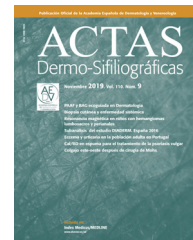




ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLÓGIA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Leishmaniasis cutánea y mucocutánea

I. Abadías-Granado*, A. Diago, P.A. Cerro, A.M. Palma-Ruiz e Y. Gilaberte



Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Recibido el 29 de diciembre de 2020; aceptado el 13 de febrero de 2021
Disponibile en Internet el 27 de febrero de 2021

PALABRAS CLAVE

Leishmaniasis
cutánea;
Leishmaniasis
mucocutánea;
Manifestaciones
clínicas;
Diagnóstico;
Tratamiento

Resumen La leishmaniasis es una enfermedad crónica causada por un protozoo flagelado perteneciente al género *Leishmania*. Tiene distribución mundial, aunque la mayoría de los casos se agrupan en América del Sur, la cuenca mediterránea y algunas zonas de Asia y África. Existen 3 formas fundamentales de enfermedad: cutánea (la más frecuente), mucocutánea y visceral, también denominada *kala-azar*, la forma más grave. El diagnóstico se establece con la demostración de la presencia de los amastigotes en muestras clínicas, mediante visión directa al microscopio o mediante técnicas moleculares. Existen múltiples opciones terapéuticas, aunque la evidencia en la que se basa el tratamiento de la leishmaniasis cutánea es débil. Actualmente, las alteraciones de la inmunidad producidas por factores como el VIH o el uso de fármacos anti-TNF han cambiado tanto la forma de presentación de las formas clínicas clásicas como sus tratamientos.

© 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Cutaneous
leishmaniasis;
Mucocutaneous
leishmaniasis;
Clinical
manifestations;
Diagnosis;
Treatment

Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis

Abstract Leishmaniasis is a chronic disease caused by flagellate protozoa of the genus *Leishmania*. It is a global disease, but most cases are seen in South America, the Mediterranean, and some areas of Asia and Africa. The 3 main types of leishmaniasis are cutaneous (the most common), mucocutaneous, and visceral (the most severe). Visceral leishmaniasis is also known as *kala-azar*. Leishmaniasis is diagnosed by demonstrating the presence of *Leishmania* amastigotes in clinical specimens using direct microscopic examination or molecular analysis. Various treatments exist, although the evidence supporting the options available for cutaneous leishmaniasis is weak. Both the classical presentation of leishmaniasis and our management of the disease have changed in recent decades because of acquired immune deficiency caused by conditions such as HIV infection or the use of TNF inhibitors.

© 2021 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: isabel.abadiasg@gmail.com (I. Abadías-Granado).

Introducción

La leishmaniasis es una enfermedad crónica causada por un protozoo flagelado perteneciente al género *Leishmania*. Es un parásito intracelular obligado del cual existen más de 20 especies y que se transmite por la picadura de flebótomos hembra infectados, de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia*. Es una enfermedad fundamentalmente zoonótica, siendo los cánidos y los roedores el reservorio principal, con la excepción de la producida por *Leishmania donovani* y *Leishmania tropica*, cuyo reservorio principal es el ser humano.

Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima entre 700.000 y un millón de casos nuevos al año, de los cuales alrededor de 50.000-90.000 son de leishmaniasis visceral (LV)¹. Aproximadamente el 95% de los casos de leishmaniasis cutánea (LC) se producen en América del Sur, la Cuenca del Mediterráneo, Oriente Medio y Asia Central; y la mayoría de los casos de LV se producen en Brasil, África Oriental e India. En 2018, más del 85% de los casos de LC se registraron en 10 países: Afganistán, Argelia, Bolivia, Brasil, Colombia, Irán, Irak, Pakistán, Siria y Túnez¹, y más del 95% de los casos nuevos de LV notificados a la OMS se produjeron en: Brasil, China, Etiopía, India, Irak, Kenia, Nepal, Somalia y Sudán¹. Finalmente, más del 90% de los casos de leishmaniasis mucocutánea (LMC) se producen en Brasil, Bolivia, Etiopía y Perú¹.

Clásicamente, la leishmaniasis se ha clasificado en función de la región del mundo en la que ocurre. Así, la leishmaniasis del Viejo Mundo es la que se produce en Asia, África y Europa, y las especies más frecuentemente implicadas son: *L. tropica*, *Leishmania major*, *Leishmania aethiopica*, *Leishmania infantum* y *L. donovani*; y la leishmaniasis del Nuevo Mundo es la que se produce en América, y las especies más frecuentemente implicadas son: *Leishmania mexicana*, *Leishmania amazonensis*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania panamensis* y *Leishmania infantum chagasi* (subespecie de *L. infantum* en el Nuevo Mundo, antes conocida como *L. chagasi*)². En la [tabla 1](#) se recogen los patrones epidemiológicos y clínicos de las especies más frecuentes de *Leishmania*²⁻⁵, y en la [figura 1](#) la distribución geográfica de las principales especies, así como sus reservorios fundamentales.

En España, la leishmaniasis es una zoonosis endémica en el territorio peninsular y en las Islas Baleares. La especie más frecuentemente identificada es *L. infantum*, tanto en las formas viscerales como cutáneas, y las 2 especies de flebótomos que transmiten el parásito son *Phlebotomus perniciosus* y *Phlebotomus ariasi*⁶. El reservorio principal de *L. infantum* es el perro; sin embargo, se han descrito otros reservorios, como las liebres⁷ o las ratas⁸. Además de la forma endémica, existen casos asociados a la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁹ o a otras situaciones de inmunodepresión, como por ejemplo el uso de fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF)¹⁰; y brotes epidémicos, como el de Madrid de 2009-2013⁷. Por último, fenómenos como la globalización, la migración humana y

los viajes internacionales han aumentado su prevalencia en países desarrollados¹¹.

Patogenia

El flebótomo hembra infectado inyecta el parásito en su estado de promastigote en la piel del ser humano. Los promastigotes son fagocitados por los macrófagos y se transforman en amastigotes. Estos se multiplican en su interior e infectan otras células fagocíticas mononucleares. Por su parte, el flebótomo se infecta al ingerir células infectadas durante la ingestión de sangre del huésped. En el intestino de los flebótomos los amastigotes se transforman en promastigotes¹². El período de incubación varía en función de la forma clínica, siendo generalmente menor o igual a 2 semanas y hasta 2 meses para la LC, de 3 a 9 meses para la LV y de hasta más de 2 años para la LMC¹³.

Las manifestaciones clínicas de la leishmaniasis dependerán fundamentalmente de la especie de *Leishmania*¹⁴ ([tabla 1](#)) y de la respuesta inmune del huésped¹⁵. El espectro inmunológico varía desde una respuesta intensa mediada por células T, con la consiguiente producción de interferón- γ , hasta una respuesta humoral con la producción de altos niveles de anticuerpos. Las especies de *Leishmania* son eliminadas por macrófagos activados mediante el interferón- γ , pero los anticuerpos no pueden neutralizarlas, por lo que los individuos con una intensa respuesta celular tienen pocos parásitos en las lesiones, mientras que los individuos con respuesta humoral son incapaces de controlar la infección, como ocurre en la LC difusa. No obstante, una respuesta Th1 exagerada y un incremento del número de TCD8+ están asociados a una mayor gravedad de la enfermedad, como el desarrollo de una LMC¹⁵.

Manifestaciones clínicas

Leishmaniasis cutánea

En el sitio de inoculación del parásito se forma una pápula, que típicamente progresa a una placa o nódulo con tendencia a la ulceración ([fig. 2a-e](#)). Frecuentemente aparece en sitios expuestos, como la cara o las extremidades. Un ejemplo es la úlcera del chiclero, lesión ulcerada que aparece en el pabellón auricular de los recolectores de goma del árbol del chicle en México y América Central, producida por *L. mexicana*¹⁶. Las lesiones de LC pueden ser solitarias o múltiples y pueden diseminarse a través de los vasos linfáticos, ocasionando adenopatías, lesiones satélites e, incluso, lesiones de distribución esporotricoides¹⁷. Existen otras formas de presentación atípica, más frecuentes en el Nuevo Mundo, como lesiones eccematosas, erisipeloides, lupoides, anulares, verrucosas, etc.¹⁸. Las lesiones pueden ser autorresolutivas en un plazo de meses y curan dejando cicatriz. No obstante, algunas se vuelven crónicas o diseminadas. La forma crónica recidivante es típica de *L. tropica*, que se presenta en forma de pápulas en la periferia de la cicatriz de la úlcera previa¹⁹. La cronicidad de las lesiones se ha relacionado, entre otros factores, con una mayor actividad de la arginasa en los leucocitos polimorfonucleares²⁰. Por otro lado, existe una forma difusa, producida por *L. aethiopica*, *L. mexicana* o *L. amazonensis*, que se presenta en forma de

Tabla 1 Características clínicas y epidemiológicas de las principales especies de *Leishmania*

