmaniasis: possible contributions for control strategies. In: Wijeyaratne, P., Goodman, T., Espinal, C. Leishmaniasis Control Strategies: A critical evaluation of IDRC-supported research. Ottawa, 1992. p. 206-222.
10. Calmet J. Plan bianaul de control de la leishmaniasis en la región Inka: una propuesta de apoyo técnico. Centro de Investigación y Promoción Amazónica. 1993.
11. Chance M New developments in the chemotherapy of leishmaniasis. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 1995; 89 (Supl.1): 37 – 43.
12. Chulay J, Spencer H, Mugambi M. Electrocardiographics changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1985; 34: 702 – 9.
13. Correia D, Silva C, Matthes A. Mefloquine in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1999; 32: 585.
14. Costa J, Vale K, Franca F, Saldanha A, da Silva J, Lago E, Marsden P, Magalhaes A, Silva C, Neto A, Galvao C..Cura espontânea da leishmaniose causada por *Leishmania Viannia braziliensis* em lesoes cutaneas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1990; 23: 205 – 8.
15. Cuba C, Llanos A, Barreto A, Magalhães A, Lago E, Reed E, Marsden P. Human mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia – Brazil an area of *Leishmania*

- braziliensis braziliensis* transmission. I. Laboratory diagnosis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1984; 17: 161 – 7.
16. Davies C, Llanos A, Pyke S, Dye C. Cutaneous leishmaniasis in the Peruvian Andes: an epidemiological study of infection and immunity. *Epidemiology and Infection*. 1995; 114: 297 - 318.
 17. Davies C, Llanos A, Sharp S, Canales J, León E, Alvarez E, Roncal N, Dye C. Cutaneous leishmaniasis in the Peruvian Andes: factors associated with variability in clinical symptoms, response to treatment, and parasitic isolation rate. *Clinical Infectious Diseases*. 1997; 25: 302 – 10.
 18. Dujardin J, Bañuls A, Victoir K, Doncker S, Arevalo J, Llanos A, Tibayrenc M, Le Ray D. From population to genome: ecogenetics of *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (V.) peruviana*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 1995;89: 45 - 53. Suplemento I.
 19. El Naim, D., Abood, M., Hassan, K., Osman, E., El-Mubarak, S. Control of the vector of cutaneous leishmaniasis in Sudan, using permethrin-impregnated curtains. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 1995; 89: 104. Suplemento I.
 20. Falqueto A. Especificidade alimentar de flebotomíneos em duas áreas endêmicas de leishmaniose tegumentar no estado do Espírito Santo, Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1997; 30: 531 – 532.
 21. Franke E, Lucas C, Tovar A, Kruger H, Seminario V, Wignall F. Diffuse cutaneous leishmaniasis acquired in Peru. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1990; 43: 260-62.
 22. Franke E, Llanos A, Echevarria J, Cruz M, Campos P, Tovar A, Lucas C, Berman J. Efficacy of 28-day and 40-day regimens of sodium stibogluconate (pentostam) in the treatment of mucosal leishmaniasis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1994; 51: 77-82.
 23. Gallis H, Drew R, Pickard W. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Reviews of Infectious Diseases*. 1990; 12: 308 – 29.
 24. Gomez E, Andrial M, Hosokawa A, Nonaka S, Hashiguchi Y. Oral treatment of new world cutaneous leishmaniasis with anti-malarial drugs in Ecuador: a preliminar clinical trial. *Japanese Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1995; 23: 151 – 57.
 25. Gompel A, Vervoort T. Chemotherapy of Leishmaniasis and Trypanosomiasis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 1997; 10: 469 – 74.
 26. Grevelink S, Lerner E. Leishmaniasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996; 34: 257 – 70.
 27. Grimaldi Jr, G., Tesh, R., McMahon-Pratt, D. A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the new world. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1989; 41: 687-725.

