

Comparación clínica de la Leishmaniasis Cutánea Difusa y Leishmaniasis Diseminada en Venezuela

MARÍA EUGENIA ORTEGA MORENO¹, DENNIS ALEXANDER LUGO², DORIS CAROLINA BELIZARIO OCHOA¹, WILMEN ALEXIS GALINDO MARTÍNEZ¹, JACINTO CONVIT³ †, OLGA ZERPA⁴.

Resumen:

La Leishmaniasis Cutánea (LC) es una enfermedad que presenta diversas manifestaciones clínicas, siendo la más común la Leishmaniasis Cutánea Localizada (LCL). En el espectro de esta enfermedad pueden presentarse formas severas como la Leishmaniasis Cutánea Difusa (LCD) y la Leishmaniasis Diseminada (LD), caracterizadas por la diseminación no controlada de Leishmania, que conlleva a la difusión de las lesiones en la superficie corporal. Debido a la importancia de reconocer las diferencias entre ambas formas, se evaluaron los aspectos que las caracterizan para un diagnóstico y tratamiento apropiado. Para ello se recolectó información detallada de 40 pacientes con LCD y 7 con LD que fueron diagnosticados en la consulta de Leishmaniasis del Instituto de Biomedicina durante el período 1998-2012. Un total de 35.653 casos de LC fue reportado en Venezuela, donde el 2,7 % presentaba LCD y el 0,5 % LD, con sintomatología específica diferencial para cada forma. Los casos de LCD se presentaron en 9 estados del país, mientras que la LD solo se encontró en 3 estados. Se observaron recaídas en los pacientes con LCD cuando fueron tratados con antileishmánicos, a diferencia de la LD los cuales obtuvieron una mejoría clínica bajo estos mismos tratamientos. Debido a que la LD es una forma poco estudiada y emergente de LC y por la similitud clínica con LCD, es importante la diferenciación de ambas para poder establecer un diagnóstico oportuno y garantizar el éxito terapéutico del paciente.

Palabras clave: *Clinica, Difusa, Diseminada, Epidemiología, Leishmaniasis.*

Cutaneous leishmaniasis

Abstract:

Cutaneous leishmaniasis (CL) is a disease with diverse clinical manifestations, being the most common the Localized Cutaneous Leishmaniasis (LCL). Severe forms of the disease include Diffuse Cutaneous Leishmaniasis (DCL) and Disseminated Leishmaniasis (DL), both characterized by the uncontrolled spread of Leishmania, leading to the dissemination of the lesions on the body. It is important to recognize the differences between the two forms; therefore we evaluated their characteristics aspects for an appropriate diagnosis and treatment. Data from 40 patients with DCL and 7 patients with DL diagnosed at the Leishmaniasis Service, Institute of Biomedicine, Caracas, Venezuela, between 1998 and 2012 was collected. During this period, 35,653 cases of CL were reported in Venezuela (2.7% of DCL and 0.5% of DL), observing the specific symptoms for each form. DCL cases were registered in 9 states of the country, while DL cases were found in 3 states. Relapse was observed only in patients with DCL treated with antileishmanial drugs, while those with DL showed a clinical improvement with the same treatment. Given that DL is an emerging form of CL very similar to DCL, distinguishing between both forms is important to establish an early diagnosis and to guarantee a therapeutic success.

Key words: *Clinical, Diffuse, Disseminated, Epidemiology, Leishmaniasis.*

1 Licenciado en Inspección en Salud Pública. Sección de Leishmaniasis. Instituto de Biomedicina. Universidad Central de Venezuela – Ministerio del Poder Popular para la Salud (UCV-MPPS)

2 Licenciado en Biología. Investigador en el Laboratorio de Inmunoparasitología. Instituto de Biomedicina. Universidad Central de Venezuela – Ministerio del Poder Popular para la Salud (UCV-MPPS)

3 † Director del Servicio Autónomo Instituto de Biomedicina. Instituto de Biomedicina. Universidad Central de Venezuela – Ministerio del Poder Popular para la Salud (UCV-MPPS)

4 Médico Dermatólogo. Instituto Médico la Floresta. Ex Coordinador de la Sección de Leishmaniasis UCV- Instituto de Biomedicina.

Autor de correspondencia: Olga Zerpa
Instituto Médico la Floresta - Caracas
1060, Venezuela.
Correo electrónico: olzerpa@gmail.com

Introducción

La Leishmaniasis es una enfermedad infecciosa parasitaria producida por protozoarios intracelulares de la familia *Trypanosomatidae* del género *Leishmania*, se transmite al ser humano a través de la picadura de vectores del género *Lutzomyia* en América¹⁻⁴. Es endémica en 99 países, más de 350 millones de personas están en riesgo de contraer la enfermedad a nivel mundial⁵⁻⁷.