Complejo	Especies principales	Reservorio principal	Distribución geográfica principal	Patrones clínicos más frecuentes y sus características principales	Progresión natural
<i>Leishmania donovani</i>	<i>L. donovani</i>	Ser humano	India, Bangladesh, Etiopía, Sudán	LV: fiebre, hepatoesplenomegalia, pérdida de peso y anemia LCPKA: lesiones maculares, papulares o nodulares	Mortal sin tratamiento en el plazo de 2 años Se resuelve sin tratamiento hasta en el 85% de los casos en África, pero raramente ocurre en Asia
	<i>L. infantum</i>	Perro, liebre	Cuenca mediterránea, China	LC: nódulos solitarios poco inflamatorios; LV: más frecuente en niños e inmunodeprimidos	La LC suele resolverse espontáneamente en el plazo de un año, confiriendo inmunidad
	<i>L. infantum chagasi</i>	Perro, zorro	América Central y del Sur		
<i>Leishmania tropica</i>	<i>L. tropica</i>	Ser humano	Mediterráneo Oriental, Oriente Medio, India	LC: < 3 úlceras, secas, la mayoría en la cabeza, con curso crónico y recidivante	La mayoría se resuelven espontáneamente en el plazo de 2 años
	<i>L. major</i>	Roedores	África, Oriente Medio, Asia Central, India, China	LC: múltiples úlceras, húmedas, inflamatorias, la mayoría de curso rápido	El 70% suele resolverse en 4 meses, dejando cicatrices graves
	<i>L. aethiopica</i>	Hiracoideos (damanes)	Etiopía, Kenia	LC: nódulos o úlceras localizados; puede producir afectación difusa	Suele resolverse espontáneamente en 2-5 años, excepto la forma difusa
<i>Leishmania mexicana</i>	<i>L. mexicana</i>	Roedores, marsupiales	México, América Central y del Sur, Texas	LC: lesiones ulceradas, solitarias o múltiples, en ocasiones afectación difusa. Es el agente etiológico de la úlcera del chiclero	Más del 80% de los casos se resuelven espontáneamente en 3-4 meses, aunque puede persistir hasta 20 años
	<i>L. amazonensis</i>	Roedores, zarigüeyas	América del Sur	LC: lesiones ulceradas, frecuentemente afectación difusa Puede progresar a una LMC	No está bien descrita
<i>Leishmania (Viannia) braziliensis</i>	<i>L. braziliensis</i>	Roedores, perro	América Central y del Sur	LC: lesiones ulceradas LMC: <i>L. braziliensis</i> es el principal agente etiológico de esta forma de leishmaniasis. Lesiones ulceradas en mucosa oral y nasal. Puede extenderse a la orofaringe y a la laringe	Produce infecciones graves. Frecuentemente se asocia a lesiones satélite, nódulos subcutáneos y adenopatías locorregionales. El 6% se resuelve espontáneamente en 6 meses
	<i>L. panamensis</i>	Perezosos	Panamá, Costa Rica, Colombia	LC: úlceras superficiales, frecuente diseminación linfática LMC: afectación nasofaríngea	No cura espontáneamente. Se extiende a través de los vasos linfáticos y puede progresar a una afectación mucocutánea
	<i>L. guyanensis</i>	Zarigüeyas, perezosos y osos hormigueros	América del Sur	LC: úlceras múltiples que pueden tener una distribución esporotricoides por diseminación linfática LMC: la afectación cutánea puede progresar a una forma mucocutánea	Suele requerir tratamiento para resolverse y frecuentemente recidiva. Ocasionalmente puede resolverse espontáneamente en 6 meses

LC: leishmaniasis cutánea; LCPKA: leishmaniasis cutánea post-*kala-azar*; LMC: leishmaniasis mucocutánea; LV: leishmaniasis visceral.

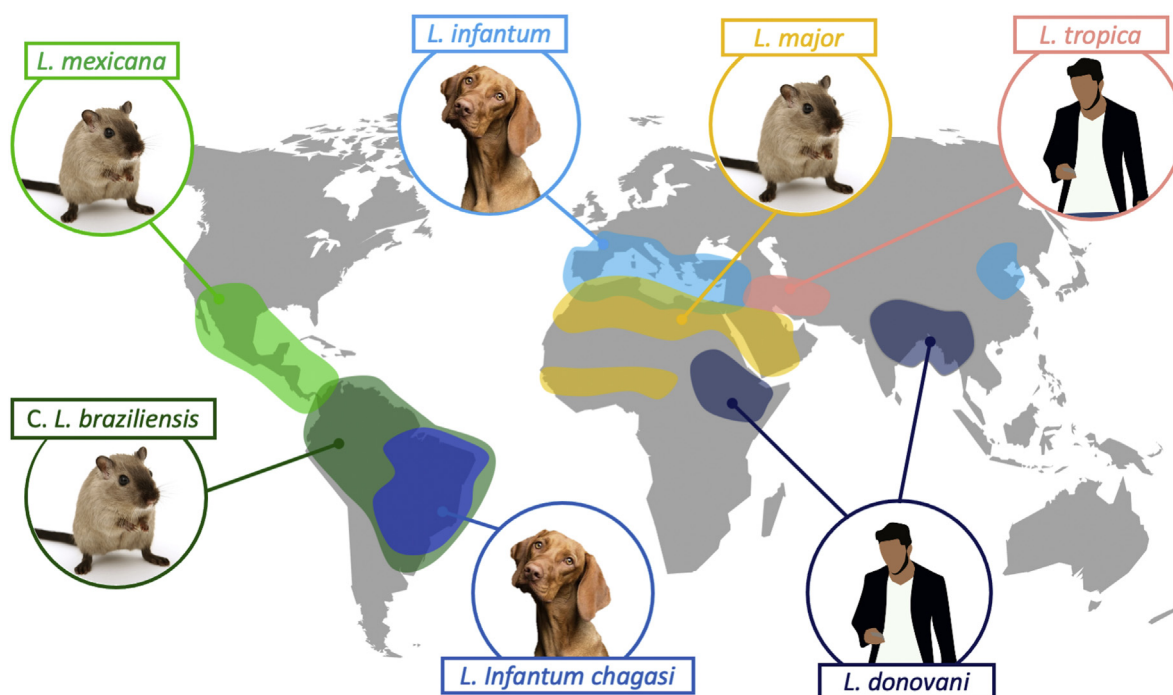


Figura 1 Distribución geográfica de las principales especies de *Leishmania* con su respectivo reservorio fundamental.

múltiples pápulas y/o nódulos, no ulcerados, que afectan a la mayor parte de la piel⁵. Las lesiones contienen numerosos parásitos y pueden afectar intensamente a la cara, confiriéndole un aspecto leonino, de forma análoga a la lepra lepromatosa. La afectación mucosa es frecuente²¹.

Leishmaniasis mucocutánea

La afectación mucosa puede coexistir con la afectación cutánea o aparecer tras la resolución de esta, incluso años después. La vía de diseminación puede ser hemática o linfática. En los países endémicos, la prevalencia de afectación mucosa puede ser de hasta el 20%²². La mayoría de los casos se producen por *L. braziliensis*, aunque también se puede producir por *L. amazonensis*, *L. guyanensis* y *L. pan-amensis*. Las mucosas más frecuentemente afectadas son la nasal (fig. 3a) y la oral, aunque las lesiones pueden extenderse hasta la orofaringe y la laringe, con posible afectación del cartílago y las cuerdas vocales²³. Aparece en forma de lesiones ulceradas, que pueden ser desfigurantes, y es potencialmente mortal, por lo que el tratamiento es fundamental para el control de la infección.

Leishmaniasis visceral

Es el resultado de la diseminación de macrófagos infectados a través del sistema reticuloendotelial, con afectación de la médula ósea, el bazo y el hígado. Se caracteriza por fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia y adenopatías, entre otros. Está causada fundamentalmente por *L. donovani* en adultos y *L. infantum* o *L. chagasi* en niños e inmunodeprimidos. La LV también puede presentarse con manifestaciones cutáneas, que pueden ser específicas,

como pápulas (fig. 3b), nódulos o úlceras; o inespecíficas, como púrpura o hiperpigmentación (fig. 3c), que probablemente sea el origen del término *kala-azar* (fiebre negra en hindi). Se ha descrito este signo en el 9,88% de los pacientes con LV²⁴ y recientemente se ha asociado con una mayor producción de hormona adrenocorticotropa²⁵. No obstante, en la histología de dicha hiperpigmentación puede visualizarse la presencia de amastigotes, por lo que quizás esta manifestación pueda considerarse específica de la leishmaniasis²⁶.

Leishmaniasis cutánea post-kala-azar

Este tipo de afectación cutánea es una secuela de la leishmaniasis visceral por *L. donovani* y ocasionalmente por *L. infantum*, especialmente en inmunodeprimidos²⁷. Puede aparecer hasta 20 años tras el tratamiento²⁸. No obstante, en los pacientes infectados por VIH las lesiones cutáneas pueden coincidir e incluso preceder a la LV²⁹. Se manifiesta como máculas hipopigmentadas (fig. 3d), nódulos color piel y/o pápulas verrucosas, que afectan predominantemente a la cara y pueden extenderse al resto del cuerpo³⁰. Ocurre fundamentalmente en el este de África y en la India, aunque ocasionalmente podemos verla en nuestro medio³¹. Existen diferencias en la forma de presentación en función de la localización geográfica y de la respuesta inmune. En Asia el 90% de los casos tienen una presentación macular, mientras que en África predomina la forma papular³⁰. En los pacientes inmunodeprimidos es más frecuente y más grave, la forma de presentación puede ser atípica, con lesiones nodulares que no siempre afectan a la cara, y mayor abundancia del parásito en las lesiones³². El diagnóstico diferencial ha de realizarse principalmente con la lepra, en la que habría una pérdida de sensibilidad. Requiere tratamiento sistémico



Figura 2 a-c) La presencia de una pápula o nódulo eritematoso de crecimiento progresivo y tendencia a la ulceración en zonas expuestas, como la cara o las extremidades, es la forma de presentación más característica de la leishmaniasis cutánea. d) En ocasiones es posible encontrar varias lesiones en un mismo paciente, así como presentaciones atípicas como la forma verrucosa de la imagen, que se corresponde a una leishmaniasis cutánea del Nuevo Mundo. e) Imagen clínica y f) dermatoscópica de una lesión de leishmaniasis cutánea en el antebrazo que muestra ulceración central rodeada de un área eritematosa con vasos de morfología polimorfa y en horquilla en la periferia (asteriscos), así como estructuras blanco-amarillentas «en lágrima» (flechas) (luz polarizada, $\times 10$).