28. Grimaldi G, Tesh R. Leishmaniasis of the new world: current concepts and implications for future research. *Clinical Microbiology Reviews*. 1993; 6: 230 – 50.
29. Guthmann J, Calmet J, Rosales E, Cruz M, Chang J, Dedet J. Patients' associations and the control of leishmaniasis in Peru. *Bulletin of the World Health Organization*. 1997; 75: 39 – 44.
30. Hendrickx E, Agudelo S, Muñoz D, Puerta J, Velez I. Lack of efficacy of mefloquine in the treatment of new world cutaneous leishmaniasis in Colombia. *The American Journal of Tropical medicine and Hygiene*. 1998; 59: 889 – 92.
31. Herrer A. Antigüedad de la leishmaniasis tegumentaria en América. *Revista Brasileira de Malariología e Doenças Tropicais*. 187 – 195.
32. Herrer A. Simposium sobre leishmaniasis tegumentaria en el Perú. Consideraciones sobre el reservorio. *Revista del Viernes Médico*. 1955, 6: 22-35.
33. Herwaldt B. Leishmaniasis. Harrison's Principles of Internal Medicine – 14th Edition. 1998.
34. Herwaldt B. Leishmaniasis. *The Lancet*. 1999; 354: 1191 – 9.
35. Jones T, Johnson D, Barreto A, Lago E, Badaro R, Cerf B, Reed S, Netto E, Tada M, Franca F, Wiese K, Golightly L, Fikrig E, Costa J, Cuba C, Marsden P. Epidemiology of american cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis braziliensis*. *The Journal of Infectious Diseases*. 1987; 156: 73 – 83.
36. Laguna A, Silva C, Correia D, Carvalho E, Magalhaes A, Macedo V. Mefloquina no tratamento da leishmaniose cutânea em uma área endêmica de *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1999; 32: 529 – 32.
37. Lainson, R., Shaw, J., Silveira, F., De Souza, A., Braga, R. Ishikawa, E. The dermal leishmaniasis of Brazil, with special reference to the eco-epidemiology of the disease in Amazonia. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 1994; 89: 435-443.
38. Lainson R. On *Leishmania enriettii* and other enigmatic *Leishmania* species of the neotropics. *Memorias del Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 1997; 92: 377 – 87.
39. Lee M, Gilbert H. Current approaches to leishmaniasis. *Infect Med*. 1999; 16: 37-45. Disponible en: <http://www.aids.medscape.com/>
40. Lucas C, Franke A, Cachay M, Tejada A, Carrizales D, Kreutzer R. *Leishmania (Viannia) lainsoni*: first isolation in Peru. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1994; 51: 533 – 7.
41. Lucas C, Franke A, Cachay M, Tejada A, Cruz M, Kreutzer R, Barker D, McCann S, Watts D. Geographic distribution and clinical description of leishmaniasis cases in Peru. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1998; 59: 312 – 17.

