

## Leishmaniasis mexicana. Consideraciones epidemiológicas, clínicas y terapéuticas para el médico general

José Antonio Frías Salcedo\*

**RESUMEN.** La Leishmaniasis (L.) es la enfermedad parasitaria producida por el género *Leishmania mexicana*, transmitida por las hembras de los dípteros conocidos como flebótomos en Europa y *Lutzomyia*. A partir de 1994, la movilización de tropas en la selva de Chiapas, ha incrementado los riesgos de exposición a la picadura de dichos insectos, por lo que al reincorporarse a sus unidades o instalaciones militares de origen, el personal padece úlceras crónicas cutáneas y, si el médico no tiene en mente este diagnóstico, se retrasa el abordaje clínico y el tratamiento. Por tal motivo, considero de interés realizar la revisión de aspectos epidemiológicos, clínicos y de tratamiento para actualizar la información del médico general.

**Palabras clave:** Leishmaniasis cutánea, México, medicina militar.

A partir del 1o. de enero de 1994, los movimientos del personal militar en el Estado de Chiapas, integrando la Fuerza de Tarea Arco Iris han sido frecuentes, con desplazamientos a la selva de individuos provenientes de diferentes regiones del país y, exposición a condiciones climatológicas así como de flora y fauna diversas que predisponen a enfermedades infecciosas prevalentes en esas áreas, como el dengue, paludismo, oncocercosis, salmonelosis, tifoidea, amibiasis, cólera, parasitosis intestinales, tuberculosis, tripanosomiasis y Leishmaniasis (L.) entre otras patologías tropicales.<sup>1-4</sup>

Si el médico de otras zonas y regiones militares no tiene en mente estos padecimientos, en el personal que se reintegra a sus unidades, no hace el diagnóstico correcto y por ende la terapéutica se retrasa. Por tal motivo consideramos de interés hacer la actualización de los aspectos epidemiológicos, parasitológicos, patogénicos, clínicos, de diagnóstico y terapéuticos de la L. mucocutánea, también conocida como L. americana, L. del nuevo mundo, L. mexicana o úlcera de los chicleros, picada de mosca chiclera, uta, yaws

**SUMMARY.** The true incidence and prevalence of Leishmaniasis (L.) in Mexicans troops during Operation Arco Iris, in Chiapas has been a recurrent problems for military personnel. The L. are transmitted by *Phlebotomus* species in Europe and by *Lutzomyia* in the Americas female sandflies. *L. mexicana* tends to produce small chronic ulcers on phase, ears or other exposed areas. I revised epidemiological, clinical and treatment spectrum focus by general physician.

**Key words:** Cutaneous Leishmaniasis, Mexico, military personnel.

de los bosques, espundia, «sarna brava», «charra brava», marca de Santo Domingo y úlcera oriental.<sup>5-7</sup>

Constituye una de las seis enfermedades tropicales de mayor importancia para la Organización Mundial de la Salud y representan un verdadero problema de salud pública. No sólo por su creciente magnitud, sino por su trascendencia socioeconómica y psicológica al ser causa de deformaciones irreparables de la cara de tipo monstruoso o grotesco, y en el caso de L. anérgica o de lesiones ulcerosas que sean rebeldes a la cicatrización y que se encuentran en zonas corporales descubiertas, órganos genitales, región anal o pies, situaciones que se encuentran comprendidas entre las causales de inutilidad para el servicio activo de las armas en las tablas anexas a la Ley del Instituto de Seguridad Social para las Fuerzas Armadas Mexicanas.<sup>8</sup>

Las enfermedades tropicales son características de países en desarrollo, de sociedades marginadas y pobres y de importante desequilibrio social. En los últimos treinta años, se ha modificado el abordaje de la investigación epidemiológica y de aplicar la tecnología médica para la comprensión y al control de endemias que acusan estrés, desnutrición y muerte. Muchas culturas cuentan con un intenso inventario de medicamentos populares, por lo general a base de plantas para tratar infecciones parasitarias.<sup>9</sup> Es indispensable disponer de información para poder planificar y llevar a la práctica programas eficaces para el control de L. cutánea, se sabe poco de las creencias y conocimientos del personal militar, y se han señalado factores como la edad, el sexo y las condiciones socioeconómicas que influyen en el riesgo de contraer L., en consecuencia, también es importante considerar dichos aspectos.