2c, por cortesía de la Dra. Ana L. Morales Moya; 2d, por cortesía del Dr. Gaston Galimberti; 2e y f, por cortesía de la Dra. Fátima Mayo Martínez.

para su curación, aunque en la forma africana puede llegar a resolverse espontáneamente en el plazo de un año.

Coinfección con el VIH

El VIH aumenta el riesgo de desarrollar LV hasta en 2.000 veces³³. Esto es así porque ambas infecciones comparten un mecanismo inmunopatogénico en relación con los macrófagos y las células dendríticas que resulta en una progresión acelerada de ambas³⁴. De hecho, el VIH fue el responsable del resurgimiento de la LV en Europa en la década de los 90, principalmente en España, Portugal, Italia

y Francia^{33,35}. En concreto, España notificó el 80% de todos los casos de coinfección LV/VIH informados a la OMS³⁶, y en un análisis de los diagnósticos de leishmaniasis en pacientes infectados por VIH hospitalizados en todo el territorio español entre los años 1997-2008 se encontró una prevalencia del 37%³⁷. Clínicamente, la coinfección puede ocasionar que la LV y la LC tengan una presentación atípica^{18,38,39}, menor respuesta terapéutica y mayor mortalidad; así como mayor carga viral y una evolución acelerada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida. La introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad en 1997 redujo la incidencia de nuevos casos, aumentó la tasa de supervivencia y redujo la de recaídas³³. De todo esto se puede concluir que en todo



Figura 3 a) La leishmaniasis mucocutánea se manifiesta en forma de una úlcera crónica que frecuentemente afecta a la mucosa nasal. b) Leishmaniasis visceral en un paciente infectado por VIH con afectación cutánea en forma de pápulas firmes en palmas de las manos, y c) máculas hiperpigmentadas en zona cervical. d) Máculas hipopigmentadas como manifestación de una leishmaniasis cutánea post-kala-azar en un niño de 7 años. El diagnóstico se realizó mediante técnicas moleculares, ya que la biopsia fue negativa.

paciente con LV es necesario descartar el VIH y que incluso sería recomendable descartar LV en los pacientes infectados por VIH que vivan en áreas endémicas³.

Leishmaniasis y anti-TNF

Los fármacos anti-TNF son ampliamente utilizados en enfermedades inflamatorias como la psoriasis o la artritis reumatoide. El TNF- α participa en la respuesta inmune celular mediante la activación de los linfocitos T CD4+ y CD8+, por lo que es una citocina fundamental en el control inicial de la infección junto con otras citocinas como la IL-12 y el interferón- γ . En zonas endémicas, como el área mediterránea, donde hay una alta exposición a *Leishmania*, se ha detectado el ADN del parásito en sangre hasta en el 58% de los sujetos sanos; sin embargo, el número de casos de leishmaniasis es limitado⁴⁰. Es por esto que se cree que la mayoría de los individuos inmunocompetentes son capaces de controlar la infección antes de que se manifieste. Por tanto, se ha planteado que el bloqueo del TNF- α favorecería la reactivación de leishmaniasis latente¹⁰. Así mismo, puede modificar la presentación clínica, el curso natural y la respuesta al tratamiento, por lo que, con base en los casos publicados, la mejor aproximación terapéutica parece la suspensión del anti-TNF y el tratamiento sistémico de la infección¹⁰, pudiendo reintroducirse el fármaco biológico una vez conseguida la curación, con un seguimiento estrecho. Dentro de los anti-TNF, etanercept y certolizumab parecen tener

menor riesgo de reactivación de la leishmaniasis que adalimumab e infliximab⁴¹.

Diagnóstico

El diagnóstico de leishmaniasis se establece con la demostración de los amastigotes en muestras clínicas, mediante visión directa al microscopio o a través de técnicas moleculares basadas en la amplificación del ADN nuclear o del cinetoplasto. Los amastigotes tienen una forma redondeada, de 1-4 μ m de diámetro, con una estructura característica en forma de bastón, llamada cinetoplasto. Los diferentes métodos de toma de muestra y las principales técnicas diagnósticas se recogen en la [tabla 2](#)⁴²⁻⁴⁵. En ocasiones, dada la sensibilidad limitada de algunas de las técnicas, es necesaria la toma de varias muestras y/o la combinación de varias técnicas para llegar al diagnóstico; por ejemplo, de una biopsia se puede utilizar la primera porción para estudio histológico, la segunda porción para la realización de una impronta y la última porción para cultivo. En el caso de la LV, la sensibilidad dependerá del tejido, siendo del 90% en muestras esplénicas (el aspirado de bazo es la prueba de referencia, aunque conlleva un alto riesgo de hemorragia intraabdominal), del 50-85% en muestras de la médula ósea e inferior en muestras ganglionares o en sangre periférica⁴⁶. Y en la LC post-kala-azar, la sensibilidad del frotis o de la biopsia depende fundamentalmente del tipo de lesión, siendo de hasta el 100% en las formas nodulares, pero muy baja en las formas maculares⁴⁷, por lo que se

Tabla 2 Métodos de toma de muestra y técnicas diagnósticas en leishmaniasis cutánea y mucocutánea

Tipo de lesión		Métodos de toma de muestra	Posibles técnicas de diagnóstico	Técnica	Consideraciones
Úlcera	Base	<i>Hisopo</i> : de recolección de ADN. Pasar múltiples veces por la úlcera	PCR	PCR: En tiempo real Se pueden conservar las muestras en etanol a alta concentración o en parafina, aunque con esta última se obtiene menor sensibilidad	<i>Ventajas</i> : es la más sensible y específica, es relativamente rápida y permite identificar la especie <i>Inconvenientes</i> : no siempre está disponible <i>Sensibilidad</i> : 100%
		<i>Impronta</i> : retirar la costra y contactar la base de la úlcera con un portaobjetos	Frotis	Frotis: Tinción con Giemsa y visión directa mediante objetivo $\times 100$ en aceite de inmersión Visualización de amastigotes y su estructura característica, el cinetoplasto	<i>Ventajas</i> : rápida y barata <i>Inconvenientes</i> : no permite identificar la especie <i>Sensibilidad</i> : 85%
	Borde	<i>Aspirado con aguja fina</i> : aspirar utilizando una jeringa de 1 ml con una aguja de 20-25 G y 0,1 ml de solución salina estéril al 0,9%. Si no se obtiene material, inyectar 0,05-0,1 ml de la solución salina y volver a aspirar	Frotis, cultivo, PCR	Cultivo: Toma de muestra de forma estéril Medio: Novy-MacNeal-Nicolle	<i>Ventajas</i> : permite identificar la especie y supone el diagnóstico definitivo <i>Inconvenientes</i> : frecuente contaminación con flora cutánea y baja sensibilidad <i>Sensibilidad</i> : 40% Recientemente se han desarrollado técnicas de microcultivo, con mayor sensibilidad (cercana al 100%), pero no permiten identificar la especie
		<i>Raspado</i> : obtener muestras de tejido de la dermis superior mediante el raspado con una hoja de bisturí, accediendo a través de una incisión o retirando tejido necrótico. Requiere anestesia local y limitar el sangrado para mejores resultados <i>Biopsia</i> : afeitado o punch	Frotis, cultivo, PCR	Histología: Tinción con hematoxilina-eosina	<i>Ventajas</i> : permite descartar otras posibles causas, principalmente malignidad <i>Inconvenientes</i> : técnica invasiva, no permite identificar la especie y tiene baja sensibilidad <i>Sensibilidad</i> : 60%
Nódulo/placa	Aspirado con aguja fina Biopsia		Frotis, cultivo, PCR Frotis, cultivo, PCR, histología		

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

requerirán métodos moleculares de mayor sensibilidad⁴⁸. Para más información acerca de la toma de muestras y las diferentes técnicas de diagnóstico, se pueden consultar las guías de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades⁴⁹ y de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas⁵⁰.