La infección por *Leishmania spp* puede causar un conjunto de manifestaciones que no solo van a depender de la virulencia y la especie del parásito involucrado, sino también de factores intrínsecos del hospedador que van a condicionar el tipo de respuesta inmunológica que desarrollarán los individuos, produciéndose así una amplia variedad de posibilidades clínicas que abarcan lesiones cutáneas, mucosas, y viscerales^{3,8}. La Leishmaniasis cutánea (LC) puede presentarse principalmente en tres formas con características clínicas que difieren entre ellas, conformando un espectro clínico donde la más común y benigna es la leishmaniasis cutánea localizada (LCL) que se caracteriza por una o varias lesiones generalmente nodulares o ulceradas, la leishmaniasis mucocutánea (LCM) es un polo intermedio donde se presentan lesiones inflamatorias destructivas de la mucosa nasal, y en el otro extremo del espectro se encuentra una forma anérgica de curso crónico caracterizada por nódulos, placas y pápulas no ulceradas, diseminadas por toda la superficie corporal, llamada leishmaniasis cutánea difusa (LCD)^{1,9,10}, sin embargo también se ha reportado una forma emergente caracterizada por múltiples lesiones cutáneas localizadas en diferentes zonas de la superficie corporal, a esta forma se le ha denominado leishmaniasis diseminada (LD), variante poco común de la LC, que puede llegar a comprometer la mucosa nasal¹¹. En la LCL las lesiones generalmente quedan limitadas al sitio de inoculación del parásito, en cambio en la LD se produce una pobre respuesta inmune celular, que permite la diseminación no controlada del parásito produciendo múltiples lesiones en piel¹¹⁻¹³.

En Venezuela se han registrado casos de LC en todas las entidades federales, excepto en los estados Nueva Esparta y Delta Amacuro, presentándose para el período 1998-2012 un total de 35.653 casos en sus diversas formas clínicas, con una tasa de incidencia anual que varió a lo largo de este período con un máximo de 11,8 (2003) y un mínimo de 5,3 (2011), siendo la LCL con un 98,72 % la más predominante de los casos reportados, mientras que el 1 % desarrollaron LCM y el 0,26 % presentaron LCD^{14,15}.

La LD puede confundirse con otras de las formas del espectro clínico de la LC, principalmente con la LCD por la presencia de múltiples lesiones ubicadas en áreas extensas del cuerpo; sin embargo existen importantes diferencias en cuanto a la etiología, las características clínicas, el tratamiento y el pronóstico en ambas formas, de ahí radica la importancia de este trabajo el cual proporcionará una herramienta para reconocer estos dos tipos de leishmaniasis (LCD y LD) para Venezuela.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de todos los pacientes que fueron diagnosticados clínicamente con LCD y LD en la consulta de Leishmaniasis del Servicio Autónomo Instituto de Biomedicina (SAIB) durante el período 1998-2012.

Nuestro estudio incluyó 40 casos de LCD y 7 casos de LD provenientes de diferentes zonas del país que fueron diagnosticados durante este período por confirmación clínica, parasitológica e inmunológica. A cada paciente se le realizó una historia clínica detallada con antecedentes epidemiológicos, examen físico de piel, evaluación por otorrinolaringología y aplicación de una prueba inmunológica de hipersensibilidad retardada (prueba de Montenegro o Leishmanina: LEM-279; 6,25x106 parásitos/mL; Instituto de Biomedicina). A través del instrumento (historia clínica) se pudieron recolectar las variables: edad, sexo, procedencia, tiempo de evolución, tipo de lesión, confirmación parasitológica (frotis y/o histopatología), reacción a la prueba de hipersensibilidad, co-infección con VIH, tipo de tratamiento y respuesta al mismo.

El diagnóstico para LCD se realizó siguiendo criterios clínicos, epidemiológicos, inmunológicos y parasitológicos establecidos por Convit⁹ comprendidos por las características morfológicas de las lesiones típicas para LCD caracterizadas por presencia de pápulas o nódulos diseminados por la superficie corporal, Leishmanina persistentemente negativa en el transcurso de la enfermedad, identificación de abundantes parásitos en las muestras de lesiones teñidas con Giemsa y en biopsias observadas bajo microscopio óptico (Zeiss) o presencia de un granuloma macrofágico con abundantes parásitos. Para los pacientes con LD de igual forma se realizó el diagnóstico por sintomatología clásica¹¹⁻¹³, caracterizada por la presencia de más de 10 lesiones tipo úlceras típicas de LC o lesiones acneiformes, evaluación con un médico especialista en otorrinolaringología para establecer el estado de afección de la mucosa nasal, identificación de parásitos en muestras de tejido (frotis) y en biopsias observadas bajo microscopio óptico.