\* Jefe de Infectología de Adultos y del Comité de Infecciones Hospitalarias. Miembro de los Comités de Morbilidad, Bioseguridad, SIDA, Medicamentos (antibióticos). Profesor Titular de las Escuelas de Graduados de Sanidad y Médico Militar. Universidad del Ejército y Fuerza Aérea. Hospital Central Militar. México, D.F.

## Epidemiología

La *L. mexicana* se distribuye en todo el mundo. En figuras grabadas en cerámica de los incas en Sudamérica se han encontrado mutilaciones faciales que recuerdan esta enfermedad. La altitud es un factor limitante, la mayoría de las zonas afectadas no llega a 700 metros. Para su existencia son necesarios el calor y la humedad. En bosques de chicozapote y áreas selváticas la infección se contrae durante la estación de lluvias. En zonas endémicas la mayoría de los casos se observan después de una residencia de seis meses, en especial en el otoño. Este predominio se debe al aumento de la densidad de los vectores transmisores. La distribución es de ordinario rural, pero se ha visto en algunas ciudades aledañas a los bosques tropicales. Se cree que el perro, zarigüeyas y roedores pudieran ser reservorios.<sup>10-12</sup> En México se ha reportado al menos en 18 de las 32 entidades federativas: Coahuila, Nuevo León, Tamaulipas, Veracruz, Tabasco, Campeche, Yucatán, Quintana Roo, Chiapas, Oaxaca, Guerrero, Michoacán, Jalisco, Nayarit, San Luis Potosí, Morelos, Puebla e Hidalgo.<sup>9</sup> Afecta a ambos sexos, y a cualquier edad, tanto a indígenas residentes o a visitantes. En estudios epidemiológicos es nueve veces más frecuente en el hombre, a causa del tiempo de exposición prolongado debido a sus actividades laborales a la intemperie o rurales como es el caso de los campesinos, personal militar, ganaderos, chicleiros, madereros, exploradores, antropólogos, constructores de carreteras o vías férreas.<sup>10</sup>

## Parasitología

La *L.* es causada por diversas especies de protozoarios del género *Leishmania*. Son formas pequeñas redondeadas u ovals en forma de cigarro, de 1 a 3 micras de diámetro, consiste en protoplasma, con un núcleo central y un cinetoplasto, a veces se detecta un rizoblasto, cuerpo en forma de bastoncillo que será un flagelo, vive en forma extracelular; crece en el intestino de las moscas de arena o flebótomos. Se reproduce por fisión binaria. Las leptomonas que son los precursores de la *L.*, miden de 14 a 20 micras, al desarrollarse se transforman en promastigotes y amastigotes. Las *L.* se clasifican en base a sus características extrínsecas, desarrollo en flebótomos, virulencia en roedores, crecimiento en cultivos, determinación de zimodemos, hibridación del DNA, anticuerpos monoclonales y crecimiento en medios de cultivo.<sup>8-12</sup> En 1990 la Organización Mundial de la Salud modificó la clasificación taxonómica de acuerdo al desarrollo del parásito en el tubo digestivo del vector, dividiendo a este género en dos subgéneros: *Leishmania* y *Viannia*. El primero incluye a los parásitos que crecen en la porción anterior al píloro, punto de unión del intestino medio y el posterior y comprenden a *L. donovani*, *L. tropica*, *L. mayor*, *L. aethiopia* y *L. mexicana*; y en el *Viannia* a *L. braziliensis* y *L. guayanensis*, que se desarrollan en el intestino posterior.<sup>11</sup> En México se encuentran las *L. mexicana* y *L. braziliensis*.<sup>12</sup> Crece en me-

dio de cultivos específicos (NNN Novy, MacNeal y Nicolle) la forma flagelada es la leptomonas, es inoculable en hámster, y los asnos, cabras y ovejas son resistentes.