Histológicamente se pueden observar de forma inespecífica ulceración, hiperplasia pseudoepiteliomatosa y un infiltrado inflamatorio mixto, y de forma específica, la presencia de amastigotes en el interior de los macrófagos dérmicos, lo que ocurre en el 50-70% de las biopsias⁴³ (fig. 4). Conforme evoluciona la lesión, aumenta el número de células gigantes y disminuye el de parásitos, observándose granulomas tuberculoideos⁵¹ y, en estadios avanzados, fibrosis dérmica y abundantes células plasmáticas⁵². Se han descrito 4 patrones histológicos indicativos de leishmaniasis: 1) la presencia de abundantes amastigotes (45%); 2) una mezcla de macrófagos, neutrófilos y células plasmáticas acompañada de necrosis (27,5%); 3) granulomas incipientes con células epitelioides, linfocitos y células plasmáticas (15%), y 4) granulomas epitelioides completamente formados con células gigantes tipo Langerhans⁵³. Los hallazgos de las diferentes formas cutáneas y la forma mucocutánea son similares, observándose un infiltrado difuso de macrófagos con un gran número de amastigotes en su interior en el caso de la LC difusa⁵².

Otra técnica que puede ser de ayuda en el diagnóstico de la LC es la dermatoscopia⁵⁴. Las estructuras dermatoscópicas más frecuentemente descritas son: eritema (100%); estructuras vasculares (90,6%), entre las que destacan los vasos polimorfos (40,2%), los vasos en horquilla (39,4%) y los vasos arboriformes (38,6%); costra (70,1%), y erosión/ulceración (44,1%). Menos frecuentes pero más características son las estructuras en lágrima blanco-amarillentas (42,5%) y el patrón en estallido de estrellas blancas (8,6%)⁵⁵ (fig. 2f).

Otras pruebas, de menor utilidad en el diagnóstico de LC, son el test de Montenegro y las pruebas serológicas. El test de Montenegro consiste en la inyección intradérmica del leishmanina y se lee e interpreta de forma similar a la prueba de la tuberculina. Es negativo en la LC difusa, en la LV activa y en la LC post-*kala-azar*⁵⁶. No diferencia entre infección actual y pasada y su principal utilidad es epidemiológica.

Respecto a las pruebas serológicas, existen diversas técnicas: test de aglutinación directa, inmunofluorescencia, ELISA y Western blot. Tienen alta sensibilidad en la LV⁵⁷, no obstante, el título de anticuerpos disminuye muy lentamente tras la curación y no permite diferenciar entre infección actual y pasada. Así mismo, puede presentar reactividad cruzada con otros anticuerpos, como los de la enfermedad de Chagas⁵⁸. Además, en áreas endémicas muchos individuos infectados asintomáticos presentan anticuerpos, por lo que los resultados han de interpretarse cuidadosamente en el contexto clínico. En LC por *L. tropica* y *L. major* se ha descrito la detección de niveles elevados de anticuerpos anti- α -galactosil mediante ELISA⁵⁹. También existen pruebas de diagnóstico rápido, como la rK39, que detectan anticuerpos de forma rápida y con alta sensibilidad en la LV⁶⁰, aunque con las mismas limitaciones que el resto de las pruebas serológicas. Recientemente, se han desarrollado pruebas de detección de antígenos mediante aglutinación en látex⁶¹ y ELISA⁶² en orina en LV, e

inmunocromatografía⁶³ para la detección del antígeno peroxidoxina en LC.

Diagnóstico diferencial

Ha de realizarse fundamentalmente con otras infecciones, como el ectima, la esporotricosis, la tuberculosis cutánea, la miasis foruncular, las micosis subcutáneas, la sífilis terciaria o la lepra lepromatosa; con lesiones malignas, como el carcinoma espinocelular, el carcinoma basocelular o el linfoma; y con otras dermatosis, como la reacción persistente a picaduras de artrópodos, la sarcoidosis, la granulomatosis con poliangeitis o el pioderma gangrenoso⁴³.

Tratamiento

Muchos casos de LC se resuelven de forma espontánea en menos de 2 años, fundamentalmente en función de la especie de *Leishmania* (tabla 1), siendo *L. braziliensis* y *L. panamensis* las de mayor riesgo de persistencia⁶⁴. En función de este y otros factores, como la localización y la gravedad de la infección, así como el estado inmune del huésped, la LC se puede clasificar en simple y compleja, orientando hacia un manejo conservador o mediante tratamiento local en la primera y hacia un tratamiento sistémico en la segunda⁵⁰. Las características de la LC simple y compleja se resumen en la tabla 3. Existen múltiples opciones terapéuticas, aunque la evidencia en la que se basa el tratamiento de la LC es débil⁶⁵. Las principales opciones de tratamiento se recogen en la tabla 4⁶⁶⁻⁹⁷.

En los pacientes que cumplan criterios de LC simple se puede adoptar una conducta expectante, tras valorar los riesgos/beneficios, o un tratamiento local en aquellas lesiones que no se resuelvan espontáneamente o si queremos acelerar la curación y reducir el riesgo de cicatrización. Entre los tratamientos locales más aceptados se encuentra la inyección intralesional de antimoniales pentavalentes⁶⁶⁻⁶⁹, así como el uso de crioterapia⁷⁶. La combinación de ambos tratamientos consigue una mayor eficacia terapéutica^{70,71}. La paromomicina tópica es una alternativa especialmente utilizada en las formas de LC del Nuevo Mundo⁷³⁻⁷⁵.

Se han descrito además casos con buena respuesta a otras terapias locales⁹⁸, como el láser de CO₂⁹⁹, con una eficacia de hasta el 93% y escasos efectos adversos (hiperpigmentación, eritema persistente y cicatrización hipertrófica), la terapia fotodinámica⁸⁰ o el imiquimod¹⁰⁰.

En los pacientes que cumplan algún criterio de LC compleja se recomienda el tratamiento sistémico. Dentro de los tratamientos sistémicos recomendados se encuentra la anfotericina B liposomal, con una elevada eficacia pero con riesgo de nefrotoxicidad⁸⁹⁻⁹³. El uso tradicional de antimoniales pentavalentes sistémicos⁸⁵⁻⁸⁸ en el tratamiento de las LC complejas y LMC ha llevado al desarrollo de resistencias en determinadas zonas endémicas, lo que condiciona su uso⁸⁷. Otras opciones terapéuticas son los azoles⁸¹, la miltefosina⁸²⁻⁸⁴ y la pentamidina⁹⁴⁻⁹⁶.

Así mismo, en un ensayo clínico en 50 pacientes con LC en Pakistán que recibieron cloroquina 250 mg 2 veces al día o doxiciclina 200 mg al día durante 3 meses, vieron una eficacia del 100 y del 92%, respectivamente¹⁰¹.

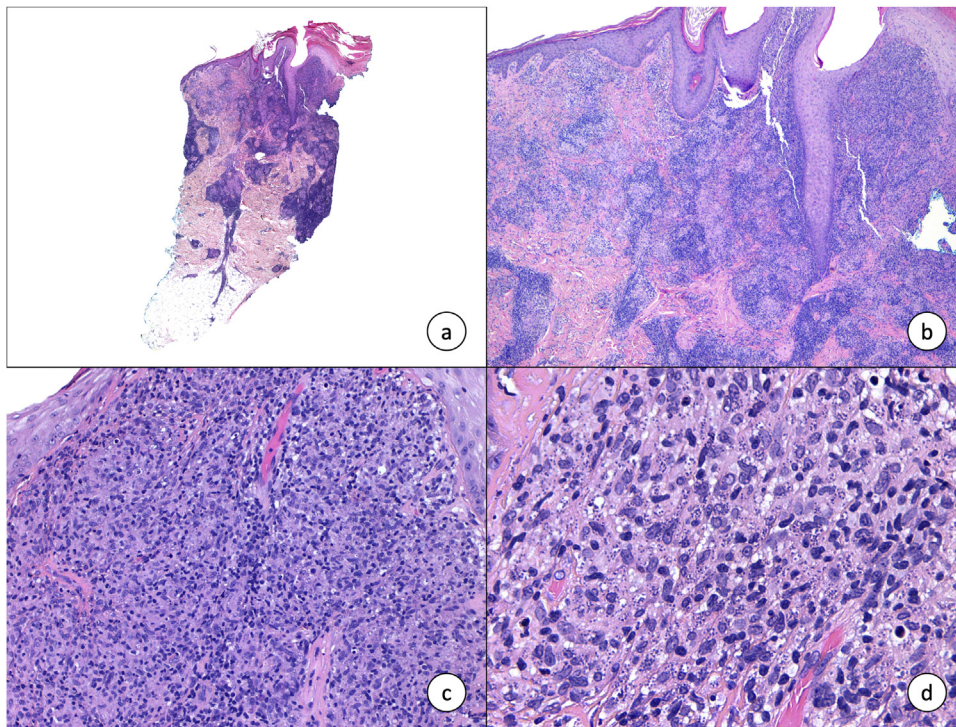


Figura 4 a) Panorámica de biopsia tipo punch de lesión nodular eritematosa localizada en antebrazo (hematoxilina-eosina [H-E], $\times 5$). b) Presencia de un denso infiltrado inflamatorio dérmico superficial, junto con hiperplasia pseudoepiteliomatosa (H-E, $\times 10$). c) Detalle del infiltrado inflamatorio compuesto mayoritariamente por macrófagos, linfocitos y algunas células epitelioides (H-E, $\times 20$). d) Amastigotes característicos de la infección por *Leishmania* infestando el interior de los macrófagos (H-E, $\times 40$). Por cortesía de la Dra. Elisa Rios Viñuela.