Resultados

Para el período 1998-2012 se reportaron un total de 35.653 casos de LC en el país, 1.508 (4,23 %) de los casos de LC fueron diagnosticados en el Servicio Central de Dermatología Sanitaria correspondiente al SAIB, en el Distrito Capital, de los cuales 40 (2,7 %) casos correspondieron a pacientes de LCD y 7 (0,5 %) casos de LD. De los pacientes con ambas formas clínicas la mayoría eran hombres, 75 % para casos con LCD y 71 % para casos con LD (Tabla I). En cuanto a edad, el comportamiento fue similar en los individuos comprometidos con ambas formas de la enfermedad, siendo 43 años la edad más frecuente para los casos de LCD y 35 a 40 años para los casos con LD. El 58 % de los pacientes con LCD iniciaron la enfermedad en la infancia con lesiones localizadas en un área de la superficie corporal que luego se generalizaron, mientras que en los casos de LD sólo el 14 % iniciaron la enfermedad en edad escolar. El tiempo promedio de evolución para los sujetos con LCD es mayor (19 ± 12 años) con respecto a los casos de LD, cuyo tiempo de evolución es en meses

(0,23 ± 0,17 años), la prueba inmunológica de hipersensibilidad retardada fue negativa para los casos de LCD y positiva (> 5 mm) para LD. En uno de los pacientes con LD se observó co-infección *Leishmania*/VIH.

Tabla 1. Comparación de las características de la Leishmaniasis cutánea difusa y diseminada en Venezuela. Periodo 1998-2012.

Variables	N (%)	
	LCD	LD
Número de pacientes	40 (85)	7 (15)
Sexo		
Masculino	30 (75)	5 (71)
Femenino	10 (25)	2 (29)
Relación Masculino/Femenino	3:1	2:1
Edad		
Promedio (años±dS)	32 ± 18	33 ± 18
Edad más frecuente (años)	43	35 a 40
Condición clínica		
Tiempo de evolución (años)	19 ± 12	0,23 ± 0,17
Prueba de Montenegro [1]	0	19 ± 11
Co-infección VIH	0	1 (14)

LCD: Leishmaniasis Cutanea Difusa; LD: Leishmaniasis Diseminada

Los casos de LCD presentaron múltiples lesiones indoloras nodulares no ulceradas, placas generalizadas, con frecuente afectación de la cara (Figura 1A), la superficie de extensión de las extremidades, pabellones auriculares (Figura 1B), llegando a cubrir todo el cuerpo (Figuras 1C y 1D). En cambio, la LD se caracterizó por la aparición de múltiples lesiones polimorfas que incluyen

Figura 1. Características clínicas representativas de las lesiones en pacientes con Leishmaniasis Cutánea Difusa (LCD) y Diseminada (LD): (A) Placas en cara de LCD. (B) lesiones en pabellón auricular. (C, D) lesiones nodulares y placas generalizadas en el cuerpo típicas de LCD. (E) lesión de LD, úlceras típicas de LCL en cara (F) lesión ulcerada en pabellón auricular (G, H) lesiones características de LD comprometiendo por lo menos dos zonas de la superficie corporal.



nódulos, placas y/o úlceras típicas de LCL (Figuras 1E y 1F), presentes en al menos dos partes de la superficie corporal (Figuras 1G y 1H).

En los pacientes con LCD se observaron abundantes parásitos en forma de amastigote en los extendidos de tejido de las lesiones (linfas) teñidos con Giemsa y observados bajo microscopio óptico (Figura 2A). Los estudios histopatológicos reportaron la presencia de un granuloma macrofágico variablemente vacuolado o no, difuso y focal con escasas a moderadas células linfoides y plasmáticas, con presencia de abundantes leishmanias en el interior de los macrófagos vacuolados y escaso número de linfocitos (Figuras 2B, 2C).

En los casos de LD se apreció un número variable de parásitos en las muestras de tejidos (frotis) (Figura 2D); histopatológicamente, en el 43 % de los casos las lesiones se caracterizaron por la presencia de un granuloma por agente vivo donde no se observaron leishmanias, descrito como un granuloma macrofágico indiferenciado y con discreto grado de diferenciación epiteloide difuso y focal invadido por numerosas células linfoides y plasmáticas, y en el 57 % de los casos la histología se caracterizó por la presencia de dermis con denso infiltrado granulomatoso poco diferenciado con histiocitos vacuolados, células con tendencia a la diferenciación epiteloide, linfocitos y células plasmáticas, con presencia de *Leishmania* (Figuras 2E, 2F).