La transmisión de *L. mexicana* es realizada por las hembras hematófagas de dípteros peludos, que miden de 3-5 mm de longitud llamados en el viejo mundo flebótomos y en América *Lutzomyia*. En México el nombre común es papalotilla, manta blanca, jején o flebótomos. Existen en nuestro país 38 especies distribuidas en casi todo el territorio, pero el único transmisor comprobado es *L. olmeca*,<sup>13</sup> se encuentra en selvas tropicales perennes y caducifolias, con algunos representantes en zonas desérticas y en bosques mixtos, algunas especies se han encontrado hasta 2,800 metros sobre el nivel del mar.<sup>14</sup> Vuelan por la noche y se cobijan en rincones oscuros durante el día, el vuelo es débil, su radio de acción no supera los cincuenta metros desde el punto de cría y no se levantan mucho del nivel del suelo, la distancia vertical máxima son 23 metros. Se alimentan de sangre animal y es raro que ataquen al hombre. Son abundantes en abril y mayo. Para la oviposición requieren abundante humedad, los huevos miden 0.3 mm, son negros, se depositan en cuevas o grietas de construcciones, áreas contaminadas con heces de aves de corral, se abren de 6 a 9 días y salen larvas que duran hasta 4 semanas en su metamorfosis para convertirse en imagos. Algunas larvas invernán durante meses, hasta encontrar humedad aceptable. La vida media de estos insectos es de dos semanas. Ingiere la *L.* durante las picaduras a animales u hombres infectados, los parásitos se transforman en leptomonas, promastigotes y amastigotes, se multiplican y emigran a la faringe, la cual se obstruye al quinto día; hacia el séptimo día el promastigotes metacíclico alcanza el hipostoma y la probóscide, fase en que completa el ciclo biológico; y al flebótomos le resulta difícil chupar sangre, sin embargo perfora la piel de la víctima y suelta el tapón de parásitos.<sup>9-13</sup> En el humano el promastigotes ataca a los macrófagos y pierde su flagelo y es capaz después de infectar a otras células.

Los brotes epidémicos se deben a:

- Incremento en el número de personas predispuestas, en especial individuos menores de quince años o provenientes de zonas no endémicas.
- Exposición a picaduras de insectos en áreas de flebótomos infectados en épocas de abril-mayo durante las tardes y noches.
- Hacinamiento, falta de higiene, condiciones atmosféricas, humedad, dormir a la intemperie sin cubrirse o en casas agrietadas o en construcción.
- Convivencia estrecha con animales domésticos o salvajes infectados.<sup>13-15</sup>

Estos aspectos son importantes para comprender la dinámica de transmisión, los factores que en ella influyen, las áreas de riesgo y el diseño de programas de control.

La Organización Mundial de la Salud en 1993, estimó en 350 millones de personas en riesgo de infección por *L.* en el mundo; la incidencia de *L.* cutánea fue estimada en 1.5 millones de casos por año. Una especie de *L.* es capaz de producir más de un síndrome clínico, y cada síndrome es causado por múltiples especies.<sup>13</sup>

### Patogenia y patología

Cuando la fase de leptomonas del parásito es inoculada por un flebótomos infectado por debajo de la piel de la víctima, aparece una pequeña pápula, la cual se transforma en vesícula rojiza pruriginosa.<sup>16</sup> Entre una y cuatro semanas los macrófagos cercanos fagocitan al parásito, el cual se transforma a la fase de *L.* dentro del citoplasma de las células del huésped. Se multiplican en forma lenta y la lesión primaria se ulcera con contornos ovales o redondeados o en ocasiones ovales, indurados y levantados, así pueden permanecer en fase latente semanas o meses. Los leucocitos pasan a los ganglios regionales con marcado aumento de macrófagos.<sup>17-20</sup> En biopsias se observa hiperplasia epitelial, dermatitis y edema. Leishmanias vivas en las papilas necróticas, y a veces costras de tejido muerto. La lesión inicial tiende a la curación espontánea entre 6 y 15 meses, aunque las *L.* permanecen intactas y con recurrencias frecuentes e invasión locorregional con gran cantidad de células plasmáticas, células endoteliales y macrófagos llenos de parásitos en ganglios regionales. En los capilares origina necrosis y destrucción tisular. Es común la infección bacteriana secundaria.<sup>19-22</sup>

La lesión típica inicial es papular eritematosa, de crecimiento lento a nódulo y úlcera. El diagnóstico diferencial es con esporotricosis, cáncer de piel, infecciones micobacterianas, cromomycosis, lepra, sífilis, sarcoidosis, lupus eritematoso, blastomycosis, úlceras secundarias a trauma o estasis venosa. La evolución es impredecible, pues persiste por meses o años, o sana espontáneamente dejando manchas hipocrómicas.