Tabla 3 Características de las leishmaniasis cutáneas según su complejidad

Leishmaniasis cutánea simple	Leishmaniasis cutánea compleja
Especies de <i>Leishmania</i> con bajo riesgo de producir afectación mucosa	Especies de <i>Leishmania</i> con alto riesgo de producir afectación mucosa, especialmente del complejo <i>L. braziliensis</i>
Sin afectación mucosa evidente	Presencia de afectación mucosa, nódulos subcutáneos y/o adenopatías regionales de gran tamaño
Lesión única o escaso número de lesiones de < 1 cm	≥ 5 lesiones de > 1 cm o lesión única de > 5 cm
Localización en zonas sin compromiso estético y accesibles al tratamiento local	Localización en cara, orejas, dedos de manos o pies, piel que recubre las articulaciones o genitales
Huésped inmunocompetente	Huésped inmunodeprimido (VIH, anti-TNF, etc.)
Lesiones que ya estén curando espontáneamente en el momento del diagnóstico	Fracaso del tratamiento local previo
Ausencia de criterios de LC compleja	Presentación recidivante o difusa

LC: leishmaniasis cutánea; TNF: factor de necrosis tumoral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

En la LC por *L. braziliensis* es recomendable un seguimiento anual tras el tratamiento para detectar precozmente una progresión hacia LMC, que podría manifestarse como secreción nasal persistente o epistaxis.

Respecto a la LC post-*kala-azar*, los casos procedentes de África no suelen tratarse, ya que la gran mayoría (85%) se resuelve espontáneamente en un año. En cambio, en la India suele requerir tratamiento sistémico con miltefosina o anfotericina B¹.

Finalmente, con base en las guías actuales y en la recomendación de los expertos, proponemos un algoritmo de manejo de la LC y la LMC (fig. 5).

Prevención y control

Hasta la fecha, no existe vacuna para prevenir la leishmaniasis humana. La mayoría de los pacientes que se recuperan de la infección desarrollan inmunidad frente a la reinfección, lo

Tabla 4 Principales opciones terapéuticas para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea y mucocutánea

Tratamiento	Fármaco o dispositivo	Indicación	Dosis, efectos adversos y otras consideraciones	Eficacia ⁹⁷	Nivel de evidencia ^{1, a}
Terapia local					
<i>Intralesional</i>					
Antimoniales pentavalentes	Estibogluconato de sodio ⁶⁶⁻⁶⁸ (Pentostam®)	LCVM	Inyección intradérmica 0,2-0,5 ml (5 sitios/lesión a 0,1 ml/cm ²) cada 3-7 días (hasta 5 sesiones)	41-98% (LCVM) 77-90% (LCNM)	A (en combinación con crioterapia, LCVM) B (LCNM)
	Antimoniato de meglumina ⁶⁹ (Glucantime® 1.500 mg/5 ml)	Considerar en LCNM si no hay riesgo de afectación mucosa	Puede requerir anestesia local Su eficacia mejora cuando se utiliza de forma combinada con la crioterapia ^{70,71} No suele tener efectos adversos en la administración IL salvo reacción local, aunque se ha descrito prolongación del intervalo QT hasta en el 25% de los pacientes ⁷²	89-91% (cuando se combina con crioterapia)	
<i>Tópica</i>	Paromomicina ⁷³ Ungüento de paromomicina ⁷⁴ (Leshcutan®, paromomicina 15% + MBCL 12%, medicamento extranjero) Crema de paromomicina 15% + gentamicina 0,5% ⁷⁵ (no disponible comercialmente)	Lesiones ulceradas por <i>Leishmania</i> spp. en LCVM y LCNM	Aplicar 2 veces al día durante 10-20 días	Similar a APV IL en LCVM, inferior a APV IL en LCNM	A (LCVM)
		Mejores respuestas en <i>L. major</i> y <i>L. panamensis</i>	La eficacia es similar entre las formulaciones con y sin gentamicina Puede causar inflamación intensa		B (LCNM)

Tabla 4 (continuación)

Tratamiento	Fármaco o dispositivo	Indicación	Dosis, efectos adversos y otras consideraciones	Eficacia ⁹⁷	Nivel de evidencia ^{1,a}
Crioterapia ⁷⁶	Nitrógeno líquido	Lesiones de LC de aparición reciente	3 ciclos de congelación durante 15-20 s, con 1-2 mm de halo, y posterior descongelación. Repetir cada 3 semanas hasta la curación	57-75% (eficacia similar a los APV IL)	A (en combinación con APV IL, LCVM)
		Lesiones residuales tras el tratamiento sistémico	Mayor eficacia si combinación con APV IL	89-91% (si combinación con APV IL)	
		Considerar en mujeres embarazadas y lactantes o con contraindicación para el tratamiento sistémico	Puede ocasionar hipopigmentación permanente		
Termoterapia ⁷⁷⁻⁷⁹	Aplicación de calor superficial mediante radiofrecuencia (ThermoMed®)	LCVM y LCNM	Se aplican 50 °C durante 30 s en la lesión y hasta 1-2 mm de piel perilesional, 1-2 sesiones	48-98% (LCVM)	A (LCVM, LCNM)
		Considerar en mujeres embarazadas y lactantes o con contraindicación para el tratamiento sistémico	Se basa en estudios que demuestran que los parásitos de <i>Leishmania</i> no se multiplican a T ^a > 39 °C <i>in vitro</i>	58-90% (LCNM)	
			Requiere anestesia local		
			Produce quemaduras de segundo grado		

Tabla 4 (continuación)

Tratamiento	Fármaco o dispositivo	Indicación	Dosis, efectos adversos y otras consideraciones	Eficacia ⁹⁷	Nivel de evidencia ^{1,a}
Terapia fotodinámica (TFD) ⁸⁰	TFD convencional con ALA o MAL TFD con luz de día TFD intralesional	LCVM, especialmente la causada por <i>L. major</i> y <i>L. tropica</i> Considerar en LC resistente a otros tratamientos y en zonas con compromiso estético No recomendada en LC por complejo <i>L. braziliensis</i> o por complejo <i>L. donovani</i>	Sesiones semanales, 1-7 sesiones, siendo ≥ 3 más efectivas que 2 o menos Se cree que actúa mediante una respuesta del sistema inmune, ya que no mata directamente al parásito La TFD convencional con ALA (6 sesiones) parece ser al menos tan efectiva como la crioterapia (5 sesiones), con mejor resultado estético, aunque peor tolerada	96-100% (TFD convencional) 74-82% (TFD con luz de día)	B (TFD convencional, LCVM)
Terapia sistémica Azoles ⁸¹	Oral Fluconazol	Uso fuera de ficha técnica para LC con afectación linfática y para algunas LC complejas. No usar si <i>L. braziliensis</i>	Efectos adversos locales (ardor, enrojecimiento, edema, dolor) 200-400 mg/día durante 42 días Los efectos secundarios incluyen molestias gastrointestinales y hepatotoxicidad	44-81% (LCVM) 22% (LCNM)	A (LCVM, fluconazol 200 mg/día 42 días, <i>L. major</i>)
Miltefosina ⁸²⁻⁸⁴	Itraconazol Miltefosina (Impavido® 50 mg cápsulas, medicamento extranjero)	LC por complejo <i>L. braziliensis</i> . También puede utilizarse en LC por <i>L. major</i> , <i>L. tropica</i> y <i>L. mexicana</i>	200 mg/día durante 42-56 días 2,5 mg/kg/día (máximo 150 mg) por vía oral dividida en 3 dosis durante 28 días Es cara Es teratogénica, puede producir trastornos gastrointestinales y hepatotoxicidad	81% (LCVM) 53-91% (LCNM)	B (LCNM) C (LCVM)

Tabla 4 (continuación)

Tratamiento	Fármaco o dispositivo	Indicación	Dosis, efectos adversos y otras consideraciones	Eficacia ⁹⁷	Nivel de evidencia ^{1, a}
<i>Parenteral</i> Antimoniales pentavalentes ⁸⁵⁻⁸⁸	Estibogluconato de sodio (Pentostam® 100 mg/ml) Antimoniato de meglumina (Glucantime® 1.500 mg/5 ml)	LCVM y LCNM complejas y LMC	20 mg/kg/día en una dosis única diaria, vía IV (de preferencia) o IM (muy dolorosa), durante 10-30 días Ha aumentado el número de fracasos terapéuticos debido a resistencias ⁸⁷ Suele asociarse a pentoxifilina 400 mg 3 veces al día durante 10-20 días; y a alopurinol 20 mg/kg durante 30 días en la LC recidivante por <i>L. tropica</i> Puede producir cardiotoxicidad (arritmias, prolongación del intervalo QT, etc.), pancreatitis y hepatotoxicidad	41-85% (LCVM) 77-90% (LCNM) 30-90% (LMC)	A (LCVM, LMC) C (LC recidivante)

Tabla 4 (continuación)