Los pacientes con LCD presentaron múltiples lesiones localizadas en gran parte de la superficie corporal, comprometiendo más de una zona del cuerpo al inicio de la infección por Leishmania (Figura 3), 45 % presentaron lesiones en cara, 8 % en cuello, 5 % en abdomen y glúteos, mientras que 55 % presentaron lesiones distribuidas tanto en miembros superiores como en miembros inferiores, 27 % en pabellones auriculares, 20 % en tronco posterior, 10 % tronco anterior y 28 % iniciaron la enfermedad con lesiones generalizadas en toda la superficie

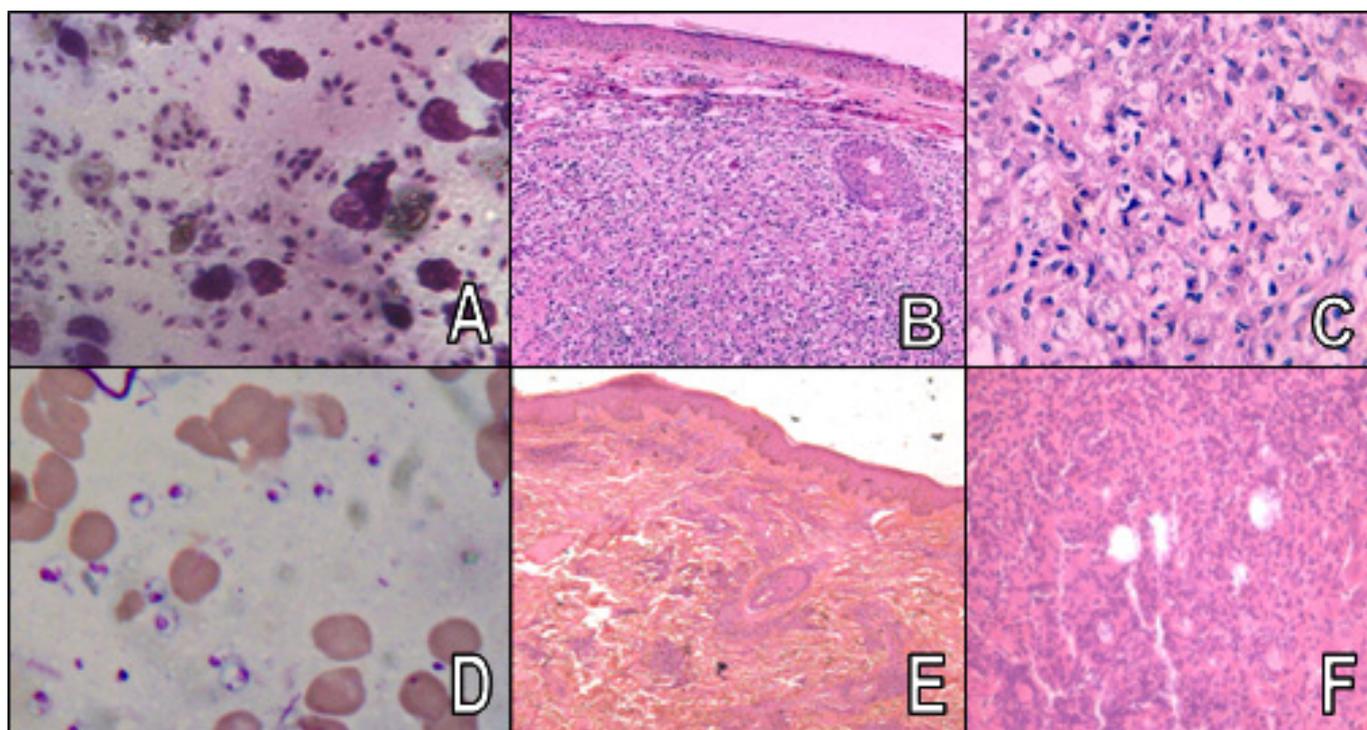


Figura 2: Presencia de abundantes amastigotes en extendido de lesiones de paciente con LCD teñida con Giemsa (A). Histopatología de LCD, Granuloma macrófágico con presencia de abundantes Leishmanias (B, C). Frotis de paciente con LD con carga parasitaria moderada típico de LCL (D). Histopatología de LD, Granuloma constituido por infiltrado linfocítico con presencia de muy pocos parásitos o ausencia de los mismos (E, F).

corporal. Mientras que de los casos con LD (Figura 3), el 71 % refirió haber iniciado la enfermedad con una o dos lesiones tipo pápulas eritematosas y posteriormente aparecieron nuevas lesiones comprometiendo varias zonas del cuerpo, todos los casos presentaron lesiones iniciales en cara y en miembros superiores, 43 % reportó aparición de lesiones en miembros inferiores, 29 % en tronco posterior como en tronco anterior y el 14 % señaló lesiones iniciales en glúteos, hombros y abdomen