### Formas clínicas

El periodo de incubación es de semanas o meses; la lesión fundamental es la úlcera de inicio pruriginosa que tiende a ser crónica e infiltrante, después de algunos días se cubre de escamas apergaminadas, secas y blandas, más tarde se humedecen y engruesan tornándose pardas, de 2 cm en promedio y con el tiempo se hacen deformantes. En ocasiones hay ganglios crecidos o infecciones agregadas,<sup>18-19</sup> fiebre de bajo grado. La granulación es lenta, dura de 6 a 12 meses del centro a la periferia, pero los bordes se mantienen activos, las cicatrices son impredecibles de formarse o de recidivar.

*L.* cutánea o mexicana se divide en localizada, mucocutánea y difusa anérgica.

La *L.* cutánea localizada se caracteriza por ulceraciones pequeñas, en únicas o múltiples, de fondo indurado, limpio

e indoloro, a menudo crónicas, y que han recibido tratamientos previos a base de antimicrobianos tópicos y sistémicos; el antecedente epidemiológico de exposición o de estancia en zonas endémicas es importante.

Presentamos los resultados del análisis retrospectivo de 135 militares, entre 15 y 35 años de edad, estudiados en el periodo comprendido del 1o. de enero de 1994 al 31 de enero de 1996, encontramos 99% de la forma cutánea y el 1% mucocutánea al afectarse mucosa nasal y labios. En el 75% de los casos la lesión era única y en el 25% múltiples, variando de dos a ocho úlceras.

La distribución anatómica por áreas afectadas es la siguiente:

Extremidades superiores	61	(45.2%)
Cabeza y cuello	33	(24.4%)
No especificada	17	(12.6%)
Tronco	8	(5.9%)
Extremidades inferiores	8	(5.9%)
Difusa	8	(5.9%)

En cuello 7 (5.1%), pabellón auricular 7 (5.1%), pirámide nasal 2 (1.5%), labios 1 (0.7%), mejillas 4 (2.9%), mentón 5 (3.7%), frente 5 (3.7%), mucosa nasal 2 (1.5%) (*Figuras 1 y 2*).

Si consideramos los 33 casos que se observaron en cabeza y cuello, la proporción queda de la siguiente manera:

Cuello	7	(21.2%)	Pabellón auricular	7	(21.2%)
Mentón	5	(15.1%)	Frente	5	(15.1%)
Mejilla	4	(12.0%)	Pirámide nasal		(6.0%)
Mucosa nasal	2	(6.0%)	Labio	1	(3.0%)

Es de llamar la atención que se afectan no sólo las zonas expuestas a picaduras, y que la forma clásica de daño al pabellón auricular no es tan común como se describe en los libros.

La forma mucocutánea, en nuestra casuística fue del 1% del total de úlceras, pero en el 9% de los de cabeza y cue-

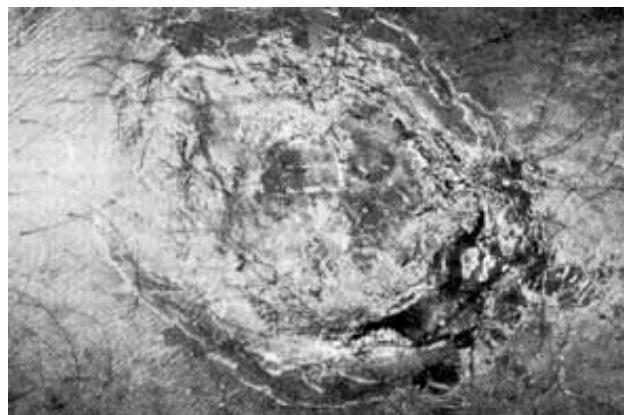


Figura 1. Úlcera en miembro superior.



Figura 2. Lesión localizada a miembros inferiores.

llo, es con frecuencia confundida con herpes simple, impétigo o infecciones bacterianas.