Tratamiento	Fármaco o dispositivo	Indicación	Dosis, efectos adversos y otras consideraciones	Eficacia ⁹⁷	Nivel de evidencia ^{1,a}
Anfotericina B ⁸⁹⁻⁹³	Liposomal (Ambisome® 50 mg), de elección por su menor toxicidad frente a la convencional	Uso fuera de ficha técnica para LC compleja y LMC	3 mg/kg/día IV durante 7 días (días 1-5, 14 y 21) hasta una dosis total de 21 mg/kg La dosis óptima para LC no está bien definida y los regímenes de tratamiento se basan en la dosificación de la LV. Suelen requerirse mayores dosis y terapias prolongadas en pacientes inmunodeprimidos Se ha probado una formulación tópica de anfotericina al 3%, con eficacia similar a los APV IL en LC ⁹² Puede producir nefrotoxicidad, lumbalgia, hipopotasemia, escalofríos	84-100% (LCVM, LCNM) 78-100% (LMC)	C (LCNM, LMC)
Pentamidina ⁹⁴⁻⁹⁶	Isetionato de pentamidina 300 mg (Pentacarinat®)	Alternativa en el tratamiento de la LCNM. Buenas respuestas en <i>L. guyanensis</i>	4 mg/kg/día IM días alternos durante una semana También puede administrarse IV, con mayor eficacia Recientemente se ha probado su administración intralesional, con eficacia similar a los APV Puede producir toxicidad grave: pancreatitis, prolongación del QT, hiperpotasemia	58-95% (LCNM) 91% (LMC, pero 25% recurrencia)	C (LCNM, LMC)

ALA: ácido 5-aminolevulínico; APV: antimoniales pentavalentes; IL: intralesional; IM: intramuscular; IV: intravenosa; LCNM: leishmaniasis cutánea del Nuevo Mundo; LCVM: leishmaniasis cutánea del Viejo Mundo; LMC: leishmaniasis mucocutánea; LV: leishmaniasis visceral; MAL: metil aminolevulinato; MBCL: cloruro de metilbencetonio; TFD: terapia fotodinámica.

^a Nivel de evidencia (sistema de la OMS): A) al menos un ensayo clínico aleatorizado bien diseñado; B) ensayos clínicos no aleatorizados bien diseñados; C) estudios descriptivos, comités de expertos; D) opinión de expertos sin estudios concluyentes.

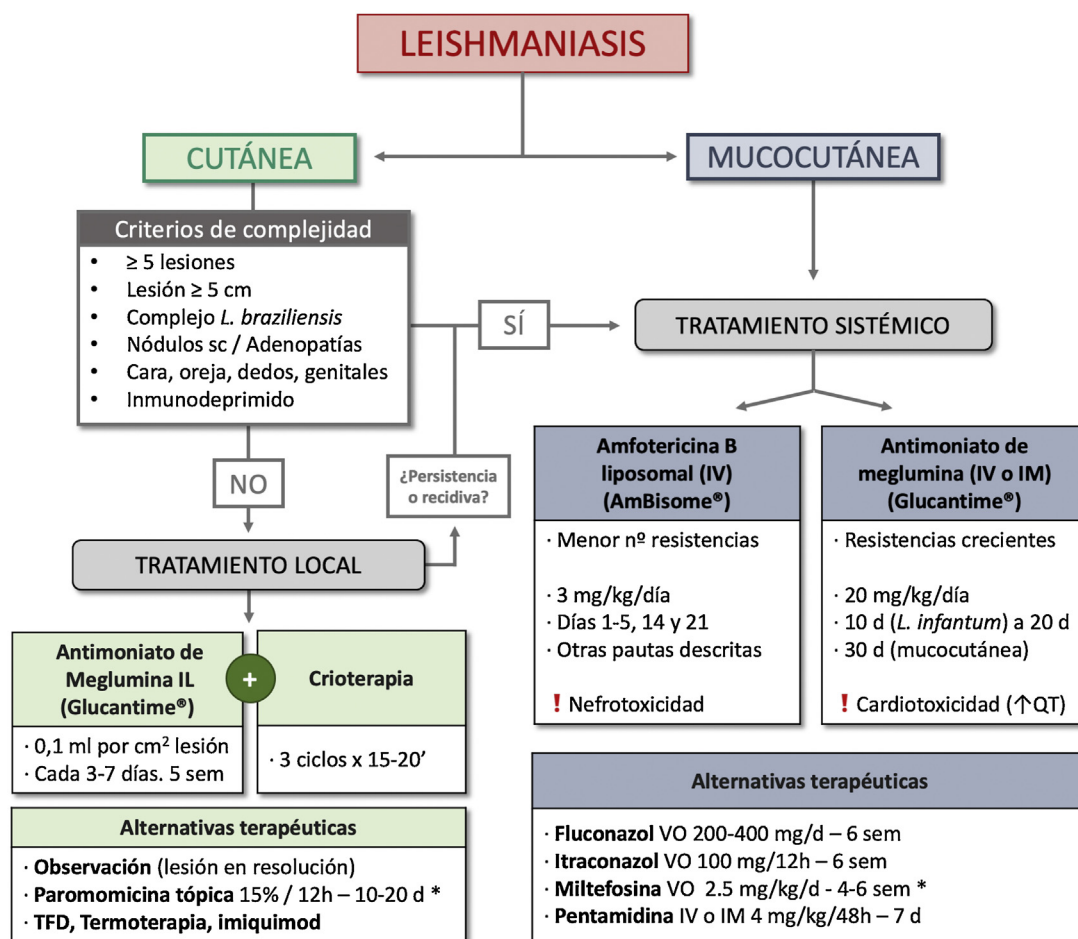


Figura 5 Algoritmo terapéutico de la leishmaniasis cutánea y mucocutánea. d: días; IL: intralesional; IM: intramuscular; IV: intravenoso; sc: subcutáneo; sem: semanas; TFD: terapia fotodinámica; VO: vía oral. *medicación extranjera.

que facilita la investigación en el desarrollo de vacunas¹⁰². Además, una de las principales estrategias de control de la enfermedad, aparte del control de los vectores, se basa en la detección precoz y el tratamiento de los casos de leishmaniasis, tanto visceral como cutánea, ya que suponen un reservorio de los parásitos. En el caso concreto de la LC en la región del Mediterráneo oriental, la OMS marcó como objetivo para 2020 la detección del 70% de los casos y el tratamiento de al menos el 90%, lo que contrasta con las escasas opciones terapéuticas, las técnicas de diagnóstico subóptimas y la poca concienciación de la comunidad científica, especialmente en relación con la LC, que no está incluida entre las prioridades en el control de esta infección.

Conclusión

La migración y los viajes internacionales han hecho que la LC se haya convertido en un diagnóstico relativamente frecuente en nuestro medio. Sin embargo, el manejo puede ser complejo dados el bajo índice de sospecha, la baja sensibilidad de algunas de las técnicas diagnósticas y la escasa disponibilidad de los métodos moleculares, así como las limitadas opciones terapéuticas y su toxicidad. El VIH y el uso de fármacos anti-TNF son en la actualidad los mayores

factores de riesgo para presentaciones atípicas y necesidad de tratamiento sistémico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. World Health Organization. Leishmaniasis. Geneva: WHO; 2020 [consultado 20 Oct 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/es/>.
2. Lupi O, Bartlett BL, Haugen RN, Dy LC, Sethi A, Klaus SN, et al. Tropical dermatology: Tropical diseases caused by protozoa. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:897–928.
3. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *Lancet.* 2018;392:951–70.
4. Kevric I, Cappel MA, Keeling JH. New World and Old World Leishmania infections: A practical review. *Dermatol Clin.* 2015;33:579–93.
5. Handler MZ, Patel PA, Kapila R, Al-Qubati Y, Schwartz RA. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:897–908.
6. Suárez Rodríguez B, Isidoro Fernández B, Santos Sanz S, Sierra Moros MJ, Molina Moreno R, Astray Mochales J, et al.