42. Llanos-Cuentas, E. Estudio Clínico Evolutivo da Leishmaniose em Área Endêmica de *Leishmania braziliensis braziliensis* Três Braços-Bahia. Tese de Mestrado. Universidade de Brasília, 1984. p. 166.
43. Llanos-Cuentas, A., Campos, M. Identification and quantification of risk factors associated with new world cutaneous leishmaniasis. In: Research on Control Strategies for the Leishmaniasis. Proceedings of an International Workshop held in Ottawa, Canada, 1-4 June 1987. p. 252-260.
44. Llanos-Cuentas A, Davies C. Epidemiological studies on andean cutaneous leishmaniasis and their significance for designing a control strategy. In: Wijeyaratne, P., Goodman, T., Espinal, C. Leishmaniasis Control Strategies: A critical evaluation of IDRC-supported research. Ottawa, 1992. p. 286-303.
45. Llanos-Cuentas A, Echevarría J, Cruz M, La Rosa A, Campos P, Campos M, Franke E, Berman J, Modabber F, Marr J. Efficacy of sodium stibogluconate alone and in combination with allopurinol for treatment of mucocutaneous leishmaniasis. *Clinical Infectious Diseases*. 1997, 25: 677-84.
46. Marzochi M, Marzochi K. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil – Emerging anthroozoonosis and possibilities for their control. *Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro*. 1994; 10: 359 – 375. Suplemento 2.
47. Ministerio de Salud de Brasil. Fundación Nacional de Salud. Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA). Disponible en: <http://www.fns.gov.br/>
48. Ministerio de Salud de Brasil. Fundación Nacional de Salud. Guía de control de la leishmaniasis tegumentaria americana. Brasil. 1991.
49. Ministerio de Salud de Brasil. Fundación Nacional de Salud. Leishmaniasis tegumentaria americana en el Brasil. Cuaderno Informativo destinado a los trabajadores de salud. Brasil. 1996.
50. Ministerio de Salud del Perú. Programa Nacional de Control de Malaria y otras Enfermedades Metaxénicas. Sub – Programa de Leishmaniasis. Normas y Procedimientos para el control de las Leishmaniasis en el Perú. Perú. 1993.
51. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Salud de las Personas. Dirección del Programa de Control de Enfermedades Transmisibles – Control de Malaria y OEM. Doctrina, Normas y Procedimientos para el control de las Leishmaniasis en el Perú. Perú. 1995.
52. Ministerio de Salud del Perú. Instituto Nacional de Salud. Centro Nacional de Laboratorios de Salud Pública. Manual de Procedimientos de Laboratorio para el Diagnóstico de Leishmaniasis. Perú. 1995.

53. Ministerio de Salud del Perú. Oficina General de Epidemiología. Programa Salud Básica Para Todos. Vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Guía para el nivel local. Perú. 1997.
54. Missoni E. La leishmaniasis tegumentaria. Manual de atención primaria para los trabajadores de salud del primer nivel. Ministerio de Salud de Nicaragua. Matagalpa. 1986.
55. Montenegro J. A cutis – reacção na leishmaniose. *Annaes da Faculdade de Medicina de Sao Paulo*. 1924; 323 – 30.
56. Naiff R. A scarifier for obtaining specimens for diagnosis of leishmaniasis and other skin infections. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 1997; 92: 87.
57. Navin T, Arana F, de Mérida A, Arana B, Castillo L, Silvers D. Cutaneous leishmaniasis in Guatemala: comparison of diagnostic methods. *The American Journal of Tropical medicine and Hygiene*. 1990; 42: 36 – 42.
58. Neyra D. Las Leishmaniasis en el Perú. *Folia Dermatológica Peruana*. 1997; 8: 51 – 55.
59. Paredes R, Laguna F, Clotet B. Leishmaniasis in HIV-Infected persons: A review. Disponible en: <http://www.iapac.org/>
60. Paul W. Infectious Diseases and the Immune System, Scientific American. 1993: 91 – 97.
61. Pearson R, De Queiroz Sousa A. Clinical spectrum of leishmaniasis. *Clinical infectious Diseases*. 1995; 22: 1 – 13.
62. Pearson R, De Queiroz Sousa A. Leishmania species: visceral (Kala-azar), cutaneous and mucosal leishmaniasis. In: Mandell G, Bennett J, Dolin R. Edit. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Fourth Ed. Churchill Livingstone Inc. NY. USA. 1995.
63. Pereira G, Fonseca H. Leishmaniose tegumentar americana: epidemiologia e controle. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1994; 27: 45 – 50. Suplemento III.
64. Perez E, Ogozuku E, Inga R, Lopez M, Monje J, Paz L, Nieto E, Arevalo J, Guerra H. Natural *Leishmania* infection of *Lutzomyia* spp. In Peru. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1994; 88: 161 – 64.
65. Pesce H. Leishmaniasis tegumentaria. Aspectos clínicos. *Revista del Viernes Médico*. 1955, 6: 36 – 50.
66. De Queiroz Souza A, Parise M, Pompeu M, Coelho Filho J, Vasconcelos I, Lima J, Oliveira E, Vasconcelos A, David J, Maguire J. Bubonic leishmaniasis: a common manifestation of *Leishmania (Viannia) braziliensis* infection in Ceara, Brasil. *The American Journal of Tropical medicine and Hygiene*. 1995; 53: 380 – 85.
67. Ribeiro A, Drummond J, Volpini A, Andrade A, Passos V. Electrocardiographic changes during low-dose, short-term therapy of cutaneous leishmaniasis with pentavalent