La forma cutánea difusa, se caracteriza por placas y lesiones nodulares, que se extienden por la piel de todo el cuerpo, con excepción del cuero cabelludo y plantas de los pies; en las etapas de más actividad se afectan las mucosas orofaríngeas. Su principal característica es la anergia específica a la intradermorreacción con *Leishmania*, y a veces responde a varidasa, tuberculina y candidina. En la biopsia de la lesión, se identifican macrófagos vacuolados con *Leishmania*. Es difícil la terapia de estos casos.<sup>16-18</sup> Lo típico es que las lesiones iniciales no se ulceren y que existan lesiones satélites diseminadas a cara y extremidades, su progresión es lenta y persiste por décadas. Los factores que determinan la duración de los episodios de *L.* son desconocidos pero se han sugerido: respuesta de las citoquinas inicial, el tamaño del inóculo infectante, la manera de presentación de los antígenos por las células presentadoras y macrófagos,<sup>19-21</sup> la virulencia de *L.* especies y la respuesta inmune del hospedero. Del resultado de esta interacción parásito-hospedero dependen las manifestaciones clínicas.

El diagnóstico se realiza con los siguientes datos:

1. Antecedentes epidemiológicos.
2. Cuadro clínico y evolución.
3. Inpronta para la observación de la *L. mexicana*, con tinción de Geimsa o Wright si ésta es negativa.
4. La biopsia está indicada, así como,
5. La inoculación en animales, y
6. Los cultivos específicos en medios NNN durante 8 a 12 días; en caso de positividad, el diagnóstico está establecido;<sup>19-23</sup> la *L.* crece como promastigotes en Novy, MacNeal and Nicole, que es un medio bifásico; otro medio de cultivo es el de Scheinder y se incuban a 24-26 °C y tardan de pocos días a algunas semanas. Análisis subsecuente de isoenzimas con anticuerpos monoclonales específicos o con sondas de DNA ayudan a la identificación de especie. En el futuro se usará la reacción de polimerasa en cadena.<sup>24</sup>

7. La intradermorreacción con leishmanina que se inyecta una décima de mililitro por vía intradérmica con lectura a las 48 horas, que en los casos positivos se produce

una roncha eritematosa, en el centro una pápula, que evoluciona a vesícula y pústula, reacción conocida como de Montenegro, es de ayuda para el diagnóstico de exposición o hipersensibilidad, pero en caso de *L. cutánea difusa anérgica* es de poco valor.<sup>24</sup>

8. Se han empleado técnicas de investigación con anticuerpos marcados, pruebas de inmunofluorescencia y ensayos inmunoenzimáticos o técnicas de biología molecular, en pacientes con infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana o en inmunocomprometidos, asimismo se aplican diferentes técnicas disponibles en algunas países en donde representa problema de salud pública su diagnóstico y epidemiología.<sup>28-34</sup>

### Tratamiento

En zonas afectadas por *L.* los tratamientos tradicionales incluyen: hierbas, árboles o plantas autóctonas; sustancias químicas y ácidos, antibióticos, azufre, cenizas, fósforos encendidos, derivados del petróleo, etc.<sup>7,35</sup>

Los antimoniales han constituido los medicamentos de elección en el manejo de *L. mexicana*;<sup>36,37</sup> glucaminantimoniato (Glucantime) es el más usado, se administra por vía intramuscular 20 mg/kg/día dividido en dos dosis, en ocasiones se aplica intralesional y disminuye los efectos tóxicos. No se sabe su mecanismo de acción. En algunas zonas estas drogas han sido ineficaces pese a terapias prolongadas.<sup>3,5-7,39-42</sup> Los efectos secundarios más comunes son: pancreatitis, artralgias, náusea, vómito, elevación de enzimas hepáticas, dolor en el sitio de aplicación, alteraciones electrocardiográficas y rara vez muerte súbita.<sup>38</sup>

Otros medicamentos se han usado como alternativas: Pentamidina, anfotericina B, pentostam, interferón gamma recombinante, ketoconazol, itraconazol, alopurinol, paromomicina, nifurtimox, rifampicina entre otros se han usado con resultados variables y no concluyentes.<sup>43-47</sup>

Los agentes físicos, como el calor aplicado localmente<sup>48-53</sup> en las lesiones, ha sido una buena alternativa de manejo para los casos recurrentes, la terapia con calor controlado con temperaturas cercanas a los 50° C por 30 a 60 segundos por medio de aparatos de radiofrecuencia han dado buenos resultados en algunos estudios<sup>4</sup> y se llevan a cabo protocolos de investigación en el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica de la Secretaría de Salud de México en coordinación con el Hospital Central Militar para el manejo integral del personal militar afectado. El rayo láser de CO<sub>2</sub>, ha demostrado que reduce la necrosis de los tejidos circundantes y permite el control de la hemorragia y la cicatrización es más rápida y estética.<sup>54</sup>