- Situación epidemiológica y de los factores de riesgo de transmisión de *Leishmania infantum* en España. *Rev Esp Salud Publica*. 2012;86:555–64.
7. Gomez-Barroso D, Herrador Z, San Martin JV, Gherasim A, Aguado M, Romero-Mate A, et al. Spatial distribution and cluster analysis of a leishmaniasis outbreak in the south-western Madrid region, Spain, September 2009 to April 2013. *Euro Surveill*. 2015;20:11–20.
 8. Galán-Puchades MT, Gómez-Samblás M, Suárez-Morán JM, Osuna A, Sanxis-Furió J, Pascual J, et al. Leishmaniasis in Norway rats in sewers, Barcelona, Spain. *Emerg Infect Dis*. 2019;25:1222–4.
 9. Alvar J, Cañavate C, Gutierrez-Solar B, Jiménez M, Laguna F, López-Vélez R, et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: The first 10 years. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10:298–319.
 10. Bosch-Nicolau P, Ubals M, Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Aparicio G, Erra A, et al. Leishmaniasis and tumor necrosis factor alpha antagonists in the Mediterranean basin. A switch in clinical expression. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13, e0007708.
 11. Boggild AK, Caumes E, Grobusch MP, Schwartz E, Hynes NA, Libman M, et al., GeoSentinel Surveillance Network. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in travellers and migrants: A 20-year GeoSentinel Surveillance Network analysis. *J Travel Med*. 2019;26:taz055.
 12. Reithinger R, Dujardin JC, Louzir H, Pirmez C, Alexander B, Brooker S. Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:581–96.
 13. Wirth DF, Rogers WO, Barker R Jr, Dourado H, Suesebang L, Albuquerque B. Leishmaniasis and malaria: New tools for epidemiologic analysis. *Science*. 1986;234:975–9.
 14. Colmenares M, Kar S, Goldsmith-Pestana K, McMahon-Pratt D. Mechanisms of pathogenesis: Differences amongst *Leishmania* species. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002;96 Suppl 1:3–7.
 15. Scott P, Novais FO. Cutaneous leishmaniasis: Immune responses in protection and pathogenesis. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:581–92.
 16. Quijano-Pitman F. Identificación de la *Leishmania* trópica mexicana como agente etiológico de la úlcera de los chicleros. *Gac Med Mex*. 1999;135:331.
 17. Carvalho LMV, Pimentel MIF, Conceição-Silva F, Vasconcelos ÉCFE, Valete-Rosalino CM, Lyra MR, et al. Sporotrichoid leishmaniasis: A cross-sectional clinical, epidemiological and laboratory study in Rio de Janeiro State, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2017;59:e33.
 18. Meireles CB, Maia LC, Soares GC, Teodoro IPP, Gadelha MDSV, da Silva CGL, et al. Atypical presentations of cutaneous leishmaniasis: A systematic review. *Acta Trop*. 2017;172:240–54.
 19. Gitari JW, Nzou SM, Wamunyokoli F, Kinyeru E, Fujii Y, Kaneko S, et al. Leishmaniasis recidivans by *Leishmania tropica* in Central Rift Valley Region in Kenya. *Int J Infect Dis*. 2018;74:109–16.
 20. Mortazavi H, Sadeghipour P, Taslimi Y, Habibzadeh S, Zali F, Zahedifard F, et al. Comparing acute and chronic human cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major* and *Leishmania tropica* focusing on arginase activity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:2118–21.
 21. Mariz BALA, Sánchez-Romero C, Alvarado NAP, Campos EMM, Almeida OP, Martínez-Pedraza R. Diffuse cutaneous leishmaniasis with oral involvement in a patient of Northern Mexico. *Trop Doct*. 2019;49:303–6.
 22. David C, Dimier-David L, Vargas F, Torrez M, Dedet JP. Fifteen years of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Bolivia: A retrospective study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1993;87:7–9.
 23. Marra F, Chiappetta MC, Vincenti V. Ear, nose and throat manifestations of mucocutaneous leishmaniasis: A literature review. *Acta Biomed*. 2014;85:3–7.
 24. Sarker CB, Chowdhury KS, Siddiqui NI, Jamal MF, Rahman S, Momen A, et al. Clinical profile of Kala-azar in adults: As seen in Mymensingh Medical College Hospital, Mymensingh, Bangladesh. *Mymensingh Med J*. 2003;12:41–4.
 25. Elkhair EB. Elevated cortisol level due to visceral leishmaniasis and skin hyper-pigmentation are causally related. *Int J Sci Commer Humanit*. 2014;2:86–92.
 26. Abadías-Granado I, Navarro-Bielsa A, Ferrando-Lamana L, Requena-Calleja MÁ, Gilaberte Y. Hyperpigmentation as a guiding sign for the diagnosis of visceral leishmaniasis in a patient with human immunodeficiency virus (HIV). *Int J Dermatol*. 2021 Feb 1, <https://doi.org/10.1111/ijd.15429>
 27. Stark D, Pett S, Marriott D, Harkness J. Post-kala-azar dermal leishmaniasis due to *Leishmania infantum* in a human immunodeficiency virus type 1-infected patient. *J Clin Microbiol*. 2006;44:1178–80.
 28. Salotra P, Sreenivas G, Beena KR, Mukherjee A, Ramesh V. Parasite detection in patients with post kala-azar dermal leishmaniasis in India: A comparison between molecular and immunological methods. *J Clin Pathol*. 2003;56:840–3.
 29. Zijlstra EE. Biomarkers in post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:228.
 30. Zijlstra EE, Musa AM, Khalil EA, el-Hassan IM, el-Hassan AM. Post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:87–98.
 31. De Juan Martín F, Justa Roldán ML, Sáez de Adana Pérez E, Navarro Serrano E, Bouthelier Moreno M, Gilaberte Calzada Y, et al. Leishmaniasis dérmica postkala-azar. *An Esp Pediatr*. 1997;46:63–4.
 32. Zijlstra EE. PKDL and other dermal lesions in HIV co-infected patients with leishmaniasis: Review of clinical presentation in relation to immune responses. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3258.
 33. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Cañavate C, Dedet JP, et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: The second 10 years. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21:334–59.
 34. Mock DJ, Hollenbaugh JA, Daddacha W, Overstreet MG, Lazarski CA, Fowell DJ, et al. *Leishmania* induces survival, proliferation and elevated cellular dNTP levels in human monocytes promoting acceleration of HIV co-infection. *PLoS Pathog*. 2012;8, e1002635.
 35. Monge-Maillo B, Norman FF, Cruz I, Alvar J, López-Vélez R. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in the Mediterranean region. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3021.
 36. Desjeux P, Alvar J. Leishmania/HIV co-infections: Epidemiology in Europe. *Ann Trop Med Parasitol*. 2003;97 Suppl 1:3–15.
 37. Gil-Prieto R, Walter S, Alvar J, de Miguel AG. Epidemiology of leishmaniasis in Spain based on hospitalization records (1997–2008). *Am J Trop Med Hyg*. 2011;85:820–5.
 38. Ejara ED, Lynen L, Boelaert M, Van Griensven J. Challenges in HIV and visceral leishmania co-infection: Future research directions. *Trop Med Int Health*. 2010;15:1266–7.
 39. Guiguemde RT, Sawadogo OS, Bories C, Traore KL, Nezien D, Nikiema L, et al. *Leishmania major* and HIV co-infection in Burkina Faso. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2003;97:168–9.
 40. Mary C, Faraut F, Drogoul MP, Xeridat B, Schleinitz N, Cuisenier B, et al. Reference values for *Leishmania infantum* parasitemia in different clinical presentations: Quantitative polymerase chain reaction for therapeutic monitoring and patient follow-up. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75:858–63.
 41. Arens K, Filippis C, Kleinfelder H, Goetzee A, Reichmann G, Crauwels P, et al. Anti-tumor necrosis factor α therapeutics