- antimonial meglumine. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 1999; 32: 297 – 301.
68. Rodriguez M, Inguanzo P, Ramos A, Pérez J. Tratamiento de la leishmaniasis cutánea con rayos laser CO₂. *Revista Cubana de Medicina Tropical*. 1990, 42: 197 – 202.
69. Rodrigues M, Costa R, Souza C, Foss N, Roselino A. Nephrotoxicity attributed to meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of generalized cutaneous leishmaniasis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 1999; 41. Disponible en: <http://www.scielo.br/>
70. Rojas, E. Scorza, J. Xenodiagnóstico con *Lutzomyia youngi* en casos venezolanos de leishmaniasis cutánea por *Leishmania braziliensis*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 1989; 84: 29-34.
71. Romero G, Lessa H, Orge M, Macedo V, Marsden P. Tratamento da leishmaniose mucosa com sulfato de aminosidine: resultados de dois anos de acompanhamento. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1998; 31: 511 – 16.
72. Saldanha A, Romero G, Merchan-Hamann E, Magalhães A, Macedo V. Estudio comparativo entre estibogluconato de sódio BP 88R e antimoniato de meglumina no tratamento da leishmaniose cutânea: I. Eficácia e segurança. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1999; 32: 383 – 87.
73. Salman S, Rubeiz N, Kivi A. Cutaneous leishmaniasis: clinical features and diagnosis. *Clinics in Dermatology*. 1999; 17: 291 – 96.
74. Tejada A. Leishmaniasis tegumentaria en el Perú. Investigación epidemiológica - clínica de la leishmaniasis tegumentaria en los departamentos del Cuzco y madre de Dios. Tesis de Doctorado. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 1973.
75. Vexenat, J. A., Barreto, A. C., Rosa, A. C. Infecção experimental de *Lu. whitmani*, em cães infectados com *Leishmania braziliensis braziliensis*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 1986; 19: 80. Suplemento.
76. Vlassoff C. Estado actual de la investigación social y económica sobre las enfermedades tropicales. In: Briceño-León, R., Pinto Dias, J. Las Enfermedades Tropicales en la Sociedad Contemporánea. Caracas: Fondo Editorial Acta Científica de Venezuela y Consorcio de Ediciones Capriles, 1993, p. 15-28.
77. Weigle K, Davalos M, Heredia P, Molineros R, Saravia N, Alessandro A. Diagnosis of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis en Colombia: a comparison of seven methods. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1987; 40: 489-96.
78. Weigle K, Valderrama L, Arias A, Santrich C, Saravia N. Leishmanin skin test standardization and evaluation of safety, dose, storage, longevity of reaction and sensitization. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1991; 44: 260-71.

79. Weiss P. Epidemiología y clínica de las leishmaniosis tegumentarias en el Perú. Revista de Medicina Experimental. 1943, 2: 209 – 48.

XII. ANEXOS

El Manual de Procedimientos de laboratorio para el diagnóstico de leishmaniasis publicado por el Instituto Nacional de Salud - MINSA, recomienda los siguientes procedimientos [52]:

FROTIS DE LA LESION

Obtención de la muestra:

1. Lavar la lesión con agua y jabón
2. Desinfectar con alcohol al 70% los bordes de la lesión.
3. Presionar con firmeza los bordes de la lesión hasta que empalidezca; en el borde interno, hacer una pequeña incisión con hoja de bisturí tratando de levantar la piel, secar la sangre con gasa y raspar el tejido.
4. Con el material obtenido en la hoja de bisturí, hacer el frotis en una lámina, procurando que este sea delgado y evitando pasar dos veces por el mismo sitio.
5. Rotular la lámina y dejar secar al medio ambiente.