La protección personal con repelentes que contengan permetrín aplicados a la piel y a las ropas ha reducido la frecuencia de picaduras de visitantes en áreas endémicas, debe ser usado durante el sueño, y en caso de que se combine con humedad y sudor, la aplicación periódica es necesaria.<sup>55</sup> El spray con DDT usado para control de paludismo en la India, redujo la Leishmaniasis, pero el impacto am-

biental y las repercusiones ecológicas, así como la resistencia de los insectos a estas medidas, lo hacen eficaz en forma transitoria,<sup>56</sup> el control de los reservorios animales salvajes o domésticos hacen imposible dichas medidas. Se han realizado estudios para evaluar la eficacia de distintos compuestos diseñados para repeler a flebotomos, nopikex es un producto creado en Australia y fabricado en Colombia en forma de jabón barato y fácil de aplicar que contiene 20% de dietil-m-toluamida y 0.5% de permetrín, no reaccione con sustancias plásticas y produce poca irritación, sin embargo su uso al contacto con el sudor y el agua lo disuelven y pierde su actividad repelente, a las 8 horas baja al 67% y a las 24 horas no queda ninguna actividad.<sup>57</sup>

Se hacen esfuerzos para encontrar otras medidas preventivas como vacunas o uso de biológicos que protejan a las personas expuestas.<sup>58-60</sup> En tanto la protección con mosquiteros y el cubrirse con ropa adecuada todo el cuerpo es la única forma eficaz de disminuir el riesgo de picaduras.