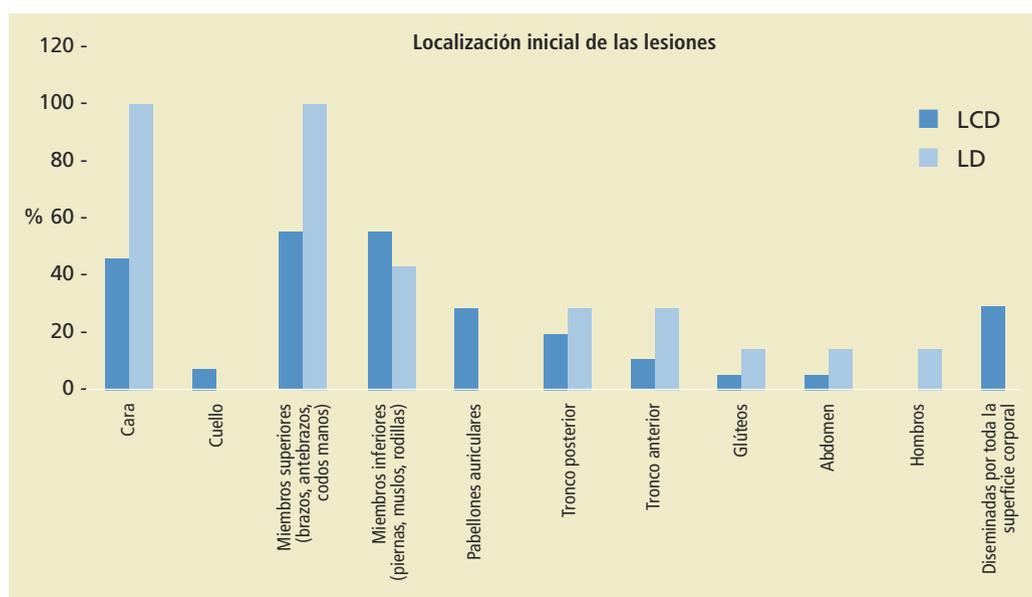


Figura 3. Distribución porcentual de la localización inicial de las lesiones de los casos de LCD y LD diagnosticados en el Servicio Autónomo Instituto de Biomedicina (SAIB) en el periodo 1998-2012.

La LCD sólo se observó en 9 estados del territorio nacional: 13 casos (33 %) para el estado Lara, seguido por 10 casos (25 %) para Apure, 6 (15 %) para Guárico, 5 (12 %) para Miranda, 2 (5 %) para Portuguesa y 1 (2 %) para Anzoátegui, Aragua, Cojedes y Yaracuy, mientras que los casos de LD fueron reportados en solo tres estados endémicos de LC: 4 (57 %) casos en el estado Miranda, 2 (29 %) en el estado Vargas y 1 (14 %) en Lara (Figura 4).



Figura 4. Distribución geográfica del porcentaje y número de casos de la incidencia de la Leishmaniasis Cutánea Difusa y Diseminada en Venezuela, 1998-2012.

Discusión

En los últimos 15 años (1998-2012) se reportaron en el país más de treinta mil casos de leishmaniasis cutánea, con una tasa de incidencia para el año 2012 de 7 casos por 100.000 habitantes; las formas clínicas que se han descrito son la LCL con un total 35.211 casos, 342 casos de LCM, 93 casos de LCD¹⁵, en este trabajo reportamos un total de 7 casos de LD para este período el cual representa un 0,02 % de los casos reportados con LC.

La LCD es una forma de Leishmaniasis poco frecuente en el mundo, descrita en Brasil, México, Venezuela, República Dominicana y Colombia¹⁶, fue reportada por primera vez por Luiz Prado Barrientos en Brasil¹⁷ y en Venezuela por Convit^{18,19}. Tanto en los casos de LCD como de LD se observa una mayor incidencia en el sexo masculino (75 % LCD y 71 % LD), esto posiblemente se deba a que el hombre sigue desempeñando actividades laborales que lo hacen más vulnerable al riesgo de exposición al vector como se

refiere en otros estudios^{4,16}. En cuanto a la edad de los grupos estudiados, el periodo de inicio de la enfermedad en los pacientes con LCD fue principalmente en edades tempranas, 57 % en la infancia y el 43 % desarrolló la enfermedad en la edad adulta, para los casos de LD, el 86 % inició la enfermedad en la edad adulta y sólo el 14 % a temprana edad, así como lo describen otros estudios, donde indican que la LCD es una forma de leishmaniasis que se origina principalmente en la infancia, cuyas primeras manifestaciones inician antes de los 15 años de edad, y se cree que esta predisposición está relacionada a posibles factores genéticos y metabólicos del individuo²⁰. A diferencia de esto, en la LD no parece haber una tendencia para la aparición de las manifestaciones de la enfermedad en la infancia, sino que al igual que en la LCL la infección está relacionada a la exposición del huésped frente al vector/parásito por las actividades que desempeña y a la respuesta inmune de estos pacientes^{12,13,21}.