- differentially affect *Leishmania* infection of human macrophages. *Front Immunol.* 2018;9:1772.
42. Aronson NE, Joya CA. Cutaneous leishmaniasis: Updates in diagnosis and management. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33:101–17.
 43. Handler MZ, Patel PA, Kapila R, Al-Qubati Y, Schwartz RA. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:911–28.
 44. Elmahallawy EK, Sampedro Martinez A, Rodriguez-Granger J, Hoyos-Mallecot Y, Agil A, Navarro Mari JM, et al. Diagnosis of leishmaniasis. *J Infect Dev Ctries.* 2014;8:961–72.
 45. Pagheh A, Fakhar M, Mesgarian F, Gholami S, Ahmadvour E. An improved microculture method for diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *J Parasit Dis.* 2014;38:347–51.
 46. Srivastava P, Dayama A, Mehrotra S, Sundar S. Diagnosis of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2011;105:1–6.
 47. Salotra P, Singh R. Challenges in the diagnosis of post kala-azar dermal leishmaniasis. *Indian J Med Res.* 2006;123:295–310.
 48. Adams ER, Versteeg I, Leeflang MM. Systematic review into diagnostics for post-kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL). *J Trop Med.* 2013;2013:150746.
 49. U. S. Centers for Disease Control and Prevention. Practical guide for specimen collection and reference diagnosis of leishmaniasis. Atlanta: CDC; 2016 [consultado 16 Nov 2020]. Disponible en: https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/resources/pdf/cdc_diagnosis_guide_leishmaniasis_2016.pdf
 50. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Am J Trop Med Hyg.* 2017;96:24–45.
 51. Aoun J, Habib R, Charaffeddine K, Taraif S, Loya A, Khalifeh I. Caseating granulomas in cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e3255.
 52. Mehregan DR, Mehregan DA, Mehregan AH. Histopathology of cutaneous leishmaniasis. *Gulf J Dermatol Venereol.* 1997;4:1–9.
 53. Venkataram M, Moosa M, Devi L. Histopathological spectrum in cutaneous leishmaniasis: A study in Oman. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2001;67:294–8.
 54. Llambrich A, Zaballos P, Terrasa F, Torne I, Puig S, Malveyh J. Dermoscopy of cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol.* 2009;160:756–61.
 55. Ayhan E, Ucmak D, Baykara SN, Akkurt ZM, Arica M. Clinical and dermoscopic evaluation of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol.* 2015;54:193–201.
 56. Momeni Boroujeni A, Aminjavaheri M, Moshtaghian B, Momeni A, Momeni AZ. Reevaluating leishmanin skin test as a marker for immunity against cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol.* 2013;52:827–30.
 57. Cota GF, de Sousa MR, Demarqui FN, Rabello A. The diagnostic accuracy of serologic and molecular methods for detecting visceral leishmaniasis in HIV infected patients: Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1665.
 58. Vexenat AC, Santana JM, Teixeira AR. Cross-reactivity of antibodies in human infections by the kinetoplastid protozoa *Trypanosoma cruzi* *Leishmania chagasi* and *Leishmania (vannia) braziliensis*. *Rev Inst Med Sao Paulo.* 1996;38:177–85.
 59. Al-Salem WS, Ferreira DM, Dyer NA, Alyamani EJ, Balghonaim SM, Al-Mehna AY, et al. Detection of high levels of anti-alpha-galactosyl antibodies in sera of patients with Old World cutaneous leishmaniasis: A possible tool for diagnosis and biomarker for cure in an elimination setting. *Parasitology.* 2014;141:1898–903.
 60. Boelaert M, Verdonck K, Menten J, Sunyoto T, van Griensven J, Chappuis F, et al. Rapid tests for the diagnosis of visceral leishmaniasis in patients with suspected disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD009135.
 61. Ghatei MA, Hatam GR, Hossini MH, Sarkari B. Performance of latex agglutination test (KAtex) in diagnosis of visceral leishmaniasis in Iran. *Iran J Immunol.* 2009;6:202–7.
 62. Ghosh P, Bhaskar KR, Hossain F, Khan MA, Vallur AC, Duthie MS, et al. Evaluation of diagnostic performance of rK28 ELISA using urine for diagnosis of visceral leishmaniasis. *Parasit Vectors.* 2016;9:383.
 63. De Silva G, Somaratne V, Senaratne S, Vipuladasa M, Wickremasinghe R, Wickremasinghe R, et al. Efficacy of a new rapid diagnostic test kit to diagnose Sri Lankan cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania donovani*. *PLoS One.* 2017;12:e0187024.
 64. Cota GF, de Sousa MR, Fereguetti TO, Saleme PS, Alvarisa TK, Rabello A. The cure rate after placebo or no therapy in American cutaneous leishmaniasis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11:e0149697.
 65. Gonzalez U, Pinart M, Reveiz L, Alvar J, et al. Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;4:CD005067.
 66. Ranawaka RR, Weerakoon HS, de Silva SHP. Randomized, double-blind, controlled, comparative study on intralesional 10% and 15% hypertonic saline versus intralesional sodium stibogluconate in *Leishmania donovani* cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol.* 2015;54:555–63.
 67. Tallab TM, Bahamdani KA, Mirdad S, Johargi H, Mourad MM, Ibrahim K. Cutaneous leishmaniasis: Schedules for intralesional treatment with sodium stibogluconate. *Int J Dermatol.* 1996;35:594–7.
 68. Bumb RA, Mehta RD, Ghiya BC, Jakhar R, Prasad N, Soni P, et al. Efficacy of short-duration (twice weekly) intralesional sodium stibogluconate in treatment of cutaneous leishmaniasis in India. *Br J Dermatol.* 2010;163:854–8.
 69. Brito NC, Rabello A, Cota GF. Efficacy of pentavalent antimoniate intralesional infiltration therapy for cutaneous leishmaniasis: A systematic review. *PLoS One.* 2017;12:e0184777.
 70. Asilian A, Sadeghinia A, Faghihi G, Momeni A. Comparative study of the efficacy of combined cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) vs. cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucantime) alone for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol.* 2004;43:281–3.
 71. Salmanpour R, Razmavar MR, Abtahi N. Comparison of intralesional meglumine antimoniate, cryotherapy and their combination in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol.* 2006;45:1115–6.
 72. Fernandes HJ, da Silva RE, Ramalho DB, Aguiar MG, Silveira JN, Cota G. Safety profile of meglumine antimoniate intralesional infiltration for cutaneous leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;18:381–7.
 73. Kim DH, Chung HJ, Bleys J, Ghohestani RF. Is paromomycin an effective and safe treatment against cutaneous leishmaniasis? A meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3:e381.
 74. Sosa N, Pascale JM, Jiménez AI, Norwood JA, Kreishman-Detrick M, Weina PJ, et al. Topical paromomycin for New World cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13:e0007253.
 75. Ben Salah A, Ben Messaoud N, Guedri E, Zaatour A, Ben Alaya N, Bettaieb J, et al. Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis. *N Engl J Med.* 2013;368:524–32.
 76. López-Carvajal L, Cardona-Arias JA, Zapata-Cardona MI, Sánchez-Giraldo V, Vélez ID. Efficacy of cryotherapy for the treatment of cutaneous leishmaniasis: Meta-analyses of clinical trials. *BMC Infect Dis.* 2016;16:360.

77. Aronson NE, Wortmann GW, Byrne WR, Howard RS, Bernstein WB, Marovich MA, et al. A randomized controlled trial of local heat therapy versus intravenous sodium stibogluconate for the treatment of cutaneous *Leishmania major* infection. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4:e628.
78. David JR. The successful use of radiofrequency-induced heat therapy for cutaneous leishmaniasis: A review. *Parasitology*. 2018;145:527–36.
79. Cardona-Arias JA, Vélez ID, López-Carvajal L. Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis: A meta-analysis of controlled clinical trials. *PLoS One*. 2015;10:e0122569.
80. Morton CA, Szeimies RM, Basset-Séguin N, Calzavara-Pinton PG, Gilaberte Y, Haedersdal M, et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 2: Emerging indications – Field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:17–29.
81. Galvao EL, Rabello A, Cota GF. Efficacy of azole therapy for tegumentary leishmaniasis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0186117.
82. Mosimann V, Blazek C, Grob H, Chaney M, Neumayr A, Blum J. Miltefosine for mucosal and complicated cutaneous Old World leishmaniasis: A case series and review of the literature. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3:ofw008.
83. Sampaio RNR, Silva JSFE, de Paula CDR, Porto C, Motta JOCD, Pereira LIA, et al. A randomized, open-label clinical trial comparing the long-term effects of miltefosine and meglumine antimoniate for mucosal leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019;52:e20180292.
84. Iranpour S, Hosseinzadeh A, Alipour A. Efficacy of miltefosine compared with glucantime for the treatment of cutaneous leishmaniasis: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health*. 2019;41:e2019011.
85. Firdous R, Yasinzai M, Ranja K. Efficacy of glucantime in the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*. 2009;48:758–62.
86. Monge-Maillo B, López-Vélez R. Therapeutic options for old world cutaneous leishmaniasis and new world cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Drugs*. 2013;73:1889–920.
87. Arevalo J, Ramirez L, Adauí V, Zimic M, Tulliano G, Miranda-Verástegui C, et al. Influence of *Leishmania (Vivax)* species on the response to antimonial treatment in patients with American tegumentary leishmaniasis. *J Infect Dis*. 2007;195:1846–51.
88. Cincurá C, de Lima CMF, Machado PRL, Oliveira-Filho J, Glesby MJ, Lessa MM, et al. Mucosal leishmaniasis: A retrospective study of 327 cases from an endemic area of *Leishmania (Vivax) braziliensis*. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97:761–6.
89. Shirzadi MR. Liposomal amphotericin B: A review of its properties, function, and use for treatment of cutaneous leishmaniasis. *Res Rep Trop Med*. 2019;10:11–8.
90. Guery R, Henry B, Martin-Blondel G, Rouzaud C, Cordoliani F, Harms G, et al. Liposomal amphotericin B in travelers with cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Not a panacea. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11:e0006094.
91. Wortmann G, Zapor M, Ressler R, Fraser S, Hartzell J, Pierson J, et al. Liposomal amphotericin B for treatment of cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;83:1028–33.
92. López L, Vélez I, Asela C, Cruz C, Alves F, Robledo S, et al. A phase II study to evaluate the safety and efficacy of topical 3% amphotericin B cream (Anfoleish) for the treatment of uncomplicated cutaneous leishmaniasis in Colombia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12:e0006653.
93. Solomon M, Baum S, Barzilai A, Scope A, Trau H, Schwartz E. Liposomal amphotericin B in comparison to sodium stibogluconate for cutaneous infection due to *Leishmania braziliensis*. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:612–6.
94. Neves LO, Talhari AC, Gadelha EP, Silva Júnior RM, Guerra JA, Ferreira LC, et al. A randomized clinical trial comparing meglumine antimoniate, pentamidine and amphotericin B for the treatment of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania guyanensis*. *An Bras Dermatol*. 2011;86:1092–101.
95. Christen J-R, Bourreau E, Demar M, Lightburn E, Couppié P, Ginouvès M, et al. Use of the intramuscular route to administer pentamidine isethionate in *Leishmania guyanensis* cutaneous leishmaniasis increases the risk of treatment failure. *Travel Med Infect Dis*. 2018;24:31–6.
96. Soto J, Paz D, Rivero D, Soto P, Quispe J, Toledo J, et al. Intralesional pentamidine: A novel therapy for single lesions of Bolivian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;94:852–6.
97. Chakravarty J, Sundar S. Current and emerging medications for the treatment of leishmaniasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20:1251–65.
98. Wolf Nassif P, de Mello TFP, Navasconi TR, Mota CA, Demarchi IG, Aristides SMA, et al. Safety and efficacy of current alternatives in the topical treatment of cutaneous leishmaniasis: A systematic review. *Parasitology*. 2017;144:995–1004.
99. Shamsi Meymandi S, Zandi S, Aghaie H, Heshmatkhan A. Efficacy of CO(2) laser for treatment of anthroponotic cutaneous leishmaniasis, compared with combination of cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:587–91.
100. Firooz A, Khamesipour A, Ghoorchi MH, Nassiri-Kashani M, Eskandari SE, Khatami A, et al. Imiquimod in combination with meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis: A randomized assessor-blind controlled trial. *Arch Dermatol*. 2006;142:1575–9.
101. Malik F, Hanif MM, Mustafa G. Comparing the efficacy of oral chloroquine versus oral tetracycline in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29:403–5.
102. Alvar J, Croft SL, Kaye P, Khamesipour A, Sundar S, Reed SG, et al. Case study for a vaccine against leishmaniasis. *Vaccine*. 2013;31 Suppl 2:B244–9.