Procesamiento de la muestra:

1. Fijar la lámina que contiene el frotis con alcohol metílico durante 3 minutos. Descartar el alcohol y dejar secar a temperatura ambiente.
2. Cubrir la lámina con solución de trabajo Giemsa (una gota de solución Giemsa stock por cada mL de solución buffer pH 7,2 – 7,4) por 30 minutos.
3. Descartar el colorante y lavar ligeramente con agua corriente.
4. Secar al medio ambiente y hacer la lectura con lente de inmersión.

Envío de la muestra:

Si el Establecimiento de Salud donde se toma la muestra, no cuenta con el material requerido para efectuar la coloración y/o personal capacitado para realizar la lectura debe proceder de la siguiente manera:

1. Fijar con alcohol metílico durante 3 minutos. Descartar el alcohol y dejar secar a temperatura ambiente.
2. Envolver las láminas, debidamente rotuladas, con papel e individualmente; hacer un paquete con un máximo de 10 portaobjetos.
3. Colocar los paquetes en caja de cartón y adicionar las fichas epidemiológicas respectivas (se recomienda anotar todos los datos que figuran en la ficha de remisión de las muestras).
4. Rotular la cubierta y enviar al Laboratorio de Referencia respectivo.

INTRADERMOREACCION DE MONTENEGRO (Leishmanina) [52]

Material requerido:

1. Leishmanina de 30 ug/mL (antígeno elaborado con promastigotes de *L. (V.) braziliensis*) conservado en refrigeración.
2. Jeringa estéril de 1 mL con aguja N° 26 de ¼ pulgada.
3. Alcohol al 70%.
4. Algodón.
5. Regla graduada en mm.
6. Bolígrafo

Procedimiento:

1. Desinfectar con alcohol al 70% la región ventral del antebrazo izquierdo.
2. Inyectar vía intradérmica 0,1 mL de la leishmanina (antígeno) en la superficie del tercio anterior del antebrazo.
3. Llenar la ficha epidemiológica con los datos del paciente.
4. Recomendar al paciente la observación de no beber bebidas alcohólicas, ni fumar, ni frotarse en el área de aplicación.

Lectura e interpretación de resultado:

- Hacer la lectura a las 48 horas, el máximo permisible es 72 horas de inyectado el antígeno. En las personas que muestran reacción positiva al antígeno (leishmanina), se observa, generalmente, una zona rojiza e indurada en el sitio de la inoculación.
- Para delimitar el área de reacción, utilizar un bolígrafo y trazar sobre la piel, desde uno de los extremos hacia el punto de inoculación, avanzando hasta encontrar resistencia. Repetir siguiendo los cuatro cuadrantes.
- Medir el diámetro de la pápula con una regla graduada en mm.
- Si uno de los diámetros de la induración en el sitio de la inoculación es de 5 mm o mayor se considera la IDRM positiva.

CULTIVO DE MUESTRAS [52]

Material requerido:

1. Jeringa estéril de 1 mL (tuberculina) con aguja N°23 de 1 pulgada.
2. Alcohol al 70%.
3. Agua oxigenada.
4. Suero fisiológico.
5. Sulfato de estreptomina.
6. Penicilina sódica 1'000,000 U.
7. Tubos con medio de cultivo Agar Sangre, NNN o Senekjie.
8. Algodón y gasa estéril.
9. Mechero de alcohol.