En cuanto a la distribución de los casos para ambas formas, se observa que los casos de LCD reportados se encontraron extendidos en las zonas endémicas para LC que se han descrito en el país⁴, ubicándose con más frecuencia en los estados llaneros centrales (estados Guárico, Apure, Portuguesa, Cojedes) mientras que el 86 % de los casos de LD fueron encontrados en los estados donde confluye la mayor densidad de población del país, ubicados en la Región Capital, (estados Miranda y Vargas), estudios realizados han asociado el comportamiento de la distribución de las diferentes formas de leishmaniasis en el país a modelos de transmisión propios de cada forma clínica los cuales son determinados por las condiciones ecológicas de las diferentes áreas geográficas donde se presentan⁴. Algunos trabajos sugieren que la diseminación de las lesiones puede ser producto de enfermedades inmunodeficientes²¹, sin embargo nosotros encontramos que solo un paciente con LD presentaba VIH, mientras que los demás pacientes, tanto los casos de LD como los de LCD, no presentaban ninguna enfermedad inmunodegenerativa.

En la tabla II reseñamos las diferencias más resaltantes de los pacientes con ambas formas clínicas de leishmaniasis; de los 40 casos de LCD, todos presentaron lesiones de tipo pápulas, placas y nódulos generalizados en toda la superficie corporal, mientras que a diferencia de estos, los casos de LD presentaron lesiones de tipo pápulas acneiformes y pequeñas úlceras. Como se ha reportado en otros trabajos, *L. amazonensis* es el parásito involucrado en la infección de la LCD^{20,22}, mientras que *L. braziliensis* y *L. panamensis* en la LD^{11-13,23,24}. Desde el punto de vista inmunológico la LCD se caracteriza por anergia frente a antígenos de leishmania y una respuesta tipo TH^{21,25,26}, mientras que la LD muestra respuesta variable. Reportes en Brasil muestran prueba de Montenegro negativa^{11,13} mientras que los casos que describimos presentaron respuesta positiva frente a antígenos de leishmania, con un promedio de 19 ± 9 mm.

Desde el punto de vista parasitológico todos los pacientes,

tanto de LCD como de LD presentaron frotis positivos, sin embargo en los pacientes con LCD se observaron abundantes amastigotes, mientras que en los casos de LD se apreciaron un número de parásitos variable. En los casos de LCD la presencia de gran número de parásitos podría deberse a la ausencia de respuesta inmune de tipo Th2, predominando un patrón de respuesta de tipo Th2, característica por presentar citocinas IL-4, IL-5, IL-10 y IL-13 entre otras, lo que juega un papel importante en la multiplicación y difusión del parásito, ya que conducen a la inhibición de los mecanismos leishmanicidas en los macrófagos, lo que conlleva a la deficiencia de las señales accesorias en la epidermis induciendo una anergia específica del parásito en estos pacientes^{1,25,26}. En los casos de LD, a pesar de que no se ha esclarecido la patogénesis, en otros estudios se ha demostrado la ausencia de respuesta inmune mediada por células, con disminución en las células T CD4+ en sangre periférica, con una ausencia de respuesta por parte de estas células al antígeno de Leishmania, con una baja producción de IFN-, TNF-, IL-5 e IL-10, esta disminución en la respuesta de células T y la producción anormal de quimiocinas puede estar asociada a la difusión del parásito en estos pacientes^{11-13,21,27}.

Algunos autores refieren que a partir de una lesión inicial de LCL el parásito pudiese diseminarse por vía linfática y hematógena, con una inhibición de la inmunidad celular específica, presentándose las formas cutáneas diseminadas y cutáneas difusas¹². Tanto la LCD como la LD se caracterizan por la presencia de un gran número de lesiones cutáneas que abarcan más de un área del cuerpo del paciente, presentando tipos mixtos de lesiones en la piel, los pacientes que acuden a la consulta originalmente informan de una sola lesión inicial, por lo general en las extremidades, seguido por la difusión de las lesiones que pueden afectar todo el cuerpo. En concordancia con otros trabajos¹¹, señalan que la LD se asocia con una alta frecuencia de compromiso de la mucosa^{6,11,12}, sin embargo en este trabajo no se encontró casos de LD ni de LCD con afectación de mucosas.

Tabla II. Cuadro resumen de las características de la Leishmaniasis Cutánea Difusa y Diseminada en Venezuela. Periodo 1998-2012.

Características	LCD	LD
Clínica	Pápulas, placas y/o nódulos	Pápulas acneiformes y úlceras típicas
Parásito	<i>L. amazonensis</i> ^{20,22}	<i>L. braziliensis</i> - <i>L. panamensis</i> ^{11-13,23,24}
Histopatología	Granuloma macrófagico con presencia de abundantes leishmanias en el interior de los macrófagos vacuolados	Garnuloma epitelioido con presencia de linfocitos. Presencia o no de leishmanias.
Inmunología	Anergia, inactivación de células dendríticas y macrófagos. Respuesta Th ^{21,25,26}	No está determinada ^{1-13,27}
Tratamiento	Inmunoterapia, Antimoniales pentavalentes (Glucantime®), Anfotericina B y Miltefosine	Inmunoterapia, Antimoniales pentavalentes (Glucantime®), Anfotericina B y Miltefosine
Respuesta al tratamiento	Recaídas	Cura luego de varios ciclos o terapia combinada

LCD: Leishmaniasis Cutánea Difusa; LD: Leishmaniasis Diseminada

En la LCD se han utilizado los esquemas de tratamiento recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) los cuales incluyen terapias con antimoniales pentavalentes (Glucantime®) y terapias con anfotericina B,⁶ igualmente en el SAIB se han empleado múltiples dosis de Inmunoterapia (promastigotes de leishmania atenuados + BCG)⁴, y en vista de las recaídas con las terapias antileishmánicas convencionales se realizó un estudio controlado utilizando miltefosina obteniéndose mejoría clínica de las lesiones durante la utilización del tratamiento²², sin embargo en el 98 % de los casos se presentó recidivas o recaídas una vez concluida la administración del mismo.

Para los casos de LD, los esquemas terapéuticos utilizados fueron similares a los empleados en los casos de LCD, ciclos de antimoniales pentavalentes (Glucantime®), anfotericina B, inmunoterapia y miltefosina, sin embargo a diferencia de los casos de LCD, el éxito terapéutico de los pacientes con LD fue del 86 %, sólo hubo recaída en el caso de la co-infección de Leishmania/VIH.

Conclusiones

En Venezuela se han reportado casos de LC en sus diferentes formas clínicas, la LCD y la LD son las formas de leishmaniasis que, aunque representan sólo un pequeño porcentaje de los casos a nivel nacional, merecen mayor atención en el contexto de la salud pública por la gravedad de las manifestaciones de esta enfermedad, debido al curso crónico de la LCD y a la posible confusión de la LD con esta, a pesar de que ambas presentan claras diferencias clínicas e inmunológicas (tabla II), lo cual es de suma importancia tener en cuenta al momento del manejo de los pacientes, ya que del adecuado diagnóstico dependerá el esquema terapéutico a emplear y el pronóstico clínico de la enfermedad. ●

Referencias

1. Zerpa O, Ponte-Sucre A. American Tegumentary Leishmaniasis. En: Zerpa O, Ponte-Sucre A. Drug Resistance in Leishmania Parasites. Caracas: Springer. 2013; 199-211.
2. Jirmanus L, Glesby MJ, Guimarães LH, Lago E, Rosa ME, Machado PR, Carvalho EM. Epidemiological and Clinical Changes in American Tegumentary Leishmaniasis in an Area of Leishmania (Viannia) braziliensis Transmission Over a 20-Year Period. *Am J Trop Med Hyg.* 2012; 86(3): 426-33.
3. Ortega- Díaz JE, Zerpa O, Sosa A, Rodríguez N, Aranzazu N. Estudio Clínico, Epidemiológico y Caracterización Taxonómica de Leishmaniasis Cutánea en el Estado Vargas, Venezuela. *Dermat Venez.* 2004; 42(4):10-16.
4. De Lima H, Borges RH, Escobar J, Convit J. Leishmaniasis cutánea americana en Venezuela: un análisis clínico epidemiológico a nivel nacional y por entidad federal, 1988-2007. *Bol Mal Salud Amb.* 2010; 50(2): 283-99.
5. OPS. Leishmaniasis. Informe Epidemiológico de las Américas. [Internet] Abril 2013. [Citado en Septiembre de 2014] Available from: <http://www.observatoriorh.org/honduras/?q=node/48>.
6. OMS. Control de las Leishmaniasis.: Serie de Reportes Técnicos. Ginebra. Ed. OMS. Vol. 949. 2010, Ginebra: OMS. 216

7. OMS. Leishmaniasis. Nota descriptiva N° 375. Organización Mundial de la Salud. Enero 2014.
8. Goto H, Lauletta Lindoso JA. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8(4):419-33.
9. Convit J, Ulrich M, Fernandez CT, Tapia FJ, Caceres-Dittmar G, Castés M, Rondon AJ. The clinical and immunological spectrum of American cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1993; 87(4): 444-48.
10. Rondón AJ, Zerpa Rangel O, Capozzi E. Enfermedades Tropicales en Otorrinolaringología. Leishmaniasis cutáneo-mucosa, in Sociedad Venezolana de Otorrinolaringología. Dr. Enrique Iturriaga, Dr. Antonio Rios., Editor. 2001: Caracas. p. 39-56.
11. Machado PR, Rosa A ME, Costa D, Mignac M, Silva JS, Schriefer A, Teixeira MM, Bacellar O, Carvalho EM. Reappraisal of the immunopathogenesis of disseminated leishmaniasis: in situ and systemic immune response. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2011; 105 (2011): 438-44.
12. Jiménez A, Vásquez DA, Albarracín N, Vélez ID. Leishmaniasis Diseminada en Colombia: Reporte de un caso. *Dermat Venez.* 2012; 50(2): 46-49.
13. Jiménez A, Vásquez DA, Albarracín N, Vélez ID. Leishmaniasis Diseminada en Colombia: Reporte de un caso. *Dermat Venez.* 2012; 50(2): 46-49.
14. Ortega Moreno ME, Lugo DA, Belizario D, Galindo W, Guevara JR, Zerpa Rangel O. Co-infección Leishmania/VIH: clínica y epidemiología en Venezuela. *Período 2000-2013. Dermat Venez.* 2014; 51(1): 20-25.
15. MPPS, SAIB, UI, Jed. Informe de la Tasa de Incidencia de Leishmaniasis cutánea. Instituto de Biomedicina UCV-MPPS. Caracas- Venezuela 2012.
16. Vélez Bernal ID, Robledo Restrepo SM, Torres Gutiérrez C, Carrillo Bonilla LM, López Carvajal L, et al. Manual de procedimientos para el diagnóstico y control de la Leishmaniasis en Centro América. Universidad de Antioquía. Medellín - Colombia 2010; 213.
17. Barrientos LP. Un caso atípico de leishmaniose cutáneo-mucosa (Espundia). *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1948; 46(2): 415-18.
18. Convit J, Reyes O, Kerdel F. Disseminated Anergic American Leishmaniasis Report of Three Cases of a Type Clinically Resembling Lepromatous Leprosy. *AMA Arch Derm.* 1957;76(2):213-217.
19. Convit J, Lapenta P. Sobre un caso de leishmaniasis tegumentaria de forma diseminada. *Rev Policlin Caracas.* 1948; 17:153-8.
20. Zerpa O, Convit J. Leishmaniasis Cutánea Difusa en Venezuela. *Gaz Méd Bahía.* 2009; 79(Supl. 3): 30-34.
21. Turetz ML, Machado PR, Ko Al, Alves F, Bittencourt A, Almeida RP, Mobashery N, Jr Johnson WD, Carvalho EM, Disseminated Leishmaniasis: A New and Emerging Form of Leishmaniasis Observed in Northeastern Brazil. *J Infect Dis.* 2002; 186 (12): 1829-34.
22. Zerpa O, Ulrich M, Blanco B, Polegre M, Ávila A, Matos N, Mendoza I, Pratloug F, Ravel C, Convit J. Diffuse cutaneous leishmaniasis responds to miltefosine but then relapses. *J Compilation. Br J Dermatology.* 2007; 1-8.
23. González LM, Vélez ID. Tratamiento con miltefosina de la leishmaniasis cutánea diseminada. *Biomédica.* 2006; 26 (1):13-16.
24. Vélez ID, Agudelo S, Robledo S, Jaramillo L, Segura I, Soccol V, Restrepo S. Diffuse cutaneous leishmaniasis with mucosal involvement in Colombia, caused by an enzymatic variant of Leishmania panamensis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994; 88: 199.
25. Cabrera González M, Terán- Ángel G, Rodríguez O, Puccio F, Zerpa O, Convit J. Citocinas reguladoras (IL-10 y TGF-β) en pacientes con leishmaniasis cutánea Americana. *Bol Mal Salud Amb.* 2010; 50(2): 243-50.
26. Díaz NL, Zerpa O, Tapia FJ. Chemokines and chemokine receptors expression in the lesions of patients with American cutaneous leishmaniasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2013; 108(4): 446-52.
27. Carvalho EM, Barral A, Costa JML, Bittencourt A, Marsden P. Clinical and immunopathological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis. *Act Trop.* 1994; 56 (1994): 315- 25.