#### Referencias

- Pinto-Días JC. Las enfermedades tropicales y el enfoque de género. *Bol Of Sanit Panam* 1996; 121(3): 260-81.
- Chance ML. The six disease of WHO. *BMJ* 1981; 283: 1245-7.
- Cordova UC, Albertos ANE, Andrade NFJ, Canto SV. Leishmaniasis: Estudio epidemiológico preliminar en una localidad de la zona endémica del estado de Tabasco. *Salud Pub Méx* 1993; 35: 12-8.
- Velasco CO. Leishmaniasis en México. *Rev Latinoamer Microbiol* 1987; 29: 119-26.
- Carrada-Bravo T. La Leishmaniasis en México. *Bol Med Hosp Infant Méx* 1988; 45: 191-5.
- Viniestra L. Hacia un concepto de salud colectiva. *Salud Pub Méx* 1985; 27: 410-8.
- Carroll-Faust E, Russell PF, Clifton JR. Flagelados de la sangre y los tejidos. En: *Parasitología clínica de Craig y Faust*. Ed Salvat. México, DF 1a Edición, 1974 pp. 69-118.
- Weigel MM, Armijos RX, Racines RJ y col. La Leishmaniasis cutánea en la región subtropical del Ecuador: percepciones conocimientos y tratamientos populares. *Bol Of Sanit Panam* 1994; 117(5): 400-12.
- Beltrán E, Bustamante ME. Datos epidemiológicos de la úlcera de los chicleros (Leishmania americana) en México. *Rev Inst Sal Enferm Trop* 1942; 3: 1-28.
- Travi BL. *Didelphis marsupialis*, an important reservoir of *Trypanozoma cruzi* and *Leishmania chagasi* in Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50: 557-65.
- Adler S, Foner A, Montiglio B. The relationship between human and animal strains of *Leishmania* from the Sudan. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1966; 60: 380-6.
- Biagi F, Velasco O. Identidad de *Leishmania mexicana* y su comportamiento en animales de laboratorio. *Gacet Méd Méx* 1967; 97: 1412-7.
- Pearson RD, Queiroz SA. Clinical spectrum of Leishmaniasis. *CID* 1996; 22: 1-13.
- Theodos CM, Ribeiro JM, Titus RG. Analysis of enhancing effect of sandfly saliva on *Leishmania* infection in mice. *Infect Immun* 1991; 59: 1592-8.
- Grimaldi G, Tesh RB, McMahon-Pratt DM. A review of the geographic distribution and epidemiology of *Leishmania* in the new world. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 41: 687-725.
- Velasco CO, Savarino S, Neva F, Guzmán BC. Los agentes etiológicos de las Leishmaniasis cutáneas en México. Presencia de *L. braziliensis* en México. *Rev Latinoam Microbiol* 1989; 31: 231-4.
- Velasco CO, Savarino S, Walton BC. Diffuse cutaneous Leishmaniasis in Mexico. *Am J Trop Hyg* 1989; 41: 280-8.
- Carrada BT. La Leishmaniasis en los niños. *Bol Med Hosp Infant Méx* 1984; 41: 356-62.
- Andrade NR, García MR, Cruz RAL, Canto LSB. Estudio preliminar de correlación clínica histopatológica e inmunológica de la Leishmaniasis mexicana cutánea en el hombre. *Arch Invest Med Méx* 1984; 15: 267-79.
- Locksley RM, Louis JA. Immunology of Leishmaniasis. *Curr Opin Immunol* 1992; 4: 413-8.
- Green SJ, Meltzer MS, Hibbs JB y col. Activated macrophages destroy intracellular *Leishmania* major amastigotes by an L-arginine dependent killing mechanisms. *J Immunol* 1990; 144: 1278-85.
- Barral NM, Barral A, Brownell CE y col. Transforming growth factor beta in Leishmanial infection: a parasite escape mechanism. *Science* 1992; 247: 545-8.
- Badaro R, Jones TC, Carvalho EM y col. New perspectives on a subclinical form visceral Leishmaniasis. *J Infect Dis* 1986; 154: 1003-11.
- Nuzum E, White FIII, Thakur C y col. Diagnosis of symptomatic visceral Leishmaniasis by use of the polymerase chain reaction on patient blood. *J Infect Dis* 1995; 171: 751-4.
- Navin TR, Arana FE, Mérida AM de, y col. Cutaneous Leishmaniasis in Guatemala: comparison of diagnostic methods. *Am J Trop Med Hyg* 1990; 42: 36-42.
- Hendricks L, Wright N. Diagnosis of cutaneous Leishmaniasis by in vitro cultivation of saline aspirates in Schneider dryophila medium. *Am J Trop Med Hyg* 1979; 20: 962-4.
- Barker DC. Molecular approaches to DNA diagnosis. *Parasitol* 1989; 99: S125-S46.
- Weigle KA, Dávalos M, Heredia P y col. Diagnosis of cutaneous and mucocutaneous Leishmaniasis in Colombia: a comparison of seven methods. *Am J Trop Hyg* 1987; 36: 489-96.
- Perelló RA, López AJ, García GP, Blanes M. Polyarthritits caused by *Leishmania* in patient with AIDS. *CID* 1996; 22: 1113-4.
- Quiñonez A, Galindo PL, Halabe JCh, Butron PL, Velasco CO. Leishmaniasis visceral. Informe de un adulto mexicano. *Rev Med IMSS (Méx)* 1989; 27: 49-51.
- Roig P, Cuadrado JM, Benítez C y col. Leishmaniasis visceral de localización intestinal en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: Presentación de dos casos. *Rev Clin Esp* 1993; 192: 271-3.
- Guimaraes MCS, Celeste BJ, Franco EL. Rendimiento diagnóstico de la inmunofluorescencia y el ensayo inmunoenzimático en sueros de pacientes con Leishmaniasis del Norte y el Nordeste de Brasil. *Bol Of Sanit Panam* 1992; 113: 290-6.
- Rodríguez N, Guzmán B, Rodas A y col. Diagnosis of cutaneous Leishmaniasis and species discrimination of parasites by PCR and hybridization. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 2246-52.
- Vásquez ML, Kroeger A, Lipowsky R y col. Conceptos populares sobre la Leishmaniasis cutánea en Colombia y su aplicabilidad en programas de control. *Bol Of Sanit Panam* 1991; 110: 402-15.
- Navin TR, Arana FE, Mérida AM y col. Placebo-controlled clinical trial of meglumine antimoniate (Glucantime) vs localized controlled heat in the treatment cutaneous Leishmaniasis in Guatemala. *Am J Trop Hyg* 1990; 42: 43-50.
- Herwaldt BL, Berman JD. Recommendations for treating Leishmaniasis with sodium stibogluconate (pentostam) and review of pertinent clinical studies. *Am J Trop Am Hyg* 1992; 47: 117-26.
- Gasser RA, Magill AJ, Oster CN y col. Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of Leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 83-90.
- Badaro R, Johnson WD. The role of interferon gamma in the treatment visceral-diffuse cutaneous Leishmaniasis. *J Infect Dis* 1993; 167(Suppl 1): S13-S7.
- El-On J, Halevy S, Grunwald MH y col. Topical treatment of Old World cutaneous Leishmaniasis caused by *L. major*. A double-blind control study. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 227-31.
- Navin TR, Arana BA, Arana FE y col. Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous Leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis* 1992; 165: 528-34.
- Martínez S, Marr JJ. Allopurinol in the treatment of American cutaneous Leishmaniasis. *N Eng J Med* 1992; 326: 741-4.