Procedimiento de obtención de la muestra:

1. Lavar la lesión con agua y jabón.
2. Desinfectar la zona elegida con alcohol al 70% y agua oxigenada.
3. Con una jeringa de tuberculina, la cual, ha sido cargada previamente con 0,2 mL de solución salina estéril con antibióticos, se punza y se inyecta el contenido suavemente dentro del área decolorada de la pápula o dentro del margen no necrotizado de la úlcera.
4. Enseguida se aspira. La aguja y jeringa son retiradas aplicando ligera presión hacia atrás, al mismo tiempo que se gira suavemente hacia derecha e izquierda. El procedimiento es relativamente indoloro, sin embargo, puede utilizarse un anestésico local (Lidocaina al 2%).
5. Dos a tres gotas del material aspirado son inoculados en tubos con tapa rosca que contienen medio de cultivo NNN, Agar Sangre o Senekjie, al cual se le ha añadido 0,1 mL de solución salina que contiene 500 IU de penicilina y 500 mg de estreptomina/mL para prevenir la contaminación.
6. Mantener los tubos de cultivo a 24°C y revisarlos diariamente. Si no se dispusiera de estufa, los cultivos se pueden mantener a temperatura ambiente, siempre que ésta no exceda los 26°C.

También se pueden realizar cultivos de las biopsias.



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
CENTRO NACIONAL DE LABORATORIOS EN SALUD PUBLICA

FICHA PARA DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

DATOS DE LA INSTITUCION			
DISA _____			
ESTABLECIMIENTO DE SALUD: _____			
DIRECCION: _____		TELEF./FAX _____	
DATOS DEL PACIENTE:			
APELLIDO PATERNO _____		APELLIDO MATERNO _____	NOMBRE _____
		EDAD _____	SEXO <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
DIRECCION _____			
DISTRITO _____	PROVINCIA _____	DEPARTAMENTO _____	
OCUPACION _____			
FECHA DE INICIO DE SINTOMAS. _____		SIGNOS Y SINTOMAS PRINCIPALES	
FECHA DE OBTENCION DE MUESTRA: _____		<input type="checkbox"/> FIEBRE <input type="checkbox"/> ICTERICIA <input type="checkbox"/> ERUPCION DERMICA <input type="checkbox"/> TOS <input type="checkbox"/> MIALGIAS <input type="checkbox"/> COMPROMISO SENSORIO <input type="checkbox"/> CONJUNTIVITIS <input type="checkbox"/> PETEQUIAS <input type="checkbox"/> PARALISIS	
DIAGNOSTICO PRESUNTIVO _____		<input type="checkbox"/> DIARREA <input type="checkbox"/> EQUÍMOSIS <input type="checkbox"/> HEMORRAGIA <input type="checkbox"/> ADENOMEGALIAS <input type="checkbox"/> DOLOR ARTICULAR <input type="checkbox"/> VISCEROMEGALIA <input type="checkbox"/> DOLOR ABDOMINAL <input type="checkbox"/> CEFALEA <input type="checkbox"/> RINORREA	
INMUNIZACIONES:	FECHA DE ULTIMA DOSIS _____		
<input type="checkbox"/> FIEBRE AMARILLA	_____		
<input type="checkbox"/> HEPATITIS B	_____		
<input type="checkbox"/> OTRA:	_____		
VIAJES: _____			
CONTACTO CON ANIMALES: _____			
TRATAMIENTO RECIBIDO _____			
OTROS: _____			
DATOS SOBRE LA MUESTRA/CEPA: La muestra/cepa corresponde a: CONTROL DE CALIDAD <input type="checkbox"/>			
INVESTIGACIÓN DE BROTE <input type="checkbox"/>	VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA <input type="checkbox"/>		
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARTICULAR <input type="checkbox"/>	(especificar proyecto) _____		
MUESTRA QUE SE ENVIA	EXAMEN SOLICITADO		CEPA QUE SE ENVIA
<input type="checkbox"/> 1. SUERO <input type="checkbox"/> 2. SANGRE <input type="checkbox"/> 3. HECES <input type="checkbox"/> 4. LCR <input type="checkbox"/> 5. CEREBRO <input type="checkbox"/> 6. HISOPADO <input type="checkbox"/> 7. BIOPSIA <input type="checkbox"/> 8. ESPUTO <input type="checkbox"/> 9. OTRA:	_____ _____ _____ _____ _____		_____ _____ _____
AUTORIZADO POR: _____		_____	
FIRMA Y SELLO		SELLO Y FIRMA DEL SOLICITANTE	