### Leishmaniasis mexicana

42. Herwaldt BL, Neva FA, Berman JD. Allopurinol in the treatment of American cutaneous Leishmaniasis. *N Engl J Med* 1992; 327: 498-9.
43. Byron AA, Navin TR, Arana FE y col. Efficacy of a short course 10 days of high dose meglumine antimoniate with or without interferon gamma in treating cutaneous Leishmaniasis in Guatemala. *CID* 1994; 18: 381-4.
44. Soto J, Hernández N, Mejía H y col. Successful treatment of new world cutaneous Leishmaniasis with a combination of topical paramomycin/methylbenzethonium chloride and injectable meglumine. *CID* 1995; 20: 47-51.
45. Torre C, Prada JL, Villanueva JL y col. Successful treatment of antimony-resistant cutaneous Leishmaniasis with liposomal amphotericin B. *CID* 1994; 18: 1024-5.
46. Convit J, Castellanos PL, Ulrich M y col. Immunotherapy of localized, intermediate, and diffuse forms of American cutaneous Leishmaniasis. *J Infect Dis* 1989; 160: 104-15.
47. Bundy DAP. Gender dependent pattern of infection and disease. *Parasitol Today* 1988; 4: 186-9.
48. Aram H, Leibovici V. Ultrasound induced hyperthermia in the treatment of cutaneous Leishmaniasis. *Cutis* 1987; 40: 350-3.
49. Velasco CO, Rivas SB, Reynes B y col. Tratamiento de Leishmaniasis cutánea mediante calor generado por ondas de radio en 220 pacientes de la Chontalpa. Informe de la Secretaría de Salud, México. Junio, 1994.
50. Sacks DL, Barral A, Neva FA. Thermosensitivity patterns of Old vs New world cutaneous strains of *Leishmania* growing within mouse peritoneal macrophages in vitro. *Am J Trop Hyg* 1983; 32: 300-4.
51. Neva FA, Petersen EA, Corsey R, Boegart H, Martínez D. Observation on local heat treatment cutaneous Leishmaniasis. *Am J Trop Hyg* 1984; 33: 800-4.
52. Berman JD. Chemotherapy for Leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical efficacy, and future strategies. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 560-86.
53. Stern P, Levine N. Controlled localized heat therapy in cutaneous warts. *Arch Dermatol* 1992; 128: 945-8.
54. Babajev OG. Treatment of cutaneous Leishmaniasis using a carbon dioxide laser. *Bull WHO* 1991; 69: 103-6.
55. Junaid AJN. Treatment of cutaneous Leishmaniasis with infrared heat. *Int J Dermatol* 1986; 25: 470-2.
56. Dedet JP, Pradinaud R, Gay F. Epidemiological aspects of human cutaneous Leishmaniasis in French Guiana. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989; 83: 616-20.
57. Bruce A. Eficacia de un jabón contra flebótomos. *Bol Of Sanit Panam* 1995; 118: 537-8.
58. Pearson RD, Wheeler DA, Harrison LH, Kay HD. The immunobiology of Leishmaniasis. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 907-27.
59. Nascimiento E, Mayrink W, Michalick MS y col. Vaccination of human against cutaneous Leishmaniasis: Cellular and humoral immune responses. *Infect Immun* 1990; 58: 2198-203.
60. Greenblat CL. The present and future of vaccination for cutaneous Leishmaniasis. In: Mizrahi A, Hertman I, Klinberg MA y col. Eds. *Progress in clinical and biological research*. Vol. 47. New developments with human and veterinary vaccines. New York. Alan R: Liss 1980: 259